

Kaheksija

Zoran Grubič, Nada Rotovnik Kozjek

Uvod

Razvoj kaheksije bistveno poslabša zdravljenje kronične bolezni in kakovost življenja bolnika. Pri bolnikih z razvito kaheksijo je več zapletov zdravljenja in njihovo zdravljenje je dražje. Preprečevanje razvoja tega sindroma in njegovo zgodnje zdravljenje je zato pomembno za optimalno zdravljenje bolezni.

Zares natančne opredelitve kaheksije, ki bi po eni strani zajela vse značilnosti tega sindroma in ki se po drugi strani ne bi prekrivala z opredelitvami drugih stanj, kljub mnogim naporom v tej smeri še nimamo. Opredelitev kaheksije je tako še vedno na ravni, ki je bila nedavno opisana kot »ne morem natančno opredeliti, kaj kaheksija je, prepoznam pa jo, ko jo vidim« (1).

K boljši opredelitvi in razumevanju kaheksije pripomore primerjava s stradanjem pri sicer telesno zdravem človeku (npr. v stanju anoreksije nervoze). Ob taki primerjavi opazimo naslednje: 1) kaheksija lahko nastopi tudi brez anoreksije; 2) medtem ko se pri anoreksiji večina telesne teže izgubi na račun maščevja in le manjši delež na račun izgube skeletnega mišičja, je za kaheksijo značilna sočasna obsežna izguba skeletnega mišičja. Pri bolniku s pljučnim karcinomom, ki je izgubil 30 odstotkov svoje predbolezenske teže, so tako ugotovili 85-odstotno izgubo maščevja in približno enako (75-odstotno) zmanjšanje teže na račun mišičnih beljakovin. In 3) telesna teža kaheksičnega bolnika se zmanjša tudi ob normalnem vnosu hrane (2).

Gornje primerjave že same po sebi kažejo na patofiziološke razlike med stradanjem in kaheksijo. Pri stradanju so procesi, ki jih pretežno uravnavajo ustrezne koncentracijske kombinacije presnovnih hormonov (insulina in njegovih antagonistov), naravnani tako, da se normoglikemija, ki je bistvena za normalno funkcijo živčevja in s tem za preživetje, vzdržuje ob čim bolj ekonomični izrabi kaloričnih zalog. Tako začnejo možgani že po tednu dni stradanja kot vir energije uporabljati tudi ketonske kisline, katerih vir je maščevje, ta adaptacija pa omogoča upočasnitev procesa glukoneogeneze, ki je sicer glavni porabnik telesnih beljakovin. Pri kaheksiji pa se v uravnavanje presnove močno vplete signaliziranje prek citokinov, ki jih sicer najdemo v krvi med vnetnimi stanji. Zvišane koncentracije C- reaktivnega proteina (CRP), dejavnika tumorske nekroze (TNF- α), interlevkinov 1, 6, 8 (IL-1, IL-6 in IL-8) in nekaterih drugih dejavnikov, ki so značilni za vnetja, najdemo tudi v stanju kaheksije. Ti dejavniki pa imajo poleg lipolitičnega tudi izrazito proteolitično delovanje v skeletnem mišičju, kar pojasnjuje prej omenjene razlike med stradanjem in kaheksijo.

Fiziološki pomen opisanih procesov bi lahko bil v luči evlucijskih načel naslednji: pri sicer telesno zdravem človeku se ob pomanjkanju energetskih virov sprožijo procesi, ki tudi ob popolnem stradanju omogočijo prek ekonomicne izrabe glavnih, torej maščobnih skladišč energije v telesu sorazmerno dolgo preživetje (pri povprečnem, 70 kg težkem človeku okrog 40 dni). Pri zgoraj naštetih kroničnih boleznih, ki so v primerjavi s stradanjem v razvoju človeškega organizma predstavljale bistveno blažji evlucijski pritisk, se uspešni presnovni obrambni mehanizmi niso razvili. Stereotipna obrambna reakcija v smislu proženja vnetnih dejavnikov, ki prek pospešenega beljakovinskega katabolizma, ob upočasneni beljakovinski sintezi, zvečajo pool prostih aminokislin za sintezo (v akutnem smislu) življenjsko pomembnejših beljakovin, sicer lahko zaščitijo organizem pred npr. akutnim vdorom mikroorganizmov. V takih in podobnih okoliščinah je torej ta obramba smiselna, poleg tega pa so v sicer zdravem organizmu v takih stresnih razmerah provnetni dejavniki prek raznih negativnih povratnih zvez uravnoreženi z antivnetnimi, kot so npr. glukokortikoidi, ki poskrbijo, da vnetje ostaja znotraj meja svojih obrambnih funkcij. V stanjih, kot je rak in druge kronične vnetne bolezni, ki zaradi sistemskega vnetnega odziva nanje, in tudi neposredno, močno oslabijo normalno delovanje homeostaze, pa pomeni tak odgovor dodatno izčrpanje organizma in tako poveča zbolewnost, zmanjša kakovost življenja in poveča smrtnost.

Kaheksijo bi bilo torej še najprimerneje opredeliti kot sindrom, ki se razvije kot posledica katabolnih procesov tudi ob zadostnem vnosu hrane in jo je treba razlikovati od stanj, kot so sarkopenija, kjer gre za selektivno izgubo skeletne mišične mase, ali telesnega propadanja (wasting), ki ima drug pomen in je kot pojem lahko primeren za opredelitev predklinične faze kaheksije (glej spodaj).

Ker je znanje o kaheksiji, kot pomembnem delu kroničnih boleznih, dokaj slabo prisotno, so tudi terapevtski ukrepi velikokrat (pre)pozni in relativno neučinkoviti. Eden izmed pomenih razlogov za takšno stanje je nedvomno tudi strokovna nedorečenost opredelitve sindroma kaheksije in terminologije na tem področju. Ta problem seveda ne obstaja samo pri nas, je globalen in zato je bil oktobra na Evropskem kongresu ESPEN (Evropsko združenje za klinično prehrano in presnovo) podan predlog opredelitve in obravnave sindroma kaheksije. Ta predlog smo obravnavali tudi v Sloveniji. 7. decembra 2006 je bila v hotelu Mons »konsenzus« konferenca v organizaciji Slovenskega združenja za klinično prehrano. Nanjo smo povabili vodilne slovenske strokovnjake s področja kroničnih vnetnih boleznih in klinične prehrane ter predsednika Hrvaškega združenja za klinično prehrano, doc. dr. Željka Krznariča, dr. med., ki je predstavil hrvaška priporočila o obravnavi kaheksije.

V nadaljevanju je objavljen predlog opredelitve in obravnave sindroma kaheksije.

Predlog opredelitve in priporočil za obravnavo kaheksije

Kaheksija je kompleksen sindrom, ki se razvije kot posledica vnetnega stanja in spremlja številne kronične bolezni:

- rak,
- kronično srčno odpoved,
- kronično odpoved ledvic,
- jetrno odpoved,
- revmatoidni artritis,
- kronično obstruktivno odpoved pljuč,
- AIDS,
- druga kronična vnetna stanja.

Opredelitev

Kaheksija je kompleksen in večplasten sindrom, ki je posledica kroničnega vnetja in povzroča presnovne spremembe, ki vodijo v izgubo puste in maščobne telesne mase ter v zmanjšanje zmogljivosti.

Pogosto jo spremlja anoreksija.

Kaheksija je povezana s povečano zbolewnostjo, slabšo kakovostjo življenja in povečano smrtnostjo.

Glede na patofiziološke procese in klinično pojavnost jo lahko razdelimo v:

- **predklinično fazo**, za katero je značilno vnetno stanje, aktivacija intramuskularnih proteolitičnih sistemov in verjetno inhibicija anabolnih presnovnih poti, kar vodi v telesno propadanje (wasting),
- **klinično fazo**, za katero je značilna anoreksija, presnovne spremembe, izguba puste in maščobne telesne mase ter zmanjšana zmogljivost.

Osnovna patogenetska motnja v razvoju kaheksije je vnetje.

Najbolj značilni citokini in humoralni faktorji, ki jih povezujemo z razvojem kaheksije, so: TNF, IFN, IL-1, IL-6, LMF, PIF.

Kaheksija se razlikuje od sarkopenije in navadnega telesnega propadanja (wasting)

Sarkopenija: izguba skeletne mišične mase.

Telesno propadanje: proces izgubljanja in propadanja telesnih struktur; lahko se razvije tudi kot posledica stradanja.

Kaheksija: sindrom, ki se razvije kot posledica katabolnih patofizioloških pogojev; v nasprotju z telesnim propadanjem tudi ob zadostnem vnosu hrane.

Diagnoza kaheksije

Pri diagnozi kaheksije si poleg splošne in specifične anamneze (prehranska anamneza), pomagamo predvsem z:

- antropometričnimi meritvami (indeks telesne mase, kožne gube),
- biokemičnimi markerji vnetja (CRP),
- funkcionalnimi meritvami, kot je test stiska roke,
- meritvijo sestave telesa (bioimpedanca, denzitometrija).

Anoreksija

Velik delež bolnikov z rakom ali drugimi kroničnimi vnetnimi boleznimi ima zmanjšan vnos hranil, kar zagotovo pripomore k izgubi telesne mase.

Nezadosten vnos energije in proteinov je lahko neposredna posledica kronične vnetne bolezni in specifičnega zdravljenja. Klasičen primer je anoreksija zaradi presnovnih sprememb pri rakasti bolezni in zdravljenju.

Kako postavimo diagnozo anoreksije, ki je sekundarna zaradi kronične bolezni?

Uporabimo lahko:

- vprašalnik (zgodnja sitost, sprememba okusa, odpor do mesa, navzea/bruhanje),
- VAS (vidna analogna skala 1-10),
- prehranski dnevnik.

Patogeneza anoreksije pri kroničnih boleznih je multifaktorialna in je povezana s fiziološkimi mehanizmi, ki kontrolirajo vnos hrane.

Vključeni so številni mediatorji in mehanizmi:

- grelin,
- leptin,
- drugi hormoni, predvsem hormoni stresa: katekolamini in kortizol,
- signali energetskih poti,
- citokini,
- POMC/CART pot, neuropeptid Y/AgRP,
- hipotalamični prenašalci.

Obravnavna kaheksije

Spoznanja kažejo, da je bolje (in bolj uspešno) preprečevati kot zdraviti sindrom kaheksije. S preventivo kaheksije naj bi pričeli že **ob diagnozi potencialno kahektične bolezni, čeprav bolnik še ne hujša.**

Z njeno terapijo pa, kadar bolnik začne izgubljati telesno težo: **izguba 5 odstotkov telesne teže v šestih mesecih, ob zadostnem vnosu hrane.**

| | KDAJ | ZAKAJ | KJE |
|--|--|---------------------------------------|-------------------|
| Prehranska obravnavna | Takoj ob diagnozi | Zmanjšanje razvoja sindroma kaheksije | Mesto zdravljenja |
| Prehranski dodatki | <ul style="list-style-type: none">glede na vnos hranilfarmakonutricija | Zmanjšanje razvoja sindroma kaheksije | |
| Umetna prehrana Enteralna prehrana | <ul style="list-style-type: none">glede na vnos hranilfarmakonutricija (omega-3 maščobne kisline) | Zmanjšanje razvoja sindroma kaheksije | |
| Umetna prehrana Parenteralna prehrana | Glede na vnos hranil | Zmanjšanje razvoja sindroma kaheksije | |
| Farmakonutricija: glutamin, odmerek | 3- do 4-krat 10 g | Imunonutricija | |
| Farmakonutricija: omega-3 maščobne kisline, odmerek EPA | 2 g | Zmanjša vnetno stanje | |

Podpisniki predloga opredelitev in priporočil za obravnavo kaheksije:

Mag. Aleksander Aničin, dr. med., specialist otorinolaringolog, UKC Ljubljana, prim. Jožica Červek, dr. med, specialistka interne medicine, Oddelek za akutno paliativno oskrbo, Onkološki inštitut Ljubljana, prof. dr. Zoran Grubič, dr. med., Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v

Ljubljani, Jasenka Gugić, dr. med.,specializantka radioterapije, Oddelek za akutno paliativno oskrbo, Onkološki inštitut Ljubljana, Irena Hren, dipl. živ. tehnolog, dietetik, Onkološki inštitut Ljubljana, prof. dr. Lidija Kompan, dr. med., specialistka anesteziologije in reanimatologije, UKC Ljubljana, mag.Viljem Kovač, dr. med., specialist radioterapevt, Onkološki inštitut Ljubljana, asist. mag. Stojan Kostanjevec, predsednik Združenja nutricionistov Slovenije, doc. dr. Željko Krznarić, dr. med., specialist gastroenterolog, Klinični center Rebro, Zagreb, mag. Cvetka Pernat, dr. med., Oddelek za gastroenterologijo, UKC Maribor, mag. Nada Rotovnik Kozjek, dr. med., specialistka anesteziologije, Onkološki inštitut Ljubljana, doc. dr. Mitja Lainščak, dr. med., specialist kardiolog, Splošna bolnica Murska Sobota, Miloš Milošević, dr. med., specializant kirurgije, Ljubljana, doc. dr. Branko Zakotnik, dr. med., specialist internist, Onkološki inštitut Ljubljana, mag.Uroš Smrdel, dr. med., specialist radioterapevt, Onkološki inštitut Ljubljana.

Ljubljana, 7. december 2006