

# Kliničke osobitosti kaheksija u bolesnika sa srčanim popuštanjem i tumorskim bolestima

---

**Letilović, Tomislav**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2013**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:623772>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-23**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)





## **Središnja medicinska knjižnica**

**Letilović, Tomislav (2013) *Kliničke osobitosti kaheksija u bolesnika sa srčanim popuštanjem i tumorskim bolestima [Clinical characteristics of cachexias in patients with congestive heart failure and tumor diseases]*. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.**

<http://medlib.mef.hr/1888>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

Tomislav Letilović

**Kliničke osobitosti kaheksija u bolesnika sa  
srčanim popuštanjem i tumorskim  
bolestima**

DISERTACIJA



Zagreb, 2013.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

Tomislav Letilović

**Kliničke osobitosti kaheksija u bolesnika sa  
srčanim popuštanjem i tumorskim  
bolestima**

DISERTACIJA

Zagreb, 2013.

Disertacija je izrađena u Klinici za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Merkur i Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Kliničke bolnice Merkur

Voditelj rada: prof. dr. sc. Radovan Vrhovac

Zahvaljujem svim djelatnicima Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Merkur kao i djelatnicima Zavoda za kliničku kemiju Kliničke bolnice Merkur.

Posebna zahvala Lani i Borni na strpljenju i potpori, a najveća mami i Radovanu na nemjerljivom doprinosu u izradi disertacije.

# SADRŽAJ

## POPIS KRATICA

### 1. UVOD

1.1. Definicija kaheksije	1
1.2. Prevalencija i prognostički značaj	1
1.3. Patofiziološki mehanizmi nastanka kaheksije	2
1.4. Kliničke, antropometrijske i laboratorijske karakteristike kaheksije	6
1.5. Liječenje kaheksije	8

### 2. HIPOTEZA

### 3. OPĆI I SPECIFIČNI CILJEVI

3.1. Opći ciljevi	11
3.2. Specifični ciljevi	11

### 4. ISPITANICI, MATERIJALI I METODE

4.1. Ispitanici	
4.1.1. Kriteriji uključivanja	12
4.1.2. Kriteriji isključivanja	12
4.2. Klinička obrada ispitanika	13
4.3. Laboratorijska obrada ispitanika	14
4.4. Statistika	15
4.5. Etička načela	15

### 5. REZULTATI

5.1. Osnovne kliničke karakteristike bolesnika i kontrolne skupine	16
5.2. Usporedba dva korištena modela za dijagnozu kaheksije	
5.2.1. Osnovni model – gubitak tjelesne težine u određenom razdoblju	17
5.2.2. Izravna usporedba dva modela	18
5.2.3. Evaluacija dodatnih kriterija zadanih novom definicijom	20
5.2.3.1. Smanjena mišićna snaga	20
5.2.3.2. Umor	22
5.2.3.3. Anoreksija	24
5.2.3.4. Smanjen indeks nemasne mase	25
5.2.3.5. Laboratorijski parametri - CRP, hemoglobin, albumin	26
5.2.3.5.1. CRP >5 mg/L	27
5.2.3.5.2. Hemoglobin <120 g/L	28

5.2.3.5.3. Albumin <32 g/L	29
5.3. Usporedba antropometrijskih podataka	
5.3.1. Usporedba antropometrijskih podataka s obzirom na status uhranjenosti	31
5.3.2. Usporedba antropometrijskih varijabli u bolesnika s anamnezom gubitka tjelesne težine s obzirom na dijagnostičku podskupinu	32
5.4. Mjerenje izlučivanja ureje u 24-satnom uzorku urina	
5.4.1. Analiza mjerenja izlučivanja ureje u cjelokupnom uzorku s obzirom na dijagnostičku podskupinu	33
5.4.2. Analiza mjerenja izlučivanja ureje s obzirom na dijagnostičku podskupinu bez anamnestičkog podatka o gubitku težine	35
5.4.3. Analiza mjerenja izlučivanja ureje s obzirom na dijagnostičku podskupinu i anamnestički podatak o gubitku težine	37
5.4.4. Analiza mjerenja izlučivanja ureje unutar dijagnostičke skupine s obzirom na anamnestički podatak o gubitku težine	39
<b>6. RASPRAVA</b>	
6.1. Evaluacija definicije – izravna usporedba dva modela	41
6.2. Evaluacija dodatnih kliničko-laboratorijskih kriterija zadanih novom definicijom	43
6.3. Neodgovorena pitanja o definiciji kaheksije	46
6.4. Usporedba tipičnih antropometrijskih varijabli u ovisnosti o dijagnostičkoj podskupini	48
6.5. Mjerenje izlučivanja ureje u 24 satnom uzorku urina	48
6.6. Potencijalni nedostaci istraživanja	50
<b>7. ZAKLJUČCI</b>	52
<b>8. SAŽETAK</b>	53
<b>9. SUMMARY</b>	54
<b>10. LITERATURA</b>	54
<b>11. ŽIVOTOPIS</b>	69

## **POPIS KRATICA**

ACE – eng. angiotensin converting enzyme

BMI - eng. body mass index

CRP - C-reaktivni protein

GPS - eng. Glasgow prognostic score

IGF I - eng. insulin like growth factor I

LMF - eng. lipid mobilizing factor

NYHA – eng. New York Heart Association

PIF - eng. proteolysis inducing factor

TNF-  $\alpha$  – eng. tumor necrosis factor  $\alpha$

TNFR1 – eng. tumor necrosis factor receptor 1



# 1. UVOD

## 1.1. Definicija kaheksije

Više od 2000 godina poznata je povezanost kaheksije i lošijeg kliničkog ishoda u bolesnika s različitim bolestima<sup>1,2</sup> kao i u osoba starije životne dobi<sup>3</sup>. Sama riječ kaheksija kovanica je nastala spajanjem dviju grčkih riječi κακός (kakos - loš) i χεξις (heksis – stanje, izgled), a Hipokrat je stanje bolesnika s kaheksijom opisao riječima: „meso nestaje i mijenja ga voda...., abdomen se puni vodom, otječu ruke i noge,.... ramena, ključne kosti, prsni koš i natkoljenice se tope...“<sup>4</sup>.

Bez obzira na to što je kaheksija kao stanje stoljećima poznata, tek je posljednjih godina jasno klinički definirana kao sindrom koji se ne sastoji samo od gubitka tjelesne težine već uključuje dodatne laboratorijske i kliničke parametre. Navedenom se definicijom tako sada za dijagnozu sindroma kaheksije traži, uz prisutnost gubitka 5% tjelesne težine u prethodnih dvanaest mjeseci ili manje, i dodatnih barem tri od pet kliničko-laboratorijskih karakteristika. Ove dodatne karakteristike uključuju smanjenu mišićnu snagu, umor, gubitak apetita, snižen indeks nemasne mase kao i prisutnost abnormalnosti jednog od tri rutinska laboratorijska parametra (hemoglobin, C-reaktivni protein, albumin)<sup>5,6</sup>. Prije ove definicije sve dotadašnje studije kaheksiju su definirale samo kao gubitak određenog postotka tjelesne težine u određenom razdoblju uz značajne razlike u postotku izgubljene tjelesne težine koji je izabran kao granica za definiciju kaheksije.

Kaheksiju ne bi trebalo zamijeniti s malnutricijom. To je termin koji se koristi za pothranjenost koju je moguće korigirati adekvatnim unosom kalorija, za razliku od kaheksije koja je proces koji napreduje i usprkos adekvatnom kalorijskom unosu<sup>7</sup>. Za involutivne procese starenja koji uključuju promjenu strukture tijela najčešće se koristi termin sarkopenija<sup>8</sup>.

## 1.2. Prevalencija i prognostički značaj

Procjenjuje se da je više od 5 milijuna ljudi u Sjedinjenim Američkim Državama zahvaćeno sindromom kaheksije<sup>9,10</sup>. Prevalencija kaheksije u pojedinim bolestima je različita te se susreće u otprilike 15% bolesnika sa srčanim popuštanjem<sup>11</sup>, 25% bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem na dijalizi<sup>12,13</sup> i do 40% bolesnika s malignim bolestima<sup>8,14</sup>. Učestalost

kaheksije kod bolesnika s malignim tumorima varira, a najučestalija je (80%) među bolesnicima s tumorima gornjeg dijela probavnog sustava i gušterače<sup>15</sup> dok se nešto rjeđe (oko 60%) pojavljuje u bolesnika s tumorima pluća<sup>16</sup> ili dojke (40%)<sup>17</sup>. Kaheksija se nadalje susreće češće u bolesnika s kroničnom opstruktivnom bolesti pluća<sup>18</sup>, reumatoidnim artritism<sup>19</sup> i AIDS-om<sup>20</sup> te rjeđe i u drugim bolestima.

Povezanost kaheksije s lošijim kliničkim ishodom vrlo je dobro dokumentirana. Primjerice, tako bolesnici s kaheksijom u sklopu srčanog popuštanja imaju rizik smrti od čak 40% u 16 mjeseci, za razliku od rizika bolesnika bez kaheksije kod kojih rizik iznosi oko 10%<sup>21,22</sup>. Prediktivna vrijednost kaheksije neovisna je o dobi, ejectiveskoj frakciji, NYHA klasi ili maksimalnoj potrošnji kisika<sup>23</sup>. Snažan učinak adekvatne tjelesne težine na klinički ishod bolesnika sa srčanim popuštanjem očituje se možda ponajviše i u takozvanom „paradoksu debljine“. Premda je poznato kako je prekomjerna tjelesna težina u općoj populaciji nepovoljna karakteristika povezana s povećanim mortalitetom i morbiditetom, studije na bolesnicima s kroničnim srčanim popuštanjem su pokazale kako je viši indeks tjelesne mase (*eng. body mass index - BMI*) udružen s manjim mortalitetom, odnosno kako pretili bolesnici sa srčanim popuštanjem žive dulje od onih s normalnom, a napose onih sa sniženom tjelesnom težinom<sup>24,25</sup>. Dodatno interesantan je i podatak kako viša vrijednost ukupnog i LDL kolesterola također smanjuju smrtnost u bolesnika sa srčanim popuštanjem<sup>26</sup> te je tako skovana i hipoteza o reverznoj epidemiologiji kod srčanog popuštanja<sup>27</sup>. Sličnu povezanost gubitka tjelesne težine i nepovoljnog ishoda moguće je naći i u bolesnika s tumorskim bolestima<sup>28,29</sup> pa se tako procjenjuje kako 20% bolesnika s tumorima umire zbog kaheksije<sup>30,31</sup>, što dovodi do gotovo 2 milijuna smrti u SAD-u godišnje<sup>32</sup>. U bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti na dijalizi, kao i u bolesnika s razvijenim sindromom stečene imunodeficijencije, također je moguće pronaći povezanost između smrtnosti i stanja uhranjenosti<sup>33,34</sup>. Kaheksija, nadalje, nepovoljno utječe i na ishod liječenja kemoterapijom<sup>35</sup>, kao i na ishod operativnih zahvata<sup>36,37</sup>.

### **1.3. Patofiziološki mehanizmi nastanka kaheksije**

Kaheksija nastaje kao posljedica neravnoteže unosa energije odnosno kalorija i njihove potrošnje. U početku se smatralo kako je smanjen unos hrane isključivi uzrok kaheksije. Smanjen unos kalorija odnosno dušičastih proizvoda nije dokazan, no pokazano je kako je taj unos u bolesnika sa srčanim popuštanjem značajno manji od dnevne potrošnje kalorija i

proteina, što rezultira negativnom kalorijsko-proteinskom ravnotežom<sup>38</sup>. U tumorskih bolesnika, u skupini s gubitkom na tjelesnoj težini, naspram onih bez gubitka tjelesne težine, također nije nađen smanjen unos kalorija<sup>39</sup>. S druge pak strane, tumorski bolesnici u uznapredovalom stadiju bolesti s većim kalorijskim unosom imaju duže preživljene u odnosu na one s manjim unosom<sup>40</sup>.

Drugi logičan razlog smanjenoj dostupnosti kalorija organizmu bila bi malapsorpcija. U bolesnika sa srčanim popuštanjem, pogotovo u onih s trikuspidnom regurgitacijom, postoji edem crijevnih resica koji bi mogao dovesti do smanjenje apsorpcije kao i gubitka proteina crijevom<sup>41,42</sup>. Malapsorpcijske studije u bolesnika sa srčanom slabosti uistinu su pokazale malapsorpciju masti<sup>43</sup>, ali ne i gubitak proteina crijevom<sup>44,45</sup>. Malapsorpcija je također pokazana u tumorskih bolesnika i to gotovo isključivo u onih s tumorima probavnog trakta<sup>46</sup>. Ipak, klasični se malapsorpcijski sindromi moraju odvojiti od sindroma kaheksije, a prisutnost jednog od njih isključuje dijagnozu kaheksije.

Pojačana potrošnja kalorija i negativna kalorijsko-energetska ravnoteža posljedica su vjerojatno i pojačanog bazalnog metabolizma koji je dokazan u bolesnika sa srčanim popuštanjem<sup>47,48</sup>, premda u bolesnika s kaheksijom nije uočen pojačan bazalni metabolizam u usporedbi s kontrolnom skupinom<sup>49,50</sup>. Pojačan bazalni metabolizam dokazan je i u bolesnika s tumorima gušterače i pluća, dok bolesnici s tumorima debelog crijeva i želuca nisu pokazivali pojačan bazalni metabolizam<sup>51</sup>. Ubrzani bazalni metabolizma posljedica je neefektivnog metabolizma, kako na razini stanice<sup>52</sup> tako i cjelokupnog organizma<sup>53</sup>. Poznato je, naime, kako većina tumorskih stanica svoju energiju dobiva procesima anaerobne glikolize, za čije održavanje organizam troši značajne količine energije koja se pak namiče ubrzanim proteolitičkim i lipolitičkim procesima<sup>54</sup>.

Metaboličke i posljedične kliničke promjene posljedica su aktivacije imunološkog i endokrinog sustava odnosno, pojačane ekspresije brojnih citokina i hormona<sup>55,56</sup>. U bolesnika sa srčanim popuštanjem uočena je aktivacija renin angiotenzin aldosteronskog sustava, što može aktivirati proteasomsku razgradnju proteina u skeletnim mišićima<sup>57,58</sup>. Katabolički učinak angiotenzina dokazan je i u životinjskim modelima bez srčanog popuštanja, te se tako smatra mogućim katalizatorom procesa i u tumorskoj kaheksiji<sup>59</sup>. Možda najdulje poznata kao i najpodrobnije definirana je aktivacija tumor nekrotizirajućeg faktora  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ), poznatog i kao kahektin. Povišena koncentracija TNF-  $\alpha$  pronađena je u sveukupnoj populaciji bolesnika sa srčanim popuštanjem, a napose u bolesnika koji su bili kahektični<sup>60</sup>. Koncentracija topivog receptora TNF-  $\alpha$ , takozvanog TNFR1, korelira s preživljenjem bolesnika sa srčanim popuštanjem<sup>61,62</sup> dok koncentracija TNF-  $\alpha$  korelira s funkcionalnim kapacitetom bolesnika<sup>63</sup>.

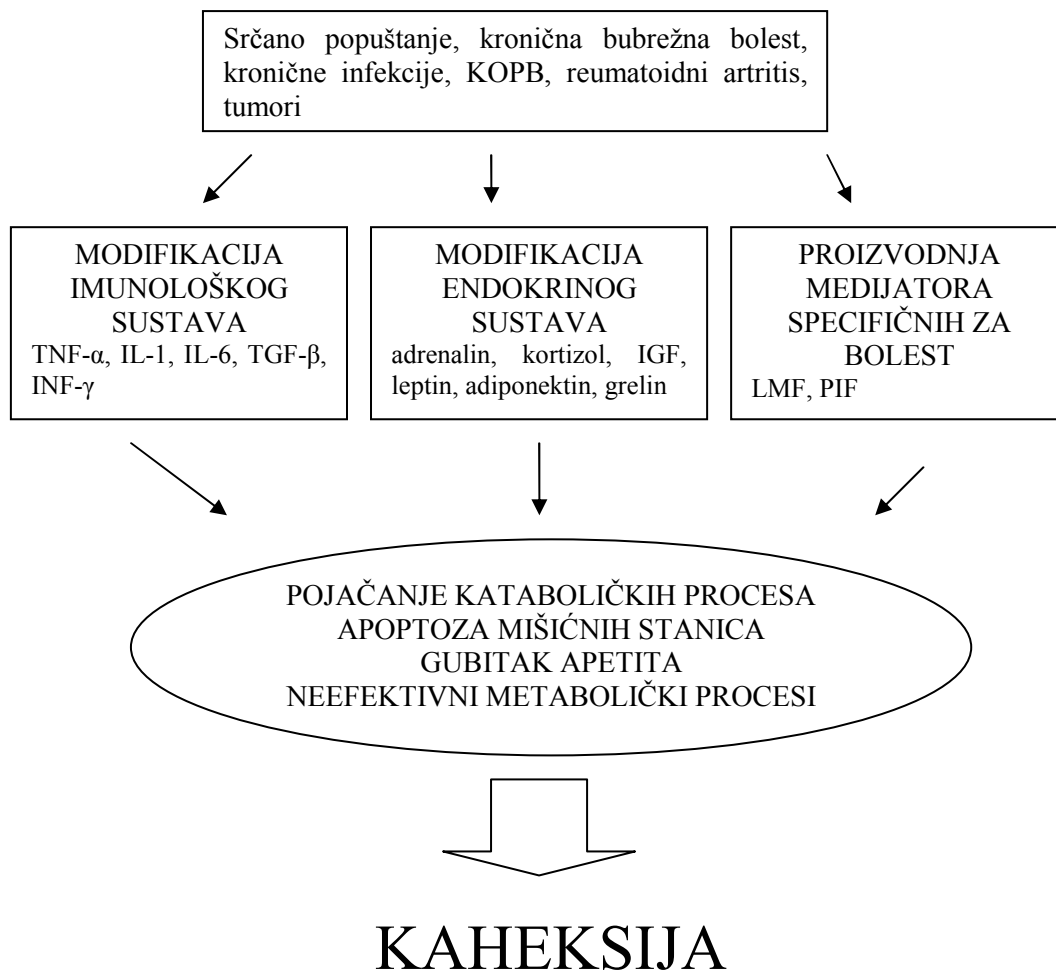
Uzrok povišene koncentracije TNF-  $\alpha$  nije do kraja poznat, no smatra se kako bi mogao biti posljedica pojačane translokacije bakterijskih endotoksina kroz edematoznu sluznicu crijeva<sup>64</sup>. Sposobnost vezanja bakterijskih endotoksina koju iskazuju lipoproteinske čestice vjerojatno dijelom objašnjava njihov zaštitni učinak u bolesnika sa srčanim popuštanjem<sup>65</sup>. Nepovoljni učinci povišene koncentracije TNF- $\alpha$  očituju se u njegovoj sposobnosti indukcije proteolize, apoptoze pa čak i njegovoj direktnoj kardiotoksičnosti<sup>66,67</sup>. Povezanost kaheksije, lošije prognoze i povišene razine TNF-  $\alpha$  pokazana je i u nekih bolesnika s tumorskim bolestima<sup>68,69</sup> te je također pokazano da ovaj čimbenik koji je dobio svoje ime po sposobnosti indukcije nekroze tumora ustvari često potiče njegov rast<sup>70,71</sup>. Slični nepovoljni učinci na prognozu i nutritivni status bolesnika pokazani su i kod povišene koncentracije interleukina-6<sup>72,73</sup> te interleukina-1<sup>74,75</sup>. S druge pak strane, postoje studije koje ne pokazuju nikakvu povezanost između koncentracije TNF-  $\alpha$  i gubitka tjelesne težine u tumorskih bolesnika<sup>76</sup>.

Osim TNF-  $\alpha$  u kahektičnih bolesnika sa srčanim popuštanjem pronađena je i povišena koncentracija adrenalina i noradrenalina, kortizola i hormona rasta<sup>77</sup> te njegovog produkta, inzulinu sličnog hormona rasta I (*eng. insulin like growth factor* – IGF I)<sup>78</sup>. Povišene koncentracije glukokortikoida i gubitak tjelesne težine u tumorskim bolestima opisane su za sada primarno u animalnim modelima<sup>79</sup>. Povišene koncentracije leptina<sup>80,81</sup> i adiponektina<sup>82</sup>, hormona važnih u metabolizmu masti i poticanju apetita, također su pronađene u bolesnika s kaheksijom i srčanim popuštanjem<sup>83</sup>. Podaci o koncentraciji leptina u tumorskim bolestima su kontradiktorni te su tako pronađene snižene koncentracije u tumorskih bolesnika s tumorima gastrointestinalnog sustava<sup>84</sup> i povišene koncentracije u bolesnika s tumorima dojke<sup>85</sup>. Korelacija između gubitka tjelesne težine i razine adiponektina u bolesnika s tumorima pluća također nije konzistentno dokazana<sup>86</sup>. Inzulinska rezistencija pronađena je u cjelokupnoj populaciji bolesnika sa srčanim popuštanjem<sup>87</sup>. Povezanost intolerancije glukoze i tumorske bolesti jedna je od najdulje poznatih povezanosti tumora i poremećaja u metabolizmu te gotovo 40% bolesnika s tumorima pokazuje intoleranciju glukoze<sup>88</sup>. U novije vrijeme otkriven je citokin grelin koji regulira apetit te potiče lučenje hormona rasta. Njegova je koncentracija također povišena u kahektičnih bolesnika sa srčanim popuštanjem<sup>89</sup>, a njegova primjena kako u animalnim modelima<sup>90,91</sup> tako i u nekim manjim humanim kliničkim ispitivanjima u bolesnika sa srčanim popuštanjem<sup>92,93</sup> kao i u onih s tumorskim bolestima<sup>94</sup> daje obećavajuće rezultate.

Aktivacija endogenih imunoloških i endokrinih mehanizama nije, međutim, jedini uzrok opaženih metaboličkih i kliničkih promjena. Pokazano je kako tumori mogu oslobađati specifične tvari koje pokazuju kataboličke učinke. Iz tumorskih staničnih kultura izoliran je

tako lipid mobilizirajući čimbenik (*eng. lipid mobilizing factor – LMF*) koji može dovesti do deplecije lipida u animalnim tumorskim modelima<sup>95</sup> te je dokazan i u serumu bolesnika s tumorima, i to u koncentraciji proporcionalnoj gubitku tjelesne težine<sup>96</sup>. Drugi specifični tumorski čimbenik izoliran iz tumorskih staničnih kultura, čimbenik je indukcije proteolize (*eng. proteolysis inducing factor – PIF*). Biološki učinak mu je u snažnom poticanju proteolize, a postoje i dokazi o povezanosti stupnja gubitka tjelesne težine u tumorskih bolesnika s njegovom ekskrecijom u urinu<sup>97</sup>.

Navedena pojačana aktivacija pojedinih endogenih mehanizama ili proizvodnja specifičnih (primarno u tumorskim bolestima) kataboličkih čimbenika rezultira u sveukupnom pojačanju kataboličkih procesa, uz kočenje anaboličkih. Takav poremećaj ravnoteže dovodi do nastupa glikolitičkih, proteolitičkih i lipolitičkih procesa koji za rezultat imaju depleciju osnovnih gradivnih tvari organizma i posljedični gubitak na tjelesnoj težini, odnosno razvoj sindroma kaheksije. Zbirni shematski prikaz patofizioloških mehanizama kaheksije prikazan je u slici 1.



Slika 1. Zbirni shematski prikaz patofiziologije kaheksije.

#### 1.4. Kliničke, antropometrijske i laboratorijske karakteristike kaheksije

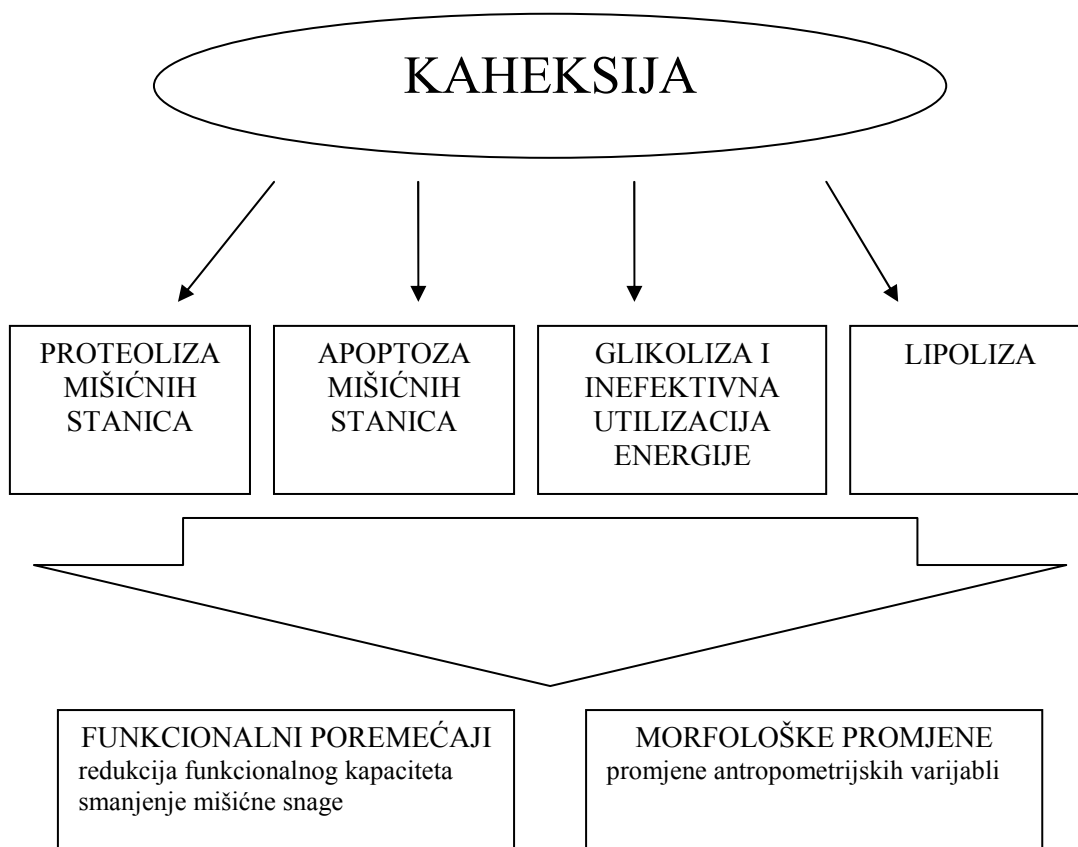
Gubitak tjelesne mase u kaheksiji zahvaća ponajprije skeletnu muskulaturu posljedično pojačanoj proteolizi<sup>98,99,100</sup> te ubrzanom procesu apoptoze<sup>101,102</sup>, što rezultira morfološkim i funkcionalnim promjena mišićnih vlakana koje su patohistološki različite od promjena vidljivih u osoba u kojih je gubitak mišićne mase nastao kao posljedica mirovanja<sup>103,104</sup>. Za razliku od klasične malnutricije proteolitički procesi ponajprije zahvaćaju skeletnu muskulaturu dok su rezerve proteina u visceralnim organima očuvane<sup>105</sup>. Reducirana masa skeletne muskulature dovodi pak do smanjenog funkcionalnog kapaciteta bolesnika<sup>106,107,108,109</sup>. Posebno se interesantnim čini činjenica kako je reducirana mišićna masa neovisni prediktor funkcionalnog kapaciteta bolesnika sa srčanim popuštanjem, dok konvencionalni ehokardiografski parametri kao što je ejekcijska frakcija ili udarni volumen to nisu<sup>110</sup>. Ovakvo je stanje posljedica pretjerane aktivnosti autonomnih mišićnih refleksa odgovornih za osjećaj umora, takozvanih ergorefleksa, koja je pokazana u kahektičnih bolesnika sa srčanim popuštanjem<sup>111</sup>. Nadalje bolesnici s kaheksijom pokazuju poremećaj autonomnih refleksa kao što su refleksi baroreceptora, poremećaj varijabilnosti srčane frekvencije uz povećanu senzitivnost kemoreceptora što sve može doprinijeti intoleranciji napora<sup>112,113</sup>. U bolesnika s kaheksijom kao posljedicom srčanog popuštanja dokazan je i gubitak srčanog mišića kojega nije moguće uočiti u bolesnika sa srčanim popuštanjem u kojih se nije razvila kaheksija<sup>114,115</sup>. Ukupni gubitak na tjelesnoj težini nije samo posljedica gubitka mišićne mase budući da kaheksija zahvaća i kosti<sup>116</sup> i masno tkivo<sup>117,118,119</sup>.

Navedene promjene u strukturi tijela bolesnika rezultiraju tipičnim fenotipom kojeg je moguće izraziti različitim antropometrijskim varijablama. Tako bolesnici s kaheksijom i srčanim popuštanjem, osim smanjene tjelesne mase i indeksa tjelesne mase, imaju i manji opseg nadlaktice, manji obujam struka i kukova te značajno reducirane kožne nabore<sup>120,121</sup>. Slične rezultate pokazuju i bolesnici s tumorskim bolestima i razvijenom kaheksijom<sup>122,123</sup>. Ovakvi jednostavni klinički testovi indirektni su pokazatelj promjene strukture tijela koju je moguće preciznije karakterizirati kompleksnijim testovima, kao što su test bioelektrične impedance<sup>124,125</sup>, pletizmografija, apsorpciometrija, kompjuterizirana tomografija ili magnetska rezonanca<sup>126</sup>.

Osim metoda morfološke procjene stanja organizma klinički su jednako važne, premda značajno rjeđe korištene, metode procjene funkcionalnog statusa. Klasične metode za procjenu funkcionalnog statusa jesu ergometrija ili spiroergometrija koje su relativno jednostavne, ali ipak zahtijevaju suradljivost bolesnika, odnosno prije svega njihovu dobru

pokretljivost. Obzirom na dob i stanje populacije s kaheksijom, kao metoda izbora u procjeni funkcionalnog statusa bolesnika, etablirana je metoda mjerenja snage ručnog stiska koja se jednostavno izvodi, a pokazala je reproducibilnost<sup>127</sup> i povezanost s kliničkim ishodom kako u kahektičnih tako i u nekahektičnih bolesnika i u zdravoj populaciji<sup>128</sup>.

Navedene kliničke, morfološke i funkcionalne promjene nastaju kao posljedica patofizioloških mehanizama kaheksije što je shematski prikazano na slici 2.



Slika 2. Shematski prikaz povezanosti patofizioloških mehanizama kaheksije i kliničkih prezentacija bolesnika.

Modifikacija imunološkog i endokrinološkog sustava, kao osnovni patofiziološki mehanizam kaheksije, dovodi do promjene u sintetskoj aktivnosti pojedinih organskih sustava što je moguće registrirati manje ili više rutinskim laboratorijskim testovima. Navedena se modifikacija najčešće zbirno naziva reakcijom akutne faze, a nalazimo je u raznorodnim kliničkim entitetima. Najbolje su istraženi povezanost kaheksije s promjenama u koncentraciji

hemoglobina, C-reaktivnog proteina (CRP) i albumina zbog čega se njihove koncentracije koriste kao dodatni dijagnostički kriterij u novijoj definiciji kaheksije.

Pokazano je tako kako koncentracija hemoglobina korelira sa stupnjem uhranjenosti kako u bolesnika s kroničnim srčanim popuštanjem<sup>21</sup> tako i u bolesnika s tumorskim bolestima<sup>129,130</sup>. Niža je koncentracija hemoglobina, osim toga, bila povezana i s lošijom prognozom u bolesnika sa srčanim popuštanjem<sup>131,132</sup>, dok za tumorske bolesnike nije utvrđena takva korelacija<sup>133</sup>. Povišenu koncentraciju CRP-a moguće je pronaći u raznorodnim tumorima neovisno o nutritivskom statusu<sup>134</sup>. Bolesnici s kaheksijom i tumorima pak pokazuju više koncentracije CRP-a u odnosu na one bez kaheksije<sup>135,136</sup>, a koncentracija CRP-a pokazuje i korelaciju s preživljenjem<sup>137,138</sup>. Porast koncentracije CRP-a moguće je naći i u kahektičnih bolesnika sa srčanim popuštanjem<sup>21,139</sup>, a za cijelu populaciju bolesnika sa srčanim popuštanjem koncentracija CRP-a snažno korelira s preživljenjem<sup>140,141</sup>. Povezanost preživljenja i koncentracije serumskog albumina u bolesnika sa srčanim popuštanjem<sup>142</sup> i tumorskim bolestima također je dokazana<sup>133,143</sup>. Sniženu koncentraciju serumskog albumina moguće je povezati i s nutritivskim statusom kako u tumorskih<sup>144</sup> tako i u bolesnika sa srčanim popuštanjem<sup>21</sup>, ali i sa samim postojanjem jednog od ova dva klinička entiteta neovisno o tome postoji li poremećaj uhranjenosti ili ne<sup>134,142</sup>.

Uočena povezanost kliničkog ishoda i gore navedenih rutinskih laboratorijskih parametara dovela je, u želji iznalaženja što boljeg prognostičkog modela, do njihovog zbirnog korištenja u svrhu što bolje evaluacije bolesnika. Tako je nastao Glasgowski prognostički indeks (*eng. Glasgow prognostic score – GPS*) koji procjenjuje vjerojatnost preživljenja bolesnika obzirom na prisutnost povišene koncentracije CRP-a (>10 mg/L) i s obzirom na prisutnost snižene vrijednosti albumina (<35 g/L) i koji se pokazao kao učinkovit negativni prognostički marker neovisno o proširenosti i tipu tumora<sup>35,145</sup>. Osim CRP-a, albumina i hemoglobina u procjeni uhranjenosti često se koriste i drugi manje ili više dostupni laboratorijski parametri kao što su: prealbum, tranferin, laktati, ureja, urati i lipidogram<sup>146</sup>.

## 1.5. Liječenje kaheksije

S obzirom na proširenost<sup>147</sup>, učestalost i posljedice<sup>148</sup> kaheksije kod bolesnika sa srčanim popuštanjem započeta je potraga za specifičnom terapijom temeljena ponajprije na patofiziološkim mehanizmima koji ju pokreću<sup>149</sup>. Nakon obećavajućih rezultata animalnih studija<sup>150</sup> i kliničkih studija na manjem broju bolesnika<sup>151</sup> randomizirane dvostruko slijepe



studije u kojima je korišten hormon rasta nisu pokazale značajne kliničke probitke za bolesnike sa srčanim popuštanjem<sup>152,153</sup> premda kasnije studije sa znatno višim dozama hormona rasta pokazuju bolje rezultate<sup>154</sup>. Obzirom na nedvojbenu povezanost TNF- $\alpha$  s kaheksijom<sup>155</sup>, kao i rezultate animalnih<sup>156</sup> i manjih kliničkih studija<sup>157</sup>, velike randomizirane studije s etanerceptom<sup>158,159</sup>, solubilnim receptorom TNF- $\alpha$ , te infliksimabom<sup>160</sup>, kimeričnim protutijelom koje veže TNF- $\alpha$ , dale su razočaravajuće rezultate<sup>161</sup>. Konvencionalna terapija beta blokatorima<sup>162,163</sup> i ACE inhibitorima<sup>164,165</sup> pokazala je povoljne učinke ne samo na preživljenje bolesnika nego i na usporenje razvoja kaheksije. Eksperimentalni animalni modeli pokazuju također povoljne učinke blokatora angiotenzinskih receptora<sup>166</sup>.

Povezanost nepovoljnog kliničkog ishoda s pojavom kaheksije u bolesnika s tumorskim bolestima dovela je do brojnih istraživanja preparata za koje se pretpostavljalo da mogu dovesti do njezina zaustavljanja. Najčešće korišteni preparati spadaju u skupinu onih koji povećavaju apetit takozvanih oreksigenih agensa. Među njima se posebno izdvaja megestrol acetat koji dovodi do porasta apetita i tjelesne težine, no bez učinka na klinički ishod<sup>167</sup>. Kortikosteroidi se također često koriste zbog pozitivnih učinaka na apetit i raspoloženje bolesnika, ali su bez značajnijih učinaka uz značajne nuspojave<sup>168</sup>. Specifični blokatori učinka TNF- $\alpha$  također nisu pokazali značajnijeg učinka na apetit ili oporavak tjelesne težine<sup>169,170</sup>. Brojne studije koje su koristile omega-3 masne kiseline u kasnijim metanalizama nisu pokazale nikakvu razliku prema placebo<sup>171</sup>. Relativni neuspjeh ovih agensa doveo je do pokušaja korištenja kombinirane terapije<sup>172</sup> kao i razvoja novih terapijskih opcija, no za sada bez zapaženijeg učinka. Učinkovitost adekvatne, balansirane prehrane i fizičke aktivnosti često je potpuno neopravdano zanemarena<sup>173</sup>.

## 2. HIPOTEZA

Osnovna odrednica kaheksije jest gubitak na tjelesnoj težini, što je dapače bio dostatan kriterij za dijagnozu kaheksije prema staroj definiciji. Na taj način definirana kaheksija u korelaciji je s kliničkim i laboratorijskim pokazateljima koji su u novijoj definiciji predloženi kao dodatni dijagnostički kriteriji ovog sindroma. Imajući navedeno u vidu, pretpostavka je da dodatak tih parametara ne mijenja prevalenciju kaheksije.

Obzirom na studije koje pokazuju vrlo slične patofiziološke mehanizme nastanka kaheksije u različitim bolestima, a upravo su ti mehanizmi odgovorni za kliničke manifestacije sindroma kaheksije, kliničke karakteristike bolesnika s kaheksijom ne razlikuju se, bez obzira na njen uzrok.

Prisutnost čimbenika uključenih u patofiziološke procese odgovorne za ubranu proteolizu moguće je pronaći u bolesnika s bolestima povezanim s kaheksijom neovisno o njezinu razvitku. Mjerenjem izlučivanja dušičastih proizvoda u urinu, kao mjerom stupnja proteolize u organizmu, moguće je dokazati ubranu proteolizu u svih bolesnika koji imaju bolesti povezane sa sindromom kaheksije, neovisno o tome je li se kaheksija već razvila ili nije.

### **3. OPĆI I SPECIFIČNI CILJEVI**

#### **3.1 Opći ciljevi**

Budući da u novoj definiciji kaheksije dodatni, novi dijagnostički parametri vrlo dobro koreliraju s osnovnim kriterijem zadržanim iz prethodne definicije, nameće se potreba precizne evaluacije nove definicije ponajprije usporedbom s prethodnom, starom definicijom ovog sindroma. Nadalje, prikazivanje kaheksije kao zajedničkog fenomena koji uključuje bolesti s raznorodnim patofiziološkim mehanizmima nastanka nameće i potrebu usporedbe pojedinih tipičnih kliničkih pokazatelja kahektičnih bolesnika s raznorodnim bolestima. Na kraju ćemo pokušati utvrditi vrijednost jednostavne kliničke metode, mjerenje ureje u 24-satnom urinu, u procjeni stupnja proteolize u bolesnika s bolestima povezanim s kaheksijom.

#### **3.2. Specifični ciljevi**

1. Usporediti prevalenciju kaheksije definirane novom definicijom s prevalencijom kaheksije definirane starom definicijom
2. Usporediti tipične kliničke karakteristike kahektičnih bolesnika sa srčanim popuštanjem s kliničkim karakteristikama kahektičnih bolesnika s tumorskim bolestima
3. Usporediti stupanj proteolize između bolesnika sa srčanim popuštanjem ili tumorskim bolestima i razvijenom kaheksijom, bolesnika s navedenim bolestima bez razvijene kaheksije te kontrolne skupine bolesnika

## **4. ISPITANICI, MATERIJALI I METODE**

### **4.1 Ispitanici**

#### **4.1.1. Kriteriji uključivanja**

U istraživanje su uključeni bolesnici primljeni u Kliniku za unutarnje bolesti Kliničke bolnice „Merkur“ u Zagrebu u kojih je postavljena dijagnoza kroničnog srčanog popuštanja bilo koje etiologije ili maligne bolesti bilo kojeg sijela. Prikupljeni su podaci za ukupno 45 bolesnika sa srčanim popuštanjem i 98 bolesnika s tumorskim bolestima, od ožujka 2011. do rujna 2012. godine. Bolesnici s tumorskim bolestima dodatno su podijeljeni u podskupinu onih s hematološkim bolestima (55 bolesnika) i podskupinu onih sa solidnim tumorima (43 bolesnika). Kontrolnu su skupinu činili bolesnici hospitalizirani u Klinici za unutarnje bolesti KB Merkur kod kojih nije postavljena dijagnoza niti jednog od gore navedenih stanja kao niti drugih stanja povezanih s malnutricijom. Prikupljeni su podaci za ukupno 20 ispitanika u kontrolnoj skupini.

Dijagnoza srčanog popuštanja postavljena je ukoliko su zadovoljena sva četiri postavljena kriterija. Kriteriji za dijagnozu srčanog popuštanja bili su klinička slika srčanog popuštanja, radiološki nalaz rengenograma srca i pluća konzistentan sa slikom srčanog popuštanja, ultrazvučni nalaz srca koji pokazuje sistoličku ili dijastoličku disfunkciju te povišena vrijednost B tipa natrijuretskog peptida (BNP >400 pg/mL)<sup>174</sup>. Dijagnoza tumorske bolesti bila je postavljena temeljem specifičnog patohistološkog nalaza u ovoj ili prethodnim hospitalizacijama u ustanovama u kojima je bolesnik liječen.

#### **4.1.2. Kriteriji isključivanja**

Isključujući kriteriji za skupinu bolesnika i za kontrolnu skupinu bili su: dob manja od 18 godina, gladovanje, malapsorpcija, proljevi, depresija, bolest štitnjače, kronična bolest pluća, bubrežno zatajenje, akutne ili kronične infekcije, infarkt miokarda u proteklih 12 tjedana, teška jetrena bolest, neuromuskularne bolesti, ovisnost o alkoholu.

Dodatno je definirano bubrežno zatajenje i to kao ono u IV. ili V. stadiju odnosno kao vrijednost klirensa kreatinina manja od 30ml/min i to mjerena izravno iz uzorka 24 satnog

urina, a ne Cockroft-Gaultovom formulom. Osim toga posebna je pozornost posvećena eventualnoj kardiotsičnosti koja je mogla nastati kao posljedica liječenja tumorske bolesti kardiotsičnim lijekovima. U skupini bolesnika s tumorskim bolestima uvidom u povijesti bolesti ispitana je pojavnost navedenog fenomena. U slučajevima kada je bilo kumulativna (primjerice antraciklini) bilo pojedinačna (primjerice alkilirajući agensi) doza bila u kardiotsičnom području, odnosno kada je korišten kardiotsični lijek čija toksičnost ne ovisi o dozi (primjerice taksani, trastuzumab i bevacizumab)<sup>175</sup> bolesnici su ponovno evaluirani u skladu s gore navedenim kriterijima za srčano popuštanje, a ukoliko je i jedan od navedenih kriterija bio pozitivan, isključeni su iz daljnjeg ispitivanja.

## 4.2. Klinička obrada ispitanika

Za sve bolesnike kao i kontrolnu skupinu relevantni klinički podaci bili su prikupljeni u formi uniformiranog obrasca. Dijagnoza kaheksije u pojedinoj skupini bolesnika ili kontrolnoj skupini postavljena je temeljem dva modela. Kao osnovni model korišten je samo gubitak tjelesne težine od 5% u 12 ili manje mjeseci u needematoznom stanju<sup>5</sup>.

U drugom modelu dijagnoza je postavljena temeljem dijagnostičkih kriterija danih novom definicijom kaheksije. Prema toj definiciji bolesnici moraju imati gubitak tjelesne težine od barem 5%, u stanju bez perifernih edema, u posljednjih 12 mjeseci ili manje, uz prisustvo barem 3 od sljedećih 5 kriterija: smanjena mišićna snaga, umor, anoreksija, smanjen indeks nemasne mase, te abnormalnost barem jednog od tri rutinska biokemijska nalaza (CRP >5 mg/L, anemija Hb <120 g/L, hipoalbuminemija <32g/L)<sup>5</sup>. Mišićna snaga bolesnika procjenjena je dinamometrom koji mjeri ručni stisak. U svakog bolesnika učinjena su tri mjerenja dominantne ruke, a kao referetna mjera uzeta je maksimalna vrijednost dobivena u tri mjerenja s razmakom između mjerenja od najmanje 5 sekundi<sup>176,177</sup>. Smanjenom mišićnom snagom definirana je ona koja je ispod 30-te percentile za dob i spol<sup>178</sup>. Umor je definiran kao fizička i/ili psihička slabost koja proizlazi iz fizičkog napora, odnosno nemogućnost nastavka fizičkog napora istim intenzitetom s posljedičnim slabljenjem funkcionalne sposobnosti<sup>179</sup>. Anoreksija je definirana kao smanjen apetit<sup>5</sup>. Smanjen indeks nemasne mase definiran je kao opseg središnjeg dijela nadlaktice unutar 10-te percentile za dob i spol<sup>180</sup>. Od antropometrijskih varijabli mjeren je indeks tjelesne mase, opseg središnjeg dijela nadlaktice, opseg struka, opseg kukova i debljina kožnih nabora. Indeks tjelesne mase izračunat je kao omjer tjelesne mase u kilogramima i kvadrata visine u metrima. Tjelesna masa mjerena je

baždarenom vagom, a tjelesna težina uspravnim centimetarskom skalom u sklopu vage. Kod svakog bolesnika obavljena su tri mjerenja, a kao rezultat je uzeta srednja vrijednost tih mjerenja. Opseg središnjeg dijela nadlaktice mjeren je u stojećem položaju s rukama uz tijelo i dlanovima prema unutra u središnjoj točki na pola puta između vrška akromiona i olekranona centimetarskom vrpcom. Opseg struka mjeren je u stojećem položaju s rukama uz tijelo i dlanovima prema unutra u točki koja se nalazi na pola puta od zadnjeg rebra i ilijačne kosti centimetarskom vrpcom. Opseg kukova mjeren je u stojećem položaju s rukama uz tijelo i dlanovima prema unutra centimetarskom vrpcom zamišljenom linijom koja prelazi preko oba velika trohantera u ravnini okomitoj na centralnu sagitalnu i horizontalnu osovinu tijela. Kod svakog bolesnika mjerenja opsega učinjena su 3 puta, a kao rezultat je uzeta srednja vrijednost tih mjerenja. Kaliperom su mjerene debljine bicepsnog, tricepsnog, subskapularnog i suprailijačnog kožnog nabora. Mjerenja kožnih nabora izvedena su u stojećem položaju s rukama uz tijelo i dlanovima prema unutra. Bicepsni i tricepsni nabor mjereni su u središnjoj točki nadlaktice na pola puta između vrška akromiona i olekranona sprijeda i straga. Subskapularni nabor neposredno ispod kuta skapule, a suprailijačni nabor iznad najviše točke ilijačne kosti. Kožni nabor je učinjen između kažiprsta i palca, a mjerenje 1 centimetar ispod tako učinjenog napora uz kaliper koji je postavljen okomito na kožni nabor. Srednje vrijednosti triju uzastopnih mjerenja debljine pojedinog kožnog nabora uzete su kao rezultat<sup>120</sup>.

### **4.3. Laboratorijska obrada ispitanika**

Nalazi laboratorijskih parametara (hemoglobin, CRP, albumin) uzeti su iz laboratorijske obrade koja se rutinski obavlja kod svakog prijema u Kliniku za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Merkur. Navedena laboratorijska obrada učinjena je u sklopu Zavoda za kliničku kemiju Kliničke bolnice Merkur po uobičajenim standardiziranim protokolima.

Mjerenje izlučivanja ureje urinom učinjeno je prikupljanjem 24-satnog urina uz određivanje koncentracije ureje te ukupne količine izlučene ureje. Dobivene vrijednosti su standardizirane prema tjelesnoj težini. Mjerenja ureje u 24-satnom urinu učinjena su u sklopu laboratorija Zavoda za kliničku kemiju Kliničke bolnice „Merkur“ u sklopu i prema pravilima rutinskog programa.

Kompetentnost Zavoda za kliničku kemiju Kliničke bolnice Merkur u određivanju traženih laboratorijskih parametara potvrđena je akreditacijom ISO 15189 putem Međunarodnih

smjernica za vanjsku procjenu kvalitete (*eng. International External Quality Assessment Schemes for general and special medical biochemistry*) koju organiziraju Svjetska zdravstvena organizacija za laboratorijsku hematologiju (*eng. World Health Organization for Laboratory Haematology* kratica *IEQAS - H*) IEQAS i organizacija LABQUALITY, Finska<sup>181</sup>

#### **4.4. Statistika**

Svi prikupljeni podaci bilježeni su u obliku prikladnom za računalnu analizu komercijalnim programom Statview (SAS Institute Inc., San Francisco, SAD). U statističkoj analizi kategorijskih varijabli korišten je  $\chi^2$  test. Za kontinuirane varijable najprije je testirana normalnost distribucije Kolmogorov-Smirnovljevim testom, a potom se ovisno o distribuciji koristio parametrijski (t-test) odnosno neparametrijski (Mann-Whitney, Wilcoxonov) test usporedbe. Vrijednost  $p < 0,05$  smatrana je statistički značajnom.

Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost +/- standardna devijacija ili kao omjer. Analize osjetljivosti, specifičnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrijednosti učinjene su standardnim formulama.

#### **4.5. Etička načela**

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Kliničke bolnice Merkur kao i Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Svi ispitanici potpisali su informirani pristanak. Identitet ispitanika je bio zaštićen.

## 5. REZULTATI

### 5.1. Osnovne kliničke karakteristike bolesnika i kontrolne skupine

U razdoblju od ožujka 2011. godine do rujna 2012. godine prikupljeni su podaci za ukupno 163 ispitanika, od toga 143 bolesnika i 20 ispitanika iz kontrolne skupine. Bolesnici su podijeljeni u 3 podskupine s obzirom na ulaznu dijagnozu, i to u hematološku podskupinu (55 bolesnika; u kasnijem tekstu „hematološki“ bolesnici), podskupinu sa solidnim tumorima (43 bolesnika; u kasnijem tekstu „tumorski bolesnici“) te podskupinu sa srčanim popuštanjem (45 bolesnika; u kasnijem tekstu „kardiološki bolesnici“). U podskupini hematoloških bolesnika bilo je 45 bolesnika s dijagnozom non-Hodgkinova limfoma te 10 s dijagnozom Hodgkinove bolesti. U podskupini bolesnika sa solidnim tumorima bilo je 19 bolesnika s hepatocelularnim karcinomom, 8 bolesnika s kolorektalnim karcinomom, 8 bolesnika s karcinomom gušterače, 3 s karcinomom žučnih vodova, 2 s karcinomom želuca i 3 s metastatskim karcinomom nepoznatog primarnog sjajla. Među bolesnicima sa srčanim popuštanjem bio je 31 bolesnik s ishemijskom kardiomiopatijom, 7 bolesnika s valvularnom kardiomiopatijom te 7 bolesnika s dilatativnom kardiomiopatijom bez znakova koronarne bolesti. Ispitanici u kontrolnoj skupini bili su osobe hospitalizirane u Klinici za unutarnje bolesti KB Merkur kod kojih nije postavljena dijagnoza niti jednog od navedenih stanja koja su uzeta kao uključni ili isključni kriterij. Većinom se radilo o bolesnicima s nekomplikiranom hipertenzijom.

Distribucija bolesnika kao i njihove osnovne kliničke karakteristike prikazane su u Tablici 1.

	Hematološki	Tumorski	Kardiološki	Kontrola
Broj	55	43	45	20
Dob	56,9 +/- 14,6	62,9 +/- 12,6	73,9 +/- 10,5	65,1 +/- 12,7
Muški spol (n/%)	33/60%	29/67%	24/53%	11/55%

Tablica 1. Osnovne kliničke karakteristike bolesnika s obzirom na pripadnost pojedinim podskupinama. Prikazane vrijednosti za dob izražene su kao srednja vrijednost +/- standardna devijacija. Prikazane vrijednosti za muški spol izražene su apsolutnim brojem i postotkom.

Analizom navedenih podataka utvrđeno je kako su kardiološki bolesnici bili statistički značajno stariji od hematoloških i tumorskih bolesnika kao i od ispitanika u kontrolnoj



skupini. Nadalje, u podskupini bolesnika sa solidnim tumorima bolesnici su također bili statistički značajno stariji od onih u hematološkoj skupini bolesnika, a bez razlike prema kontrolnoj skupini. Nije uočena statistički značajna razlika u starosti između hematoloških bolesnika i kontrolne skupine. Podaci su prikazani u Tablici 2. Statistički značajnih razlika u distribuciji bolesnika s obzirom na spol nije bilo.

	Hematološki		
Tumorski	0,026*	Tumorski	
Kardiološki	0,0001*	0,0001*	Kardiološki
Kontrola	0,16	0,42	0,007*

Tablica 2. Statistička analiza razlika u dobnoj strukturi bolesnika po pojedinim podskupinama. Prikazane su p vrijednosti. \*p<0,05

## 5.2. Usporedba dva korištena modela za dijagnozu kaheksije

### 5.2.1. Osnovni model – gubitak tjelesne težine u određenom razdoblju

Kako je navedeno u uvodnom dijelu, nakon prikupljanja podataka bolesnici su evaluirani na eventualno prisustvo kaheksije. U osnovnom modelu dijagnoza kaheksije postavljena je ako je kao anamnestički podatak dobivena izjava o gubitku barem 5% tjelesne težine u 12 ili manje mjeseci. Podaci o prevalenciji gubitka 5% tjelesne težine u 12 ili manje u pojedinim podskupinama prikazani su u Tablici 4.

Poskupina	Gubitak tjelesne težine broj/%
Hematološki	15/27%
Tumorski	16/37%
Kardiološki	17/38%
Kontrola	0/0%

Tablica 3. Prevalencija gubitka 5% tjelesne težine u 12 ili manje mjeseci. Prevalencija je prikazana kao apsolutni broj i postotak.

Uočeno je kako nije bilo statistički značajne razlike u prevalenciji kaheksije dijagnosticirane osnovnim modelom između podskupina bolesnika s hematološkim bolestima, solidnim tumorima i bolesnika sa srčanim popuštanjem. U kontrolnoj skupini niti jedan bolesnik nije imao kaheksiju dijagnosticiranu temeljem osnovnog modela što je bilo statistički značajno različito u odnosu na sve 3 podskupine bolesnika.

Rezultati statističke analize podataka o prevalencije kaheksije dijagnosticirane temeljem osnovnog modela prikazani su u Tablici 4.

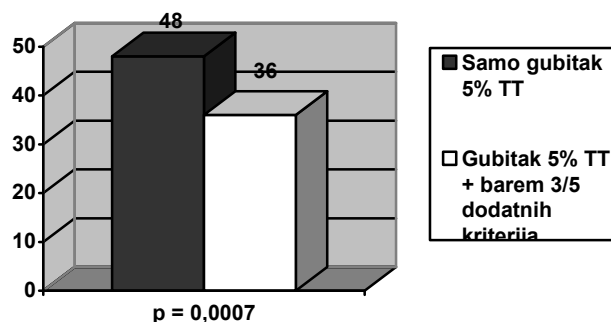
	Hematološki		
Tumorski	0,26	Tumorski	
Kardiološki	0,26	0,97	Kardiološki
Kontrola	0,009*	0,001*	0,001*

Tablica 4. Statistička analiza razlika u prevalenciji kaheksije dijagnosticirane temeljem osnovnog modela. Prikazane su p vrijednosti. \* $p < 0,05$

### 5.2.2. Izravna usporedba dva modela

Prilikom izravne usporedbe dva modela za dijagnozu kaheksije uočeno je kako 12 (25%) bolesnika u kojih je registriran gubitak tjelesne težine veći od 5% u 12 ili manje mjeseci (ukupno 48 bolesnika) nije imalo pozitivna 3 od 5 dodatnih kriterija potrebnih za dijagnozu temeljem nove definicije (smanjena mišićna snaga, umor, anoreksija, smanjen indeks nemasne mase te barem jedan od tri biokemijska kriterija (CRP>5 mg/L, anemija Hb<120 g/L, hipoalbuminemija <32g/L)<sup>5</sup>. Navedena razlika bila je statistički značajna ( $p < 0,0007$ ).

Usporedba dva modela za dijagnozu kaheksije prikazana je u Slici 3.



Slika 3. Usporedba dva modela korištena za dijagnozu kaheksije. TT = tjelesna težina. Podaci su prikazani u apsolutnim brojevima bolesnika koji zadovoljavaju kriterije po pojedinom modelu.

Nakon toga, učinjena je evaluacija bolesnika u kojih nisu pronađena barem 3 od 5 dodatnih kriterija s obzirom na dijagnostičku podskupinu. Podaci o razdiobi bolesnika s gubitkom >5% tjelesne težine u 12 ili manje mjeseci, a bez 3 od 5 dodatnih kriterija s obzirom na dijagnostičku podskupinu prikazani su u Tablici 5. Iako je postotak kardioloških bolesnika koji nisu zadovoljili barem tri od pet dodatnih kriterija bio manji u odnosu na ostale podskupine, ta razlika nije bila statistički značajna.

Podskupina	n/%
Hematološki	5/33%
Tumorski	5/31%
Kardiološki	2/12%

Tablica 5. Podaci o razdiobi bolesnika s gubitkom >5% tjelesne težine u 12 ili manje mjeseci, a bez 3 od 5 dodatnih kriterija s obzirom na dijagnostičku podskupinu. Podaci su prikazani kao apsolutni broj i postotak.

Istraženo je nadalje postoje li razlike u osnovnim antropometrijskim varijablama i anamnestičkim podacima o gubitku težine između bolesnika karakteriziranih samo gubitkom tjelesne težine i onih kod kojih su uz to zadovoljena najmanje s 3 od 5 dodatnih kriterija. Analizom podataka nije pronađena statistički značajna razlika između navedenih skupina bolesnika u tjelesnoj težini, indeksu tjelesne mase, ukupnom i prosječnom mjesečnom gubitku tjelesne težine. Podaci su prikazani u Tablici 6.

Antropometrijski ili anamnestički podatak	Gubitak tjelesne težine + 3 od 5 dodatnih kriterija	Gubitak tjelesne težine bez 3 od 5 dodatnih kriterija	p vrijednost
Tjelesna težina u kg	68,67 +/- 16,88	71,83 +/- 10,52	0,66
Indeks tjelesne mase	23,18 +/- 4,35	25,07 +/- 2,67	0,28
Ukupni gubitak u kg	13,16 +/- 6,88	10,67 +/- 4,89	0,36
Gubitak kg/mj	1,26 +/- 0,97	0,91 +/- 0,78	0,32

Tablica 6. Razlike u osnovnim antropometrijskim varijablama i anamnestičkim podacima o gubitku težine između bolesnika karakteriziranih samo gubitkom tjelesne težine bez dodatnih kriterija i onih s 3 od 5 dodatnih kriterija i gubitkom tjelesne težine. Podaci su prikazani kao srednja vrijednost +/- standardna devijacija.

### 5.2.3. Evaluacija dodatnih kriterija zadanih novom definicijom

Radi procjene razlika u prezentaciji kaheksije s obzirom na bolest koja je dovela do nje, učinjena je evaluacija dodatnih kriterija za dijagnozu kaheksije prema novoj definiciji. Osim analize navedenih parametara s obzirom na kliničke dijagnoze, parametri su dodatno analizirani nakon podjele bolesnika po statusu uhranjenosti (kahektične i nekahektične) unutar pojedine skupine, i to samo temeljem anamnestičkog podatka o gubitku barem 5% tjelesne težine u 12 ili manje mjeseci. Analizirano je svih 5 parametara zadanih novom definicijom kaheksije: smanjena mišićna snaga, umor, anoreksija, smanjen indeks nemasne mase te barem jedan biokemijski kriterij (CRP >5 mg/L, anemija Hb <120 g/L, hipoalbuminemija <32g/L)<sup>5</sup>.

#### 5.2.3.1. Smanjena mišićna snaga

Učestalost smanjene mišićne snage, mjerene snagom stiska na ručnom dinamometru, a definirane snagom ispod 30. percentile za dob i spol<sup>178</sup> promatrana je u odnosu na kliničku dijagnozu i stupanj uhranjenosti. Uočena je relativno visoka učestalost ovako definiranog smanjenja mišićne snage u sveukupnoj populaciji bolesnika, osobito kod kahektičnih, ali i kod nekahektičnih bolesnika (Tablica 7). Uočeno je statistički značajno učestalije smanjene mišićne snage u sveukupnoj populaciji kardioloških bolesnika u odnosu na hematološke. Sve

druge usporedbe u skupini bolesnika neovisno o statusu uhranjenosti nisu pokazale statistički značajnu razliku. Osim toga, usprkos uočenoj pojavi smanjene mišićne snage i u kontrolnoj skupini u čak 25% ispitanika, sveukupno gledano je kontrolna skupina imala statistički značajno manju prevalenciju smanjene mišićne snage u odnosu na bolesnike neovisno o tome iz koje skupine oni dolazili (Tablica 8).

Podskupina	Svi n/%	Kahektični n/%	Nekahektični n/%
Hematološki	34/62%	11/73%	23/58%
Tumorski	29/69%	12/75%	17/65%
Kardiološki	36/80%	16/94%	20/71%
Kontrola	5/25%	0/0%	5/25%

Tablica 7. Prevalencija smanjene mišićne snage u podskupinama bolesnika i kontrolnoj skupini. Vrijednosti su izražene kao apsolutni broj i postotak.

	Svi			Kahektični			Nekahektični		
	Hem			Hem			Hem		
Tm	0,55	Tm		0,91	Tm		0,45	Tm	
Kard	0,048*	0,24	Kard	0,10	0,12	Kard	0,24	0,70	Kard
Kontr	0,005*	0,001*	0,0001*	NM	NM	NM	0,017*	0,005*	0,001*

Tablica 10. Statistička analiza razlika u smanjenju mišićne snage među podskupinama bolesnika s obzirom na dijagnozu i stupanj uhranjenosti. Prikazane su p vrijednosti. \*p <0,05. Hem = hematološki, Kard= kardiološki, Tm = tumorski, Kontr = kontrolna skupina, NM = analiza nije moguća obzirom da u jednoj od skupina nije utvrđena pojavnost navedene karakteristike.

Učinjeni su i testovi procjene adekvatnosti smanjenje mišićne snage u diferenciranju kahektičnih od nekahektičnih bolesnika bolesnika. U tom smislu promatrani su osjetljivost, specifičnost, pozitivna prediktivna i negativna prediktivna vrijednost za smanjenu mišićnu snagu u dijagnozi kaheksije. Uočena je visoka osjetljivost i negativna prediktivna vrijednost u kardiološkoj skupini bolesnika dok su za druge skupine ovi parametri adekvatnosti

diferencijacije bili manje uvjerljivi. Podaci o vrijednosti mišićne snage u diskriminaciji kahektičnih bolesnika za pojedine podskupine kahektičnih bolesnika prikazani su u Tablici 9.

	Hematološki	Tumorski	Kardiološki
Osjetljivost	73%	75%	94%
Specifičnost	42%	35%	29%
PPV	32%	41%	44%
NPV	81%	69%	89%

Tablica 9. Vrijednost smanjenje mišićne snage u diferenciranju kahektičnih bolesnika u pojedinim dijagnostičkim podskupinama bolesnika. PPV = pozitivna prediktivna vrijednost, NPV = negativna prediktivna vrijednost

### 5.2.3.2 Umor

Jednako kao i za mišićnu snagu procijenjena je prevalencija simptoma umora, definiranog kao fizička i/ili psihička slabost koja proizlazi iz fizičkog napora, odnosno nemogućnost nastavka fizičkog napora istim intenzitetom s posljedičnim slabljenjem funkcionalne sposobnosti, u i između pojedinih podskupina bolesnika sveukupno kao i nakon podjele prema stupnju uhranjenosti uz usporednu s kontrolnom skupinom.

U ispitivanoj populaciji uočena je povećana učestalost simptoma umora u kardioloških bolesnika u odnosu na druge podskupine kao i u odnosu na kontrolnu skupinu i to neovisno o stupnju uhranjenosti. Prevalencija umora u ostalim skupinama bolesnika nije se razlikovala međusobno kao niti prema kontrolnoj skupini.

Rezultati analize za prevalenciju simptoma umora za sveukupnu populaciju, kahektične i nekahektične bolesnike kao i kontrolnu skupinu prikazani su u Tablici 10. Rezultati statističke analize uočenih razlika prikazani su u Tablici 11.

Podskupina	Svi n/%	Kahektični n/%	Nekahektični n/%
Hematološki	23/72%	9/60%	14/35%
Tumorski	14/32%	6/38%	8/29%
Kardiološki	33/73%	16/94%	17/61%
Kontrola	6/30%	0/0%	6/30%

Tablica 10. Prevalencija umora u podskupinama bolesnika i kontrolnoj skupini. Vrijednosti su izražene kao apsolutni broj i postotak.

	Svi			Kahektični			Nekahektični		
	Hem			Hem			Hem		
Tm	0,48	Tm		0,21	Tm		0,88	Tm	
Kard	0,002*	0,0003*	Kard	0,02*	0,0006*	Kard	0,04*	0,04*	Kard
Kontr	0,35	0,70	0,001*	NM	NM	NM	0,69	0,80	0,04*

Tablica 11. Statistička analiza razlika prevalencije simptoma umora između pojedinih podskupina bolesnika s obzirom na dijagnozu i stupanj uhranjenosti. Prikazane su p vrijednosti. \*p <0,05. Hem = hematološki, Kard= kardiološki, Tm = tumorski, Kontr = kontrolna skupina, NM = analiza nije moguća obzirom da u jednoj od skupina nije utvrđena pojavnost navedene karakteristike.

Simptom umora pokazao je vrlo visoku osjetljivost i negativnu prediktivnu vrijednost u diferenciranju kardioloških bolesnika s obzirom na kaheksijski status. Podaci o vrijednosti simptoma umora u diskriminaciji kahektičnih bolesnika za pojedine podskupine kahektičnih bolesnika prikazani su u Tablici 12.

	Hematološki	Tumorski	Kardiološki
Osjetljivost	60%	38%	94%
Specifičnost	65%	67%	39%
PPV	39%	35%	48%
NPV	81%	64%	92%

Tablica 12. Vrijednost simptoma umora u diferenciranju kahektičnih bolesnika u pojedinim dijagnostičkim podskupinama bolesnika. PPV = pozitivna prediktivna vrijednost, NPV = negativna prediktivna vrijednost.

### 5.2.3.3. Anoreksija

Procjena simptoma anoreksije ovisno o podskupini bolesnika i stupnju uhranjenosti pokazala je značajno učestaliju pojavnost navedenog simptoma u kardioloških i tumorskih bolesnika u odnosu na kontrolnu skupinu i to prije nego su bolesnici podijeljeni po stupnju uhranjenosti. Analize ostalih podataka s obzirom na dijagnozu i stupanj uhranjenosti nisu ukazale na statistički značajnu razliku (Tablice 13 i 14).

Podskupina	Svi n/%	Kahektični n/%	Nekahektični n/%
Hematološki	7/13%	4/27%	3/8%
Tumorski	12/28%	7/43%	5/19%
Kardiološki	12/26%	8/47%	4/14%
Kontrola	1/5%	0/0%	1/5%

Tablica 13. Prevalencija anoreksije u podskupinama bolesnika i kontrolnoj skupini. Vrijednosti su izražene kao apsolutni broj i postotak.

	Svi			Kahektični			Nekahektični		
	Hem	Tm	Kard	Hem	Tm	Kard	Hem	Tm	Kard
Tm	0,06			0,32			0,17		
Kard	0,07	0,89		0,23	0,84		0,36	0,67	
Kontr	0,33	0,04*	0,04*	NM	NM	NM	0,71	0,16	0,29

Tablica 14. Statistička analiza razlika prevalenciji simptoma anoreksije među podskupinama bolesnika s obzirom na dijagnozu kao i s obzirom na stupanj uhranjenosti. Prikazane su p vrijednosti. \*p <0,05. Hem = hematološki, Kard= kardiološki, Tm = tumorski, Kontr = kontrolna skupina, NM = analiza nije moguća obzirom da u jednoj od skupina nije utvrđena pojavnost navedene karakteristike.

Testovi procjene adekvatnosti simptoma anoreksije u diferenciranju kahektičnih bolesnika pokazali su visoku specifičnost za hematološke bolesnike dok ostali parametri ukazuju na ne toliko jaku učinkovitost simptoma anoreksije u diferenciranju bolesnika s anamnestičkim podatkoj o gubitku tjelesne težine. Podaci o vrijednosti simptoma anoreksije u diskriminaciji



kahektičnih bolesnika za pojedine podskupine kahektičnih bolesnika prikazani su u Tablici 15.

	Hematološki	Tumorski	Kardiološki
Osjetljivost	27%	43%	47%
Specifičnost	93%	81%	85%
PPV	57%	58%	67%
NPV	77%	71%	73%

Tablica 15. Vrijednost simptoma umora u diferenciranju kahektičnih bolesnika u pojedinim dijagnostičkim podskupinama bolesnika. PPV = pozitivna prediktivna vrijednost, NPV = negativna prediktivna vrijednost.

#### 5.2.3.4. Smanjen indeks nemasne mase

Nadalje je analizirana prevalencija smanjenog indeksa nemasne mase definirana kao opseg nadlaktice ispod 10-te percentile za dob i spol. Analiza je ponovno obuhvaćala razlike s obzirom na dijagnostičku podskupinu kao i na prisutnost odnosno odsutnost kaheksije te je pokazala povećanu učestalost samo u tumorskih bolesnika i to u odnosu na sveukupnu i nekahektičnu skupinu hematoloških bolesnika kao i s obzirom na kontrolnu populaciju

Rezultati analize za prevalenciju smanjenog indeksa nemasne mase za sveukupnu populaciju, kahektične i nekahektične bolesnike i kontrolnu skupinu prikazani su u Tablici 16. Rezultati statističke analize uočenih razlika prikazani su u Tablici 17.

Podskupina	Svi n/%	Kahektični n/%	Nekahektični n/%
Hematološki	9/16%	7/47%	2/5%
Tumorski	20/47%	12/75%	8/30%
Kardiološki	12/27%	8/47%	4/14%
Kontrola	2/10%	0/0%	2/10%

Tablica 16. Prevalencija smanjenog indeksa nemasne mase u podskupinama bolesnika i kontrolnoj skupini. Vrijednosti su izražene kao apsolutni broj i postotak.

	Svi			Kahektični			Nekahektični		
	Hem			Hem			Hem		
Tm	0,001*	Tm		0,10	Tm		0,005*	Tm	
Kard	0,21	0,053	Kard	0,98	0,10	Kard	0,18	0,16	Kard
Kontr	0,47	0,005*	0,13	NM	NM	NM	0,46	0,1	0,66

Tablica 17. Statistička analiza razlika u smanjenom indeksu nemasne mase ovisno o podskupinama bolesnika s obzirom na dijagnozu kao i stupanj uhranjenosti. Prikazane su p vrijednosti. \*p <0,05. Hem = hematološki, Kard= kardiološki, Tm = tumorski, Kontr = kontrolna skupina, NM = analiza nije moguća obzirom da u jednoj od skupina nije utvrđena pojavnost navedene karakteristike.

Dodatno su analizirani podaci o vrijednosti smanjenog indeksa nemasne mase u razlikovanju kahektičnih od nekahektičnih bolesnika te je verificirana samo visoka specifičnost u skupini hematoloških bolesnika dok su druge mjere učinkovitosti za druge skupine bolesnika pokazivale slabije rezultate. Navedeni rezultati prikazani su u Tablici 18.

	Hematološki	Tumorski	Kardiološki
Osjetljivost	47%	75%	47%
Specifičnost	95%	70%	85%
PPV	78%	60%	67%
NPV	83%	83%	73%

Tablica 18. Vrijednost smanjenog indeksa nemasne mase u diferenciranju kahektičnih bolesnika u pojedinim dijagnostičkim podskupinama bolesnika. PPV = pozitivna prediktivna vrijednost, NPV = negativna prediktivna vrijednost.

#### 5.2.3.5. Laboratorijski parametri - CRP, hemoglobin, albumin

Naposlijetku je analizirana prevalencija poremećaja laboratorijskih parametara (CRP >5 mg/L, hemoglobin <120 g/L, albumin <32 g/L) u ovisnosti o pojedinoj dijagnostičkoj skupini kao i o stupnju uhranjenosti.

### 5.2.3.5.1. CRP >5 mg/L

Prevalencija CRP >5 mg/L za sveukupnu populaciju, kahektične i nekahektične bolesnike i kontrolnu skupinu prikazani su u Tablici 19. Rezultati statističke analize uočenih razlika prikazani su u Tablici 20. Zbirno gledano ti rezultati prikazuju veću učestalost CRP >5 mg/L u tumorskih bolesnika i to u odnosu na hematološke i kardiološke u cjelokupnoj populaciji kao i kardiološke u kahektičnoj populaciji. Također je uočena povećana učestalost CRP >5 mg/L u sveukupnoj populaciji tumorskih i hematoloških bolesnika u odnosu na kontrolnu skupinu kao i u nekahektičnoj populaciji tumorskih i kardioloških bolesnika.

Podskupina	Svi n/%	Kahektični n/%	Nekahektični n/%
Hematološki	31/56%	11/73%	20/50%
Tumorski	33/77%	14/88%	19/70%
Kardiološki	24/53%	7/41%	17/60%
Kontrola	6/30%	0/0%	6/30%

Tablica 19. Prevalencija CRP >5 mg/L u podskupinama bolesnika i kontrolnoj skupini. Vrijednosti su izražene kao apsolutni broj i postotak.

	Svi			Kahektični			Nekahektični		
	Hem			Hem			Hem		
Tm	0,04*	Tm		0,31	Tm		0,09	Tm	
Kard	0,76	0,02*	Kard	0,07	0,006*	Kard	0,38	0,45	Kard
Kontr	0,04*	0,0004*	0,08	NM	NM	NM	0,14	0,006*	0,04*

Tablica 20. Statistička analiza razlika u prevalenciji CRP >5mg/L među podskupinama bolesnika s obzirom na dijagnozu i stupanj uhranjenosti. Prikazane su p vrijednosti. \*p <0,05. Hem = hematološki, Kard= kardiološki, Tm = tumorski, Kontr = kontrolna skupina, NM = analiza nije moguća obzirom da u jednoj od skupina nije utvrđena pojavnost navedene karakteristike.

Testovi procjene adekvatnosti povišene razine CRP-a za diferenciranje pojedinih skupina bolesnika s obzirom na stupanj uhranjenosti nisu se pokazali osobito vrijednima ni u jednoj kategoriji (osjetljivost, specifičnost, PPV, NPV). Rezultati su prikazani u Tablici 21.

	Hematološki	Tumorski	Kardiološki
Osjetljivost	73%	88%	41%
Specifičnost	50%	30%	39%
PPV	35%	42%	29%
NPV	83%	80%	52%

Tablica 21. Vrijednost CRP >5 mg/L u diferenciranju kahektičnih bolesnika u pojedinim dijagnostičkim podskupinama bolesnika. PPV = pozitivna prediktivna vrijednost, NPV = negativna prediktivna vrijednost.

#### 5.2.3.5.2. Hemoglobin <120 g/L

Prevalencija anemije uz serumski hemoglobin <120 g/L u sveukupnoj populaciji, kahektičnim i nekahektičnim bolesnicima te kontrolnoj skupini prikazana je u Tablici 22. Rezultati statističke analize uočenih razlika prikazani su u Tablici 23. Navedeni rezultati pokazuju povećanu učestalost ovog stupnja anemije u tumorskih i hematoloških bolesnika u ukupnoj populaciji u odnosu na kontrolnu skupinu. Razlika je uočena i za hematološke bolesnike u populaciji kahektičnih i za tumorske bolesnike u populaciji nekahektičnih bolesnika i opet u odnosu na kontrolnu skupinu. U kahektičnoj skupini hematološki bolesnici imali su češće sniženu koncentraciju hemoglobina od kardioloških.

Podskupina	Svi n/%	Kahektični n/%	Nekahektični n/%
Hematološki	21/38%	11/73%	10/25%
Tumorski	20/47%	8/50%	12/44%
Kardiološki	12/27%	6/35%	6/21%
Kontrola	2/10%	0/0%	2/10%

Tablica 22. Prevalencija anemije uz koncentraciju hemoglobina <120 g/L u podskupinama bolesnika i kontrolnoj skupini. Vrijednosti su izražene kao apsolutni broj i postotak.

	Svi			Kahektični			Nekahektični		
	Hem			Hem			Hem		
Tm	0,41	Tm		0,18	Tm		0,10	Tm	
Kard	0,22	0,053	Kard	0,03*	0,39	Kard	0,73	0,07	Kard
Kontr	0,02*	0,005*	0,13	NM	NM	NM	0,17	0,01*	0,29

Tablica 23. Statistička analiza razlika u prevalenciji hemoglobina <120 g/L među podskupinama bolesnika s obzirom na dijagnozu i stupanj uhranjenosti. Prikazane su p vrijednosti. \*p <0,05. Hem = hematološki, Kard= kardiološki, Tm = tumorski, Kontr = kontrolna skupina, NM = analiza nije moguća obzirom da u jednoj od skupina nije utvrđena pojavnost navedene karakteristike.

Vrijednost nalaza hemoglobina <120 g/L u diferenciranju kahektičnih i nekahektičnih bolesnika pokazuje osrednje rezultate za sve skupine bolesnika. Navedeni rezultati prikazani su u Tablici 24.

	Hematološki	Tumorski	Kardiološki
Osjetljivost	73%	50%	35%
Specifičnost	75%	56%	78%
PPV	52%	40%	50%
NPV	88%	50%	66%

Tablica 24. Vrijednost hemoglobina <120 g/L u diferenciranju kahektičnih bolesnika u pojedinim dijagnostičkim podskupinama bolesnika. PPV = pozitivna prediktivna vrijednost, NPV = negativna prediktivna vrijednost.

### 5.2.3.5.3. Albumin

Prevalencija koncentracije serumskog albumina <32 g/L za sveukupnu populaciju, kahektične i nekahektične bolesnike i kontrolnu skupinu prikazana je u Tablici 25. Rezultati statističke analize uočenih razlika prikazani su u Tablici 26. U našoj populaciji uočena je povećana učestalost ove razine hipoalbuminemije u tumorskih bolesnika u odnosu na sve druge u

cjelokupnoj populaciji. U populaciji kahektičnih i dalje se zadržala navedena razlika između tumorskih i kardioloških bolesnika dok je u populaciji nekahektičnih ta razlika postojala i prema hematološkim bolesnicima i prema kontrolnoj skupini.

Podskupina	Svi n/%	Kahektični n/%	Nekahektični n/%
Hematološki	6/11%	3/20%	3/8%
Tumorski	15/35%	8/50%	7/26%
Kardiološki	4/9%	2/12%	2/7%
Kontrola	0/0%	0/0%	0/0%

Tablica 25. Prevalencija serumske koncentracije albumina <32 g/L u podskupinama bolesnika i kontrolnoj skupini. Vrijednosti su izražene kao apsolutni broj i postotak.

	Svi			Kahektični			Nekahektični		
	Hem			Hem			Hem		
Tm	0,004*	Tm		0,08	Tm		0,04*	Tm	
Kard	0,73	0,003*	Kard	0,52	0,02*	Kard	0,96	0,06	Kard
Kontr	0,12	0,002*	0,17	NM	NM	NM	0,20	0,01*	0,22

Tablica 26. Statistička analiza razlika u prevalenciji hipoalbuminemije (<32 g/L) među podskupinama bolesnika s obzirom na dijagnozu i stupanj uhranjenosti. Prikazane su p vrijednosti. \*p <0,05. Hem = hematološki, Kard= kardiološki, Tm = tumorski, Kontr = kontrolna skupina, NM = analiza nije moguća obzirom da u jednoj od skupina nije utvrđena pojavnost navedene karakteristike.

Rezultati vrijednosti hipoalbuminemije <32 g/L u diferenciranju kahektičnih i nekahektičnih bolesnika pokazuju visoku specifičnost za hematološke i kardiološke bolesnike. Rezultati su prikazani u Tablici 27.

	Hematološki	Tumorski	Kardiološki
Osjetljivost	20%	50%	12%
Specifičnost	93%	74%	93%
PPV	50%	53%	50%
NPV	76%	71%	63%

Tablica 27. Vrijednost albumina <32 g/L u diferenciranju kahektičnih bolesnika u pojedinim dijagnostičkim podskupinama bolesnika. PPV = pozitivna prediktivna vrijednost, NPV = negativna prediktivna vrijednost.

### **5.3. Usporedba antropometrijskih podataka**

#### **5.3.1. Usporedba antropometrijskih podataka s obzirom na status uhranjenosti**

U evaluaciji statusa uhranjenosti bolesnika s kaheksijom često se uz tjelesnu težinu koriste i dodatne antropometrijske varijable radi detaljnijeg definiranja statusa uhranjenosti. Radi toga su najprije uspoređene te varijable u cjelokupnoj populaciji bolesnika s obzirom na status uhranjenosti odnosno s obzirom na anamnestički podatak o gubitku 5% tjelesne težine u razdoblju od 12 ili manje mjeseci. Utvrdili smo kako se bolesnici s anamnezom gubitka tjelesne težine značajno razlikuju od onih bez gubitka tjelesne težine u svim navedenim antropometrijskim varijablama.

Podaci o antropometrijskim varijablama s obzirom na status uhranjenosti kao i statistička analiza prikazani su u Tablici 28.

Antropometrijska varijabla	Gubitak 5% tjelesne težine u $\leq 12$ mjeseci	Bez gubitka tjelesne težine	p vrijednost
Tjelesna težina (kg)	69,42 +/- 15,23	81,56 +/- 16,49	<0,0001*
Indeks tjelesne mase (kg/m <sup>2</sup> )	23,63 +/- 4,07	27,77 +/- 5,76	<0,0001*
Bicepsni nabor (cm)	0,58 +/- 0,27	0,88 +/- 0,39	<0,0001*
Tricepsni nabor (cm)	1,03 +/- 0,47	1,37 +/- 0,45	<0,0001*
Subskapularni nabor (cm)	1,09 +/- 0,48	1,61 +/- 0,53	<0,0001*
Suprailijačni nabor (cm)	1,01 +/- 0,51	1,51 +/- 0,55	<0,0001*
Opseg nadlaktice (cm)	26,74 +/- 4,01	30,54 +/- 3,54	<0,0001*
Opseg struka (cm)	89,60 +/- 10,78	98,28 +/- 13,53	0,0001*
Opseg kukova (cm)	95,78 +/- 0,73	103,69 +/- 9,46	<0,0001*

Tablica 28. Prikaz rezultata mjerenja standardnih antropometrijskih rezultata i statistička analiza razlika između bolesnika s anamnezom gubitka tjelesne težine i onih bez gubitka tjelesne težine u anamnezi. Prikazane vrijednosti su srednja vrijednost +/- standardna devijacija. \*  $p < 0,05$ .

### 5.3.2. Usporedba antropometrijskih varijabli u bolesnika s anamnezom gubitka tjelesne težine s obzirom na dijagnostičku podskupinu

Pokušali smo utvrditi postoje li razlike u navedenim antropometrijskim varijablama u skupini bolesnika s gubitkom tjelesne težine obzirom na dijagnostičku podskupinu kojoj pripadaju. Učinjenom analizom pronašli smo statistički značajno manju debljinu bicepsnog i tricepsnog nabora kod tumorskih bolesnika u odnosu na hematološke kao i manju debljinu subskapularnog nabora tumorskih bolesnika u odnosu na kardiološke. U svim drugim varijablama i usporedbama nije bilo statistički značajne razlike. Navedeni podaci kao i statistička analiza prikazani su u Tablici 29.



Antropometrijska varijabla	Hematološki	Tumorski	Kardiološki	H vs T P	H vs K P	T vs K p
Tjelesna težina (kg)	72,96 +/- 15,95	65,01 +/- 14,86	70,41 +/- 15,87	0,23	0,86	0,56
Indeks tjelesne mase (kg/m <sup>2</sup> )	24,84 +/- 3,62	21,99 +/- 3,89	24,08 +/- 4,31	0,08	0,90	0,12
Bicepsni nabor (cm)	0,70 +/- 0,27	0,47 +/- 0,16	0,57 +/- 0,30	0,03*	0,14	0,42
Tricepsni nabor (cm)	1,13 +/- 0,34	0,87 +/- 0,44	1,09 +/- 0,57	0,04*	0,36	0,24
Subskapularni nabor (cm)	1,17 +/- 0,49	0,88 +/- 0,36	1,23 +/- 0,52	0,07	0,53	0,03*
Suprailijacni nabor (cm)	1,13 +/- 0,50	0,84 +/- 0,37	1,07 +/- 0,60	0,08	0,58	0,29
Opseg nadlaktice (cm)	28,35 +/- 3,59	25,88 +/- 4,02	26,11 +/- 4,15	0,16	0,16	0,81
Opseg struka (cm)	89,62 +/- 11,61	89,68 +/- 10,63	89,50 +/- 10,51	0,90	0,89	0,89
Opseg kukova (cm)	98,04 +/- 8,93	93,90 +/- 8,33	95,56 +/- 6,78	0,17	0,32	0,48

Tablica 29. Podaci i statistička analiza antropometrijskih varijabli u skupini bolesnika s gubitkom tjelesne težine obzirom na dijagnostičku podskupinu kojoj pripadaju. H = hematološki, T = tumorski, K = kardiološki. Podaci su prikazani kao srednja vrijednost +/- standardna devijacija. \*p <0,05.

#### 5.4. Mjerenje izlučivanja ureje u 24-satnom uzorku urina

##### 5.4.1. Analiza izlučivanja ureje u cjelokupnom uzorku s obzirom na dijagnostičku podskupinu

Ureja je završni produkt u katabolizmu proteina. Obzirom na pretpostavku o pojačanom katabolizmu proteina kao osnovnom mehanizmu nastanka kaheksije namjera je bila utvrditi

postoje li razlike u izlučivanju ureje urinom između podskupina bolesnika i kontrolne skupine. Podaci su dodatno standardizirani s obzirom na volumen izlučenog urina i tjelesnu težinu ispitanika. Radi tehničkih razloga nisu prikupljeni podaci za sveukupno 31 ispitanika. Nedostaju podaci za 10 hematoloških bolesnika, 15 tumorskih i 6 kardioloških.

Najprije su uspoređeni podaci o izlučivanju ureje u 24-satnom urinu između dijagnostičkih podskupina bolesnika i kontrolne skupine. Utvrđeno je kako su hematološki bolesnici imali značajnu veću količinu ukupno izlučene ureje u odnosu na tumorske međutim razlika se izgubila kada su podaci standardizirani prema volumenu urina. S druge strane, kardiološki bolesnici manje su izlučivali ureju u urinu od hematoloških, čak i nakon standardizacije prema volumenu i tjelesnoj težini. Smanjeno izlučivanje ureje u tumorskih bolesnika u odnosu na kontrolnu skupinu također se izgubilo nakon standardizacije po volumenu. Podaci mjerenja prikazani su u Tablici 30, a statistička analiza u Tablici 31.

Analiza	Hematološki n = 45	Tumorski n = 28	Kardiološki n = 39	Kontrola n = 20
Ureja u 24 h urinu - mmol	419,24 +/- 298,62	244,82 +/- 112,39	283,63 +/- 146,83	338,55 +/- 123,09
Koncentracija ureje u 24 h urinu – mmol/L	225,71 +/- 99,65	193,32 +/- 123,31	153,34 +/- 65,80	230,40 +/- 106,39
Ureja u 24 h urinu/TT – mmol/kg	4,98 +/- 3,22	3,46 +/- 1,56	3,92 +/- 2,25	4,13 +/- 1,54
Koncentracija ureja u 24 h urinu/TT – mmol/L/kg	2,68 +/- 1,16	2,79 +/- 1,92	2,07 +/- 0,92	2,90 +/- 1,56

Tablica 30. Podaci o izlučivanju ureje za bolesnike pojedinih dijagnostičkih podskupina. Podaci su prikazani kao srednja vrijednost +/- standardna devijacija. TT = tjelesna težina.

Analiza	Hem vs Tm	Hem vs Kard	Tm vs Kard	Hem vs Kontr	Tm vs Kontr	Kard vs Kontr
Ureja u 24 h urinu - mmol	0,0002*	0,002*	0,35	0,47	0,006*	0,06
Koncentracija ureje u 24 h urinu – mmol/L	0,08	0,008*	0,36	0,97	0,14	0,05
Ureja u 24 h urinu/TT – mmol/kg	0,01*	0,04*	0,49	0,60	0,11	0,27
Koncentracija ureja u 24 h urinu/TT – mmol/L/kg	0,72	0,03*	0,15	0,66	0,56	0,05

Tablica 31. Statistička analiza razlika u izlučivanju ureje između pojedinih dijagnostičkih podskupina i kontrolne skupine. Hem = hematološki, Tm = tumorski, Kard = kardiološki, Kontr = kontrola. Prikazane su p vrijednosti. \*p < 0,05.

#### **5.4.2. Analiza izlučivanja ureje u bolesnika koji nisu izgubili na težini, po pojedinim dijagnostičkim podskupinama**

Analizirani su podaci o stupnju proteolize kod bolesnika pojedinih dijagnostičkih podskupina kao i u kontrolnoj skupini, i to samo u onih u kojih nije bio prisutan anamnestički podatak o gubitku barem 5% tjelesne težine u 12 ili manje mjeseci. Nedostajali su podaci za 8 hematoloških, 9 tumorskih i 2 kardiološka bolesnika.

Analizom podataka utvrdili smo razlike u izlučivanju ureje između hematoloških i tumorskih kao i hematoloških i kardioloških bolesnika koje su se izgubile standardizacijom prema volumenu odnosno tjelesnoj težini. Razlika između tumorskih bolesnika i kontrolne skupine nestala je također nakon standardizacije prema volumenu urina. Podaci su prikazani u Tablici 32, a njihova statistička analiza u Tablici 33.

Analiza	Hematološki n = 32	Tumorski n = 18	Kardiološki n = 26	Kontrola n = 20
Ureja u 24 h urinu - mmol	389,61 +/- 161,84	260,11 +/- 132,50	293,76 +/- 141,70	338,55 +/- 123,09
Koncentracija ureje u 24 h urinu – mmol/L	234,80 +/- 101,89	205,66 +/- 132,56	172,65 +/- 64,08	230,40 +/- 106,39
Ureja u 24 h urinu/TT – mmol/kg	4,40 +/- 1,64	3,44 +/- 1,87	3,84 +/- 1,97	4,13 +/- 1,54
Koncentracija ureja u 24 h urinu/TT – mmol/L/kg	2,61 +/- 1,05	2,87 +/- 2,23	2,21 +/- 0,90	2,90 +/- 1,56

Tablica 32. Podaci o izlučivanju ureje za bolesnike bez anamnestičkog podatka o gubitku tjelesne težine po pojedinim dijagnostičkim podskupinama. Podaci su prikazani kao srednja vrijednost +/- standardna devijacija. TT = tjelesna težina.

Analiza	Hem vs Tm	Hem vs Kard	Tm vs Kard	Hem vs Kontr	Tm vs Kontr	Kard vs Kontr
Ureja u 24 h urinu - mmol	0,006*	0,01*	0,57	0,40	0,04*	0,13
Koncentracija ureje u 24 h urinu – mmol/L	0,21	0,02*	0,75	0,82	0,33	0,07
Ureja u 24 h urinu/TT – mmol/kg	0,04*	0,11	0,48	0,85	0,13	0,30
Koncentracija ureja u 24 h urinu/TT – mmol/L/kg	0,77	0,24	0,54	0,60	0,58	0,16

Tablica 33. Statistička analiza razlika u izlučivanju ureje za bolesnike bez anamnestičkog podatka o gubitku tjelesne težine između pojedinih dijagnostičkih podskupina i kontrolne skupine. Prikazane su p vrijednosti. \*p <0,05

#### **5.4.3. Analiza izlučivanja ureje u bolesnika koji su izgubili na težini, po pojedinim dijagnostičkim podskupinama**

Nadalje, uspoređeno je izlučivanje ureje među dijagnostičkim podskupinama i kontrolne skupine i to u bolesnika s anamnestičkim podatkom o gubitku najmanje 5% tjelesne težine u posljednjih 12 ili manje mjeseci. Nedostajali su podaci za 2 hematološka, 6 tumorskih i 4 kardiološka bolesnika.

Analizom podataka ponovno je utvrđena značajna razlika u izlučivanju ureje između hematoloških i tumorskih bolesnika koja je nestala nakon standardizacije volumenom urina. Uočeno je međutim veće izlučivanje ureje u hematoloških bolesnika nego u kardioloških i to nakon standardizacije i po volumenu urina i po tjelesnoj težini. Uočena razlika između tumorskih bolesnika i kontrolne skupine nestala je nakon standardizacije po volumenu.

Podaci i statistička analiza podataka dani su u Tablici 34 i Tablici 35.

Analiza	Hematološki n = 13	Tumorski n = 10	Kardiološki n = 13	Kontrola n = 20
Ureja u 24 h urinu - mmol	492,53 +/- 501,13	217,30 +/- 58,50	266,05 +/- 158,82	338,55 +/- 123,09
Koncentracija ureje u 24 h urinu – mmol/L	205,85 +/- 94,88	171,10 +/- 108,24	119,56 +/- 59,08	230,40 +/- 106,39
Ureja u 24 h urinu/TT – mmol/kg	6,32 +/- 5,24	3,51 +/- 0,94	4,06 +/- 2,73	4,13 +/- 1,54
Koncentracija ureja u 24 h urinu/TT – mmol/L/kg	2,84 +/- 1,41	2,64 +/- 1,33	1,83 +/- 0,93	2,90 +/- 1,56

Tablica 34. Podaci o izlučivanju ureje za bolesnike s anamnestičkim podatkom o gubitku tjelesne težine po pojedinim dijagnostičkim podskupinama. Podaci su prikazani kao srednja vrijednost +/- standardna devijacija. TT = tjelesna težina.

Analiza	Hem vs Tm	Hem vs Kard	Tm vs Kard	Hem vs Kontr	Tm vs Kontr	Kard vs Kontr
Ureja u 24 h urinu - mmol	0,04*	0,14	0,48	0,82	0,007*	0,07
Koncentracija ureje u 24 h urinu – mmol/L	0,21	0,01*	0,33	0,49	0,09	0,0008*
Ureja u 24 h urinu/TT – mmol/kg	0,14	0,17	0,79	0,35	0,29	0,42
Koncentracija ureja u 24 h urinu/TT – mmol/L/kg	0,85	0,03*	0,13	0,91	0,69	0,04*

Tablica 35. Statistička analiza razlika u izlučivanju ureje za bolesnike s anamnestičkim podatkom o gubitku tjelesne težine između pojedinih dijagnostičkih podskupina i kontrolne skupine. Hem = hematološki, Tm = tumorski, Kard = kardiološki, Kontr = kontrola. Prikazane su p vrijednosti. \*p <0,05.

#### **5.4.4. Analiza izlučivanja ureje unutar dijagnostičke skupine s obzirom na anamnestički podatak o gubitku težine**

Naposlijetku, analizirani su podaci unutar dijagnostičkih skupina i to s obzirom na postojanje ili nepostojanje anamnestičkog podatka o gubitku barem 5% tjelesne težine u 12 ili manje mjeseci. Pronađena je samo statistička razlika unutar kardiološke skupine bolesnika koja je nestala nakon standardizacije prema tjelesnoj težini.

Statistička analiza prikazana je u Tablici 36.

Analiza	Hematološki	Tumorski	Kardiološki
Ureja u 24 h urinu – mmol	0,76	0,38	0,55
Koncentracija ureje u 24 h urinu – mmol/L	0,31	0,37	0,01*
Ureja u 24 h urinu/TT – mmol/kg	0,48	0,51	0,92
Koncentracija ureja u 24 h urinu/TT – mmol/L/kg	0,86	0,96	0,20

Tablica 36. Statistička analiza razlika u izlučivanju ureje unutar dijagnostičkih podskupina, a s obzirom na prisutnost ili odsutnost anamnestičkog podatka o gubitku tjelesne težine. Prikazane su p vrijednosti. \*p <0,05.



## 6. RASPRAVA

### 6.1. Evaluacija definicije – izravna usporedba dva modela

Poznavajući relativno visoku prevalenciju kaheksije kao i njezinu povezanost s nepovoljnim kliničkim ishodom, kako kod bolesnika sa srčanim popuštanjem<sup>21,22</sup> tako i kod bolesnika s tumorskim bolestima<sup>31,32</sup>, više je nego jasna potreba za ispravnim kliničkim definiranjem navedenog stanja. Odnedavno postoji definicija kaheksije koja uz otprije poznati i prihvaćeni kriterij gubitka određenog postotka tjelesne težine u određenom vremenskom periodu zahtijeva i ispunjenje određenog broja kliničko-laboratorijskih kriterija za postavljanje dijagnoze kaheksije. Kako je navedeno tom definicijom, za postavljanje dijagnoze kaheksije potrebno je u određenog bolesnika, uz gubitak barem 5% tjelesne težine u razdoblju od 12 ili manje mjeseci, pronaći dodatno barem 3 od sljedećih 5 kliničko-laboratorijskih kriterija: smanjena mišićna snaga, umor, gubitak apetita, snižen indeks nemasne mase kao i poremećaj jednog od tri rutinska laboratorijska parametra (hemoglobin, C-reaktivni protein, albumin)<sup>5</sup>. S druge strane, poznavajući povezanost, odnosno sličnost ili jednoznačnost patofizioloških mehanizama gubitka tjelesne težine i patofizioloških mehanizama nastanka navedenih dodatnih kliničko-laboratorijskih kriterija, logična mogućnost koja se nameće je da će svi ili barem većina bolesnika koja izgubi tjelesnu težinu ionako imati prisutnu većinu navedenih dodatnih kriterija. Ako je tome tako, uvođenje dodatnih kriterija za dijagnozu kaheksije u svojoj je osnovi suvišno te, kao takvo, ne doprinosi ni na koji način svakodnevnoj kliničkoj praksi. Nadalje, pojedini od kriterija zahtijevaju posjedovanje specifične dijagnostičke opreme koja se ne nalazi u većini kliničkih odjela, tako da je korištenje ove definicije za većinu odjela praktički nemoguće. Takav uređaj je primjerice dinamometar ručnog stiska koji se nameće kao neizostavna oprema u dijagnozi smanjenja mišićne snage, a koji svakako ne pripada u rutinsku opremu nekog kardiološkog, hematološkog ili onkološkog odjela. S druge pak strane, zadovoljenje kriterija kao što su smanjenja mišićna snaga ili smanjen indeks nemasne mase zahtijevaju posjedovanje specifičnih percentilnih tablica za pojedine populacije. Bez obzira na sav uloženi trud kao i na konzultiranje s kolegama s Kineziološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu utvrdilo se kako navedene percentilne tablice za Republiku Hrvatsku i njezinu populaciju ne postoje. Pretraživanje internetskih baza podataka dalo je na raspolaganje podatke<sup>176,180</sup> o populacijama koje po sastavu otprilike odgovaraju našoj. Ipak, u nedostatku takvih percentilnih tablica moglo bi se, i to čini se s pravom tvrditi, da nitko na području

Republike Hrvatske ne može postaviti dijagnozu kaheksije ukoliko ju temelji na novouspostavljenoj definiciji.

Spoznavši tako postavljene nedostatke nove definicije koji proizlaze iz njezine prividne redundatnosti kao i lokalnih nedostataka prvi je cilj ovog istraživanja bio utvrditi mijenja li uopće nova definicija prevalenciju kaheksije. Navedeno se pokušalo utvrditi tako da se najprije u našoj čitavoj populaciji bolesnika postavila dijagnoza kaheksije samo temeljem osnovnog kriterija, odnosno temeljem kriterija o gubitku barem 5% tjelesne težine u 12 ili manje mjeseci. Naša je populacija prethodno podijeljena u tri dijagnostičke podskupine: hematološku, tumorsku i kardiološku. Temeljem osnovnog kriterija za dijagnozu kaheksije, uvrđeno je u 15 bolesnika u hematološkoj skupini, 17 bolesnika u tumorskoj skupini i 16 bolesnika u kardiološkoj skupini u kojih bi se mogla postaviti dijagnoza kaheksije samo temeljem kriterija gubitka tjelesne težine. Tako dobivena prevalencija kaheksije za svaku dijagnostičku podskupinu (hematološki – 27%, tumorski - 37%, kardiološki – 38%) nije se bitnije razlikovala od prevalencije za navedene skupine bolesnika koja se može pronaći u literaturi<sup>10</sup>. Kada se međutim na te bolesnike primijenilo pravilo o nužnosti postojanja dodatnih barem 3 od 5 kliničko-laboratorijskih kriterija za postavljanje dijagnoze kaheksije uočeno je 12 bolesnika (25%) kod kojih nisu bili zadovoljeni navedeni kriteriji i usprkos postojanja anamnestičkog podatka o gubitku tjelesne težine. Navedena razlika u postavljanju dijagnoze osnovnim modelom, odnosno novim modelom u statističkoj analizi bila je izrazito statistički značajna ( $p = 0,0007$ ). Premda je učestalost nepostojanja 3 od 5 kriterija bila veća u hematološkoj i tumorskoj skupini bolesnika u odnosu na kardiološku skupinu, statističkom se analizom nije našlo da se radi o značajnoj razlici. Pokušalo se dodatno utvrditi jesu li bolesnici u kojih je utvrđen gubitak na tjelesnoj težini, a koji nisu imali 3 od 5 dodatnih kriterija, specifična populacija bolesnika te su uspoređene osnovne antropometrijske varijable tih bolesnika s onima koji su uz gubitak na tjelesnoj težini ispunjavali 3 od 5 kriterija. Analizom podataka nisu utvrđene razlike u tjelesnoj težini, indeksu tjelesne mase, ukupno izgubljenoj tjelesnoj težini kao niti u brzini gubitka tjelesne težine između dvaju navedenih skupina.

Dobiveni rezultat svakako nameće nekoliko pitanja za raspravu. Na prvi pogled nova će definicija svakako smanjiti učestalost dijagnoze kaheksije. Čini se da takvo smanjenje učestalosti kaheksije u sebi krije opasnost obzirom da su studije kako u kardioloških<sup>21,22</sup> tako i u tumorskih<sup>24,31</sup> bolesnika pokazale nedvojbenu povezanost kaheksije, i to definirane samo kao gubitak tjelesne težine u određenom razdoblju, i nepovoljnijeg kliničkog ishoda. Ukoliko bi se iz tih studija uklonili oni bolesnici koji ne zadovoljavaju barem 3 od 5 kriterija moguće

je kako bi rezultati tih studija bili posve različiti. S druge pak strane moguće je da bolesnici koji ne zadovoljavaju 3 od 5 dodatnih kriterija imaju potpuno isti rizik nepovoljnih ishoda kao i oni koji ih zadovoljavaju. Čini se da ih je u tom slučaju potpuno neopravdano izostaviti iz kategorije kahektičnih i na taj način ih ne svrstati u rizičniju skupinu. Naše istraživanje nažalost nije u sebi imalo komponentu dugotrajnog praćenja koja bi mogla odgovoriti na takvo pitanje. Ipak, neki su autori pokazali kako gubitak tjelesne težine udružen s povišenom vrijednosti C-reaktivnog proteina bolje korelira s prognozom nego sam gubitak tjelesne težine<sup>108</sup>. Dodatno u prilog lošijoj prognozi bolesnika s pojavnosti nekih od kriterija zadanih novom definicijom govori i uspostava Glasgowskog prognostičkog indeksa koji u sebi inkorporira povišenu vrijednost C-reaktivnog proteina i/ili albumina i pokazan je kao dobar prognostički indeks u bolesnika s tumorima, ali nažalost bez studija o njegovoj korelaciji s gubitkom tjelesne težine<sup>35,143</sup>. Poznata je i povezanost povišene vrijednosti CRP-a<sup>139</sup> te snižene vrijednosti albumina<sup>21</sup> i hemoglobina<sup>131</sup> sa smrtnosti bolesnika sa srčanim popuštanjem. Također je pokazana i povezanost smanjene mišićne snage s nepovoljnijim ishodom u bolesnika sa srčanim popuštanjem<sup>182</sup>. Ipak, premda navedene korelacije upućuju na to da bi bolesnici s 3 od 5 navedenih kriterija mogli biti rizičniji, takva pretpostavka nikada nije klinički dokazana. S druge pak strane, navedene studije pokazuju kako je dovoljna pristunost i jednog od tih kriterija za nepovoljniju prognozu, a sadašnja ih definicija zahtijeva barem tri. Ne postoje za sada nikakvi klinički dokazi koji bi govorili kako su upravo tri kriterija potrebna za diferenciranje bolesnika s obzirom na njihovu prognozu. Tako se čini da, premda je prisutnost tih kriterija vjerojatno ipak povezana s nepovoljnijom prognozom, njihov potreban broj kao i njihov pojedinačni značaj nisu uopće istraženi. U nedostatku navedenih informacija i dalje se čini kako, ovako uistinu velik negativni učinak na prevalenciju dijagnoze kaheksije, koji proizlazi iz novije definicije, a pokazan je našim rezultatima, u stvarnosti nema kliničkog opravdanja.

## **6.2. Evaluacija dodatnih kliničko-laboratorijskih kriterija zadanih novom definicijom**

Dodatni kriteriji postavljeni novom definicijom svakako spadaju u temeljne fenotipske odlike kahektičnih bolesnika. Usporedba njihove pojavnosti obzirom na dijagnostičku podskupinu može odgovoriti na pitanje o eventualnoj različitosti prezentacije kaheksije koja se inače promatra kao uniformni događaj, a bez postojanja relevantnih komparativnih kliničkih studija.

Cilj ovog ispitivanja upravo je bio napraviti takvu komparativnu analizu, odnosno istražiti razlikuju li se kahektični bolesnici koji boluju od kroničnog srčanog popuštanja od onih sa zloćudnim bolestima krvotvornog, odnosno nekog drugog organskog sustava. Zasebno evaluacijom dodatnih kriterija pokušalo se barem djelomično odgovoriti na pitanja o razlozima njihova pojavljivanja ili nepojavljivanja u populaciji bolesnika i to ovisno ili neovisno o prisutnosti anamnestičkog podatka o gubitku barem 5% tjelesne težine u 12 ili manje mjeseci.

Najprije je analizirana prevalencija smanjene mišićne snage koja je definirana smanjenjem mišićne snage ispod 30-te percentile za dob i spol<sup>5</sup>. Mjerenja su vršena dinamometrom ručnog stiska. Rezultati ovog istraživanja pokazuju vrlo visoku prevalenciju smanjene mišićne snage u sveukupnoj populaciji bolesnika, ali i iznenađujuće visoku prevalenciju (25%) smanjene mišićne snage u kontrolnoj skupini. Tako visoka prevalencija u sveukupnoj populaciji bolesnika rezultirala je relativno niskom specifičnošću smanjene mišićne snage, bez obzira na dijagnostičku podskupinu, za diferenciranje bolesnika sa ili bez anamnestičkog podatka o gubitku tjelesne težine. Uočena relativno visoka prevalencija smanjene mišićne snage u kontrolnoj skupini ipak nije utjecala na diferenciranje u odnosu na bolesnike s obzirom na taj dijagnostički kriterij. Diferencijalno gledano, s obzirom na osnovnu dijagnozu, kardiološki bolesnici su se odlikovali povećanom učestalošću smanjenje mišićne snage u odnosu na skupinu hematoloških bolesnika, ali samo prije podjele bolesnika s obzirom na prisustvo, odnosno odsustvo anamnestičkog podatka o gubitku tjelesne težine. Pronađena bi razlika mogla proizlaziti iz snažnije i sveobuhvatnije povezanosti funkcionalnosti kardiovaskularnog sustava i funkcionalnog kapaciteta bolesnika u odnosu na funkcionalnost drugih organskih sustava<sup>183</sup>.

Jednako kao i za mišićnu snagu procijenjena je prevalencija simptoma umora, definiranog kao fizička i/ili psihička slabost koja proizlazi iz fizičkog napora. Uočila se, slično kao i kod smanjenja mišićne snage, povećana učestalost simptoma umora u kardioloških bolesnika u odnosu na druge podskupine bolesnika, kao i u odnosu na kontrolnu skupinu i to neovisno o anamnestičkom podatku o prisutnosti odnosno odsutnosti gubitka tjelesne težine. Ponovno bi potencijalno patofiziološko objašnjenje uočenih razlika moglo proizlaziti iz središnje uloge srčane funkcije u adekvatnom funkcionalnom kapacitetu pojedine osobe<sup>183</sup>. U prilog toj teoriji, posebno kada se ima u vidu dokazan vrlo loš funkcionalni kapacitet kahektičnih kardioloških bolesnika<sup>110</sup>, dodatano govori i podatak o visokoj osjetljivosti simptoma umora u diferenciranju kardioloških bolesnika s obzirom na stupanj uhranjenosti. S druge strane u hematoloških i tumorskih bolesnika ta je osjetljivost bila osrednja ili čak i slabija.

Simptom anoreksije, odnosno smanjenog apetita pokazao je povećanu pojavnost navedenog simptoma u kardioloških i tumorskih bolesnika u odnosu na kontrolnu skupinu i to prije nego se bolesnici podijele prema anamnestičkom podatku o gubitku tjelesne težine. Obzirom da u kontrolnoj skupini nije bilo osoba s anamnestičkim podatkom o gubitku tjelesne težine očito je razlika u čitavoj populaciji nastala upravo zbog povećane učestalosti navedenog simptoma u populaciji bolesnika s anamnezom gubitka tjelesne težine. Navedeni rezultat uopće ne iznenađuje obzirom da se zna kako je anoreksija jedna od osnovnih sastavnica sindroma kaheksije, odnosno jedan od njegovih osnovnih uzročnih mehanizama<sup>15</sup>. S druge pak strane, izostanak takve razlike u hematoloških bolesnika u odnosu na kontrolnu skupinu upućuje na vjerojatno manju važnost toga mehanizma u nastanku gubitka tjelesne težine u tih bolesnika. Vrlo visoka specifičnost simptoma anoreksije u diferenciranju hematoloških bolesnika s gubitkom tjelesne težine i bez gubitka tjelesne težine upućuje na to da jednom kad se taj simptom javi, postoji vrlo visoka mogućnost da će hematološki bolesnik uistinu i izgubiti na tjelesnoj težini, odnosno razviti kaheksiju.

Prevalencija smanjenog indeksa nemasne mase, definiranog kao opseg središnjeg dijela nadlaktice ispod 10. percentile za dob i spol, bila je veća u tumorskih bolesnika u odnosu na hematološke bolesnike i kontrolnu populaciju. Navedena se razlika nije izgubila niti kada su bolesnici podijeljeni s obzirom na prisutnost odnosno odsutnost anamnestičkog podatka o gubitku tjelesne težine. Uočena razlika je teško objašnjiva, ali se ipak potrebno prisjetiti specifičnosti sindroma kaheksije u tumorskih bolesnika. Naime, samo u tumorskih bolesnika izoliran je čimbenik indukcije proteolize (*eng. proteolysis inducing factor – PIF*) koji je direktan proizvod tumorskih stanica, a njegova koncentracija korelira s intenzitetom gubitka tjelesne težine<sup>97</sup>. Upravo bi takav specifični čimbenik mogao biti zaslužan za ovu specifičnu antropometrijsku karakteristiku tumorskih bolesnika, obzirom da ona u osnovi pokazuje promjenu građe tijela upravo u ovisnosti o njegovom proteinskom sastavu. Ponovno uočena visoka specifičnost u populaciji hematoloških bolesnika ukazuje na to da kada se jednom nađe takav nalaz u hematološkog bolesnika, gotovo neizostavno bude povezan s gubitkom tjelesne težine.

Na kraju, nakon analize gore navedenih kliničkih kriterija, analizirani su zasebno svaki od zadanih laboratorijskih kriterija (C-reaktivni protein >5 mg/L, hemoglobin <120 g/L, albumin <32 g/L). Premda je prema novoj definiciji potrebna prisutnost samo jednog od navedena tri rutnska laboratorijska parametra, kao dodatnog kriterija za dijagnozu kaheksije, sveobuhvanost ove analize kao i detaljniji uvid u distribuciju navedenih laboratorijskih

abnormalnosti zahtijevao je jednaku analizu podataka za ove laboratorijske kriterije - i to za svakoga pojedinačno, kakva je provedena i za kliničke kriterije.

Prvo su analizirani podaci za prevalenciju vrijednosti C-reaktivnog proteina  $>5$  mg/L u populaciji bolesnika i kontrolnoj skupini. Na temelju rezultata ovog istraživanja, čini se kako je taj nalaz najvjerojatniji u tumorskih bolesnika, obzirom da je bio učestaliji u njima u odnosu na sveukupnu populaciju hematoloških i kardioloških bolesnika. Navedeno bi se moglo tumačiti izraženijim odgovorom akutne faze u tumorskih bolesnika u odnosu na druge dvije skupine, premda je ta razlika nestala u odnosu na hematološke bolesnike kada su bolesnici podijeljeni s obzirom na anamnestički podatak o gubitku tjelesne težine. Posebno se nevjerojatnim čini nalaz u kardioloških bolesnika gdje nije uočljiva razlika u učestalosti povišenog CRP-a u sveukupnoj populaciji u odnosu na kontrolnu skupinu, ali jest kada je izdvojena samo populacija bez gubitka na tjelesnoj težini. Posljedica je to neočekivano veće prevalencije povišene vrijednosti CRP-a u populaciji bez gubitka tjelesne težine. Tako nešto nije uočeno niti u populaciji hematoloških niti u populaciji tumorskih bolesnika. Navedeno je pak moguće posljedica neprepoznatih interkurentnih zbivanja (infekcije i sl.) koja mogu dovesti do porasta CRP-a, a nisu u izravnoj vezi s pojačanjem sustavnog imunološkog odgovora odgovornog za gubitak tjelesne težine. Takva razdioba povišene vrijednosti CRP-a dovela je do vrlo niske vrijednosti ovog kriterija u diferenciranju unutar skupine kardioloških bolesnika u odnosu na stupanj uhranjenosti.

Osim povišene koncentraciju CRP-a analizirana su i druga dva rutinska laboratorijska parametra uključena u novu definiciju. Razlike prevalencije nalaza hemoglobina  $<120$  g/L i albumina  $<32$  g/L s obzirom na osnovu dijagnozu ponovno ukazuju na moguću nedostatnost uniformnosti prikaza i definicije kaheksije.

### **6.3. Neodgovorena pitanja o definiciji kaheksije**

Premda je u dosadašnjem dijelu rasprave osnovni kriterij definicije kaheksije, a to je gubitak barem 5% tjelesne težine u 12 ili manje mjeseci, postavljen kao neupitan, činjenica je kako su obje njegove odrednice poprilično proizvoljne. Pregledom literature iz područja koje je vezano za kaheksiju u kardioloških bolesnika, jasno je kako je izabrana granica od 5% prilično upitna. Naime inicijalni podaci koji su objavljeni u kardioloških bolesnika definirali su kaheksiju kao gubitak od najmanje 10% tjelesne težine<sup>184</sup>, dok su se kasniji radovi prvenstveno oslanjali na podatke ekstrapolirane iz SOLVD studije gdje se kao najbolja granična vrijednost koja diferencira bolesnike s obzirom na prognozu pokazala vrijednost od

6% gubitka tjelesne težine u barem 6 mjeseci<sup>11</sup>. S druge strane, objavljeni podaci o bolesnicima s tumorskim bolestima također pokazuju različite izabrane vrijednosti, a gotovo niti jedna studija nije izabrala vrijednost od 5%, kako je postavljeno novom definicijom<sup>15</sup>.

Drugi dio definicije koji se odnosi na razdoblje tijekom kojega se zbiva gubitak tjelesne težine, a u slučaju evaluirane definicije iznosi 12 ili manje mjeseci, također se čini proizvoljnim. Naime, kako je već ranije navedeno, većina recentnijih kardioloških studija referirala se na rezultate SOLVD studije u kojoj je navedeno razdoblje od 6 ili više mjeseci<sup>11</sup>. S druge strane, i autori nove definicije razaznaju različitost u vremenskom periodu pojave kaheksije u odnosu na kliničko stanje koje kaheksiju izaziva. Tako se navodi kako je taj period kraći za bolesnike s malignom bolesti u odnosu na bolesnike s nemalignim bolestima kao što je to srčano popuštanje<sup>5</sup>. Ipak, razdoblje od 12 mjeseci i dalje je navedeno u definiciji kao gornja dopuštena vrijednost. Shvaćajući doslovno tu preporuku moglo bi se zaključiti kako svi bolesnici u kojih je period gubitka tjelesne težine dulji od 12 mjeseci u stvari nisu kahektični. Takav pristup je s jedne strane u koliziji s dosada objavljenim podacima o kaheksiji pa je tako jedna od temeljnih studija o učinku kaheksije u kardioloških bolesnika stavljena pod znak pitanja. U toj studiji bolesnici koji su uključeni imali prosječno vrijeme gubitka tjelesne težine od 13 mjeseci, a period praćenja je bio gotovo dvije godine<sup>23</sup>. Čak i ako bi ovu studiju trebalo uzeti s dozom opreza opet se postavlja pitanje što s bolesnikom kojeg uključimo u neko ispitivanje na temelju anamnestičkog podatka o trajanju gubitka težine od primjerice 6 mjeseci. Ukoliko taj bolesnik preživi u razdoblju praćenja dulje od 6 mjeseci prestaje li on tada biti kahektičan? Čini se ipak neopravdanim tog i slične bolesnike isključiti odnosno za njih smatrati da više nisu kahektični.

Osim upitnosti osnovnog kriterija, pitanje koje se neprestano provlači u literaturi jest možemo li uistinu sve bolesnike u kojih se javi kaheksija promatrati kroz jednake kriterije neovisno o tome koja je bolest izazvala kaheksiju. Na tragu tom razmišljanju je i nedavno objavljena nova definicija koja se odnosi samo na tumorske bolesnike s kaheksijom<sup>185</sup>. S druge strane u literaturi uopće ne postoje komparativni podaci o eventualnim razlikama u prezentaciji odnosno pojedinim kliničkim, laboratorijskim ili antropometrijskim varijablama među kahektičnim bolesnicima ovisno o različitim bolestima koje mogu dovesti do kaheksije. Upravo iz tog razloga analize podataka u ovom radu učinjene su tako da su uspoređene gore navedene varijable u ovisnosti o dijagnostičkoj podskupini kojoj bolesnici pripadaju.

#### **6.4. Usporedba tipičnih antropometrijskih varijabli u ovisnosti o dijagnostičkoj podskupini**

Obzirom na nepostojanje prethodno navedenih komparativnih podataka u ovom su istraživanju uspoređeni tipični antropometrijski podaci u bolesnika podijeljenih u ranije navedene tri skupine, ovisno o osnovnim dijagnozama. Osim toga, uspoređeni su i podaci unutar čitave populacije bolesnika u ovisnosti o prisutnosti anamnestičkog podatka o gubitku tjelesne težine.

Analizom podataka za čitavu populaciju bolesnika utvrđena je statistički značajna razlika za tipične antropometrijske podatke. Točnije pokazano je kako bolesnici s gubitkom tjelesne težine imaju značajno manju tjelesnu težinu, tipične opsege kao i debljinu tipičnih nabora u odnosu na populaciju bolesnika bez anamnestičkih podataka o gubitku tjelesne težine. Ovi rezultati su u potpunoj suglasnosti sa prije objavljenim rezultatima<sup>120</sup>. U komparativnoj analizi podataka za bolesnike s anamnezom gubitka tjelesne težine uočena je statistički značajno manja debljina bicepsnog i tricepsnog nabora kod tumorskih bolesnika u odnosu na hematološke kao i manja debljina subskapularnog nabora tumorskih bolesnika u odnosu na kardiološke. Uočena razlika ponovno je teško objašnjiva, ali opet je moguće posljedica lučenja specifičnih proteolitičkih i lipolitičkih čimbenika iz tumora<sup>97</sup>. Upravo bi ti čimbenici mogli biti odgovorni za naglašenije fenotipske karakteristike kaheksije u tumorskih bolesnika. Kada se ovim uočenim razlikama, premda su pronađene u samo dijela antropometrijskih varijabli, pridodaju razlike uočene u dodatnim kriterijima postavljenim u novoj definiciji kaheksije stječe se dojam barem djelomične neopravdanosti prikaza kaheksije kao uniformnog fenomena neovisnog o dijagnozi koja je dovela do kaheksije.

#### **6.5. Mjerenje izlučivanja ureje u 24 – satnom uzorku urina**

U opisima patofizioloških procesa koji su važni u pojavnosti sindroma kaheksije središnje mjesto svakako zauzima ubrzana proteoliza<sup>98,99</sup>. S druge pak strane, poznato je kako je ubrzane proteolitičke procese moguće detektirati mjerenjem količine završnog produkta metabolizma proteina, točnije ureje, u uzorku 24–satnog urina<sup>181</sup>. Obzirom na to pretpostavka je bila kako je u bolesnika s anamnestičkim podatkom o gubitku težine moguće pronaći povišenu količinu ureje u 24–satnom urinu u odnosu na one koji nemaju anamnestički podatak o gubitku težine. Pretpostavilo se i kako je u onih bolesnika u kojih nema anamnestičkog podatka o gubitku tjelesne težine, u odnosu na kontrolnu skupinu, također



moгуće pronaći povišenu količinu izlučene ureje kao odraz ubrzanih proteolitičkih procesa koji možda traju nedovoljno dugo da bi rezultirali gubitkom tjelesne težine. Takva se pretpostavka temeljila na rezultatima istraživanja koji pokazuju pojačanje imunoloških i endokrinoloških procesa odgovornih za ubranu proteolizu u svih bolesnika koji boluju od bolesti povezanih sa sindromom kaheksije, a ne samo u onih koji razvijaju kaheksiju<sup>55,60</sup>.

Analizom rezultata unutar pojedinih podskupina bolesnika otkrilo se kako nema razlike u količini izlučene ureje između onih s anamnezom gubitka tjelesne težine u odnosu na one bez tog anamnestičkog podatka. Inicijalno uočene razlike nestale su nakon standardizacije rezultata po volumenu urina i tjelesnoj težini.

U cjelokupnoj populaciji bolesnika pronašlo se da kardiološki bolesnici manje izlučuju ureju u urinu od hematoloških dok su se sve druge razlike između skupina bolesnika izgubile nakon standardizacije rezultata s obzirom na volumen urina i tjelesnu težinu. Takva razlika između hematoloških i kardioloških bolesnika nastala je ponajprije radi razlike u skupini bolesnika s anamnezom gubitka tjelesne težine. S druge strane, i prilično neočekivano, kardiološki bolesnici s anamnezom gubitka tjelesne težine manje su izlučivali ureju čak i od kontrolne skupine. Navedeni je podatak patofiziološki vrlo teško objasniti, ali je nedvojbeno posljedica vrlo niske količine izlučene ureje u našoj kardiološkoj populaciji. Takvo smanjeno izlučivanje ureje moguće je odraz stvarno manjeg katabolizma proteina u kardioloških bolesnika, nekog drugog kataboličkog puta kojim se proteini razgrađuju u kardioloških bolesnika ili je posljedica slučajnosti. Moguće je jednako tako kako u ovoj populaciji količina izlučene ureje ne odražava stvarno stupanj katabolizma proteina. Poznato je uostalom kako je količina izlučene ureje povezana i sa količinom unesenih proteina<sup>181</sup> pa je jednako tako moguće kako kardiološki bolesnici unose manju količinu proteina u hrani premda za takvu pretpostavku nema dokaza niti u prikupljenim podacima niti u dosadašnjoj literaturi. Premda je navedenu razliku između kardioloških i hematoloških bolesnika teško objasniti, ona je ipak možda odraz stvarno drugačijih patofizioloških procesa uključenih u nastanak kaheksije u ove dvije dijagnostičke poskupine i ponovno potencijalno ukazuje na nedostatnost uniformnosti prikazivanja kaheksije.

Zbirno gledano rezultati za mjerenje izlučivanja ureje u 24-satnom urinu nisu u suglasnosti s hipotezom ovog istraživanja. Pretpostavka je bila kako će bolesnici s anamnezom gubitka tjelesne težine imati veće izlučivanje u odnosu na one bez tog anamnestičkog podatka. Navedena razlika nije pronađena. Jednako tako nije nađeno, niti kada se bolesnici gledaju kao cjelokupna populacija niti kada se promatraju nakon podjele s obzirom na anamnestički podatak o gubitku tjelesne težine, povećano izlučivanje ureje u 24-satnom uzorku urina u

odnosu na kontrolnu skupinu. Iz navedenog se može zaključiti kako izlučivanje ureje u 24-satnom uzorku urina nije adekvatna metoda za procjenu stupnja proteolize u bolesnika s bolestima povezanim s kaheksijom.

## 6.6. Potencijalni nedostaci istraživanja

Uvidom u rezultate ovog istraživanja ističu se dva potencijalna nedostatka. Prvi nedostatak je relativno malen broj ispitanika. Potrebno je međutim naglasiti da taj broj ispitanika ne odstupa bitnije od broja bolesnika u studijama dosad objavljenim u literaturi. Statistički gledano, maleni uzorak može ograničiti pronalaženje statistički značajne razlike ako je ona malena ili može povisiti vjerovatnost da je pronađena razlika u stvarnosti slučajna. Veliki pak uzorak smanjuje vjerovatnost ta dva događaja, ali povećava šansu da će svaka razlika, pa bila ona i minimalna, u matematičkim modelima biti proglašena statistički značajnom. Takva pak minimalna razlika klinički uopće ne mora biti značajna. S druge pak strane većina razlika u ovom istraživanju, a napose ona u temeljnom postulatu našeg istraživanja o učinku nove definicije na prevalenciju kaheksije, pokazuje visoki stupanj statističke značajnosti što na ovom relativnom malenom uzorku u potpunosti isključuje mogućnost slučajnosti.

Drugi potencijalni nedostatak jesu statistički značajne razlike u dobi među skupinama ispitanika uključenih u ovo istraživanje. Tako su hematološki bolesnici bili statistički značajno mlađi od tumorskih koji su pak bili statistički značajno mlađi od kardioloških. Povećana učestalost umora u kardioloških bolesnika mogla bi se primjerice povezati s njihovom povećanom dobi<sup>186</sup>. S druge pak strane poznato je kako dob utječe na vrijednosti CRP-a odnosno da starije osobe imaju višu vrijednost CRP-a<sup>187</sup>. Jednako tako, poznata je ovisnost vrijednosti hemoglobina i dobi odnosno niže vrijednosti hemoglobina u osoba starije životne dobi<sup>188</sup>. Sličnu je korelaciju moguće pronaći i za vrijednosti serumskog albumina<sup>189</sup>. Obzirom na to bilo bi za očekivati kako će kardiološki bolesnici u ovom ispitivanju imati najčešće povišenu vrijednost CRP-a kao i sniženu vrijednost hemoglobina i albumina. Obzirom da tako nešto nije pronađeno za zaključiti je kako je na vrijednosti tih parametara vjerojatno više utjecala dijagnoza nego dob bolesnika. Određen dio parametara koji su ispitivani, kao primjerice mišićna snaga ili indeks nemasne mase ionako su bili standardizirani po dobi tako da je u njima eventualni utjecaj dobi koji bi utjecao na rezultate već isključen. I drugi ispitivani parametri nisu pokazali razlike u distribuciji koje bi se eventualno mogli povezati s dobi. Konačno i sama definicija kaheksije ne raspoznaje eventualne razlike u prezentaciji bolesnika koje bi mogle biti ovisne o dobi. Definicija je dakle napravljena za sve

naše bolesnike neovisno o njihovoj dobi. Svakako je potrebno naglasiti kako su pronađene razlike u dobi odraz razlika u dobi koju je normalno pronaći u ove tri populacije bolesnika. U stvarnosti su bolesnici sa srčanim popuštanjem najstariji, a hematološki bolesnici najmlađi i svako istraživanje na ove tri populacije ukoliko je učinjeno korektno moralo bi pokazivati takve razlike u dobi.

## 7. ZAKLJUČCI

1. Nova definicija kaheksije koja za razliku od stare, osim gubitka tjelesne težine u određenom razdoblju uključuje i dodatne kriterije, statistički značajno smanjuje prevalenciju ovog sindroma
2. U tri podskupine bolesnika - u ovom istraživanju definirane prema dijagnozama osnovnih bolesti - uočene su statistički značajne razlike u prevalenciji dodatnih dijagnostičkih kriterija koji su uključeni u novu definiciju kaheksije. Razlike ukazuju na različitost prezentacije pojedinih temeljnih odlika kaheksije u različitim skupinama bolesnika i mogu upućivati na nedosljednost definicije u dijagnosticiranju kaheksije s obzirom na različite kliničke entitete.
3. Uočene razlike u uobičajenim antropometrijskim varijablama u navedene tri podskupine bolesnika ponovno mogu ukazivati na različitost prezentacije kaheksije u odnosu na dijagnozu koja je do kaheksije dovela.
4. Premda su uočene razlike u količini izlučene ureje između tri navedene skupine, sveukupni rezultati ukazuju na to kako mjerenje količine izlučene ureje nije adekvatna metoda za procjenu stupnja proteolize u bolestima povezanim s nastankom kaheksije.

## 8. SAŽETAK

U većini dosad objavljenih istraživanja kaheksija je bila definirana kao gubitak određenog dijela tjelesne težine u određenom vremenskom periodu. Odnedavno postoji nova definicija koja uz navedeni temeljni kriterij zahtijeva i zadovoljenje 3 od 5 dodatnih kliničko-laboratorijskih kriterija za dijagnozu kaheksije: smanjenje mišićne snage, umor, gubitak apetita, snižen indeks nemasne mase te poremećaj jednog od tri rutinska laboratorijska parametra (hemoglobin, C-reaktivni protein, albumin). Ovo je istraživanje ispitalo utječe li na prevalenciju kaheksije, i ako da - na koji način, dopuna definicije ovim dodatnim kriterijima. Utvrdilo se kako statistički značajan broj bolesnika koji ispunjava temeljni kriterij ne zadovoljava 3 od 5 dodatnih kriterija zadanih novom definicijom, što u stvari dovodi do smanjenja prevalencije sindroma kaheksije. Obzirom na uniformnost definicije kao i nedostatak komparativnih studija među bolesnicima koji boluju od različitih bolesti povezanih sa sindromom kaheksije, bolesnici su podijeljeni u tri podskupine, i to na bolesnike sa solidnim hematološkim tumorima, bolesnike s drugim solidnim tumorima i bolesnike sa srčanim popuštanjem. Analizom dodatnih kriterija nove definicije, koji se smatraju temeljnim odlikama kaheksije, utvrđena je značajna razlika u njihovoj učestalosti s obzirom na podskupinu kojoj su bolesnici pripadali. Osim toga su pokazane i razlike, s obzirom na podskupine prema dijagnozi, u nekim antropometrijskim varijablama koje se tipično određuju u kahektičnih bolesnika. Zbirno gledano ovi podaci o različitosti u dodatnim kriterijima i tipičnim antropometrijskim varijablama ukazuju na različitost u prezentaciji kaheksije s obzirom na bolest koja do nje dovodi. Naposljetku je pokušano utvrditi vrijednost mjerenja izlučivanja ureje u 24-satnom uzorku urina kao metode za procjenu stupnja proteolize koja se smatra temeljnim patofiziološkim procesom u nastanku kaheksije. Analizom podataka utvrđeno je kako mjerenje izlučivanja ureje u 24-satnom urinu nije bila adekvatna metoda za procjenu stupnja proteolize u skupini bolesnika u ovom istraživanju.

## 9. SUMMARY

### **Title: Clinical characteristics of cachexias in patients with congestive heart failure and tumor diseases**

Most of the published data define cachexia just as a loss of certain amount of body weight in a certain time frame. Recently new definition was published and aside from this major criterion it demands fulfillment of 3 out of 5 additional clinical or laboratory criteria for the diagnosis of cachexia. The principal aim of this study was to establish if this new definition influences the prevalence of cachexia. The study shows that significant number of patients that met major criterion did not fulfill 3 out of 5 additional criteria which led to a significant reduction in prevalence of cachexia. Given the uniformity of definition and a general lack of comparative studies between patients diagnosed with diseases related to cachexia patients were divided into three subgroups: patients with solid hematological tumors, patients with other solid tumors and patients with congestive heart failure. Differences in presentations of additional diagnostic criteria, given by the new definition and considered to be fundamental to cachexia, were analysed between these subgroups and significant differences were found. Together with differences observed in some typical anthropometric variables one can conclude that there are indeed significant differences between cachectic patients that are related to the disease that is responsible for cachexia. Value of measuring urea excretion in 24-hour urin sample was investigated as a method for evaluation of enhanced proteolysis which is believed to be critical in development of cachexia. Data from this study show that measuring urea excretion in 24-hour urin sample is not an adequate method for such evaluation.

## 11. LITERATURA

---

- <sup>1</sup> Anker SD, Rakesh S. The syndrome of cardiac cachexia. *Int J Cardiol* 2002;85:51-66.
- <sup>2</sup> Bennani-Baiti N, Walsh W. What is cancer anorexia-cachexia syndrome? A historical perspective. *J R Coll Physicians Edinb* 2009;39:257-262.
- <sup>3</sup> Yeh S, Schuster M. Geriatric cachexia: the role of cytokines. *Am J Clin Nutr* 1999;70: 183-197.
- <sup>4</sup> Doehner W, Anker SD. Cardiac cachexia in early literature: a review of research prior to Medline. *Int J Cardiol* 2002;85:7-14.
- <sup>5</sup> Evans WJ et al. Cachexia: A new definition. *Clin Nutr* 2008;27:793-799.
- <sup>6</sup> Donohoe CL, Ryan AM, Reynolds JV. Cancer cachexia: Mechanisms and clinical implications. *Gastroent Res Pract* 2011.doi:10.1155/2011/601434.
- <sup>7</sup> Muscaritoli M et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and precachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) „cachexia-anorexia in chronic wasting diseases“ and „nutrition in geriatrics“. *Clinical Nutrition* 2010;29:154-159.
- <sup>8</sup> Kotler DP. Cachexia. *Ann Int Med.* 2000;133:622-634.
- <sup>9</sup> Lainscak M, Filipatos GS, Gheorghiadu M, Fonarow GC, Anker SD. Cachexia: Common, deadly, with an urgent need for precise definition and therapies. *Am J Cardiol* 2008;101/suppl/:8E-10E.
- <sup>10</sup> Morley JE, Thomas DR, Wilson MMG. Cachexia: pathophysiology and relevance. *Am J Clin Nutr.*2006;83:735-743.
- <sup>11</sup> Anker SD et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet* 2003;361:1077-1083.
- <sup>12</sup> Morley JE, Thomas DR, Wilson MMG. Cachexia pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr* 2006;83:735-743.
- <sup>13</sup> Cano W. Malnutrition and chronic renal failure. *Ann Med Intern* 2000;151:563-574.
- <sup>14</sup> De Wys et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980;69:491-497.
- <sup>15</sup> Tisdale MJ. Mechanisms of cancer cachexia. *Physiol Rev* 2009;89:381-410.
- <sup>16</sup> Costa G. Cachexia, the metabolic component of neoplastic disease. *Cancer Res* 1977;37:2327-2335.
- <sup>17</sup> Rivandeira DE, Evoy D, Fahey TJ, Lieberman MD, Daly JM. Nutritional support of the cancer patient. *Ca Cancer J Clin* 1998;48:69-80.

- 
- <sup>18</sup> Reid MB. COPD and a muscle disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1101-1102.
- <sup>19</sup> Roubenhoff R et al. Rheumatoid cachexia: cytokine driven hypermetabolism accompanying reduced body cell mass in chronic inflammation. *J Clin Invest*. 1994;93:2379-2386.
- <sup>20</sup> Grinspoon S, Mulligan K. Weight loss and waisting in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003;236/suppl/:S69-S78.
- <sup>21</sup> Araujo JP, Lourenco P, Goncalves FR, Ferreira A, Bettencourt P. Nutritional markers and prognosis in cardiac cachexia. *Int J Cardiol* 2011.146:359-363.
- <sup>22</sup> Stewart Coats AJ. Chronic heart failure, nutritional status and survival. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:743-744.
- <sup>23</sup> Anker SD et al. Wasting as an independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997;349:1050-1053.
- <sup>24</sup> Curtis JP et al. The obesity paradox. Body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Inter Med* 2005;165:55-61.
- <sup>25</sup> Davos CH. Body mass and survival in patients with chronic heart failure without cachexia: the importance of obesity. *J Card Fail* 2003;9:29-36.
- <sup>26</sup> Rauchaus M et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1933-1940.
- <sup>27</sup> Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1439-1444.
- <sup>28</sup> Viganò A, Donaldson N, Higginson IJ, Bruera E, Mahmud S, Suarez-Almazor M. Quality of life and survival prediction in terminal cancer patients: a multicenter study. *Cancer* 2004;101:1090-1098.
- <sup>29</sup> Viganò A, Dogan M, Buckingham J, Bruera E, Suarez-Almarez M. Survival prediction in terminal cancer patients: a systemic review of the medical literature. *Palliat Med* 2000;14:363-374.
- <sup>30</sup> Coletti D, Belli L, Adamo S. Cachexia: Novel perspectives for an old syndrome, *Basic Appl Myol* 16:131-139.
- <sup>31</sup> Argiles JM, Busquets S, Lopez-Soriano FJ. The pivotal role of cytokines in muscle wasting during cancer. *Int J Biochem Biol* 2005;37:1609-1619.
- <sup>32</sup> Danaei G, Vander HS, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet* 2005;366:1784-1793.



- 
- <sup>33</sup> Bergstrom J, Lindholm B. Nutrition and adequacy of dialysis: How do hemodialysis and CAPD compare? *Kidney Int* 1993;34:S39-S50
- <sup>34</sup> Wheeler DA et al. Weight loss as a predictor of survival and disease progression in HIV infection. Terry Bein Community programs for Clinical research on AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr Human Retrovirol* 1998;18:80-85.
- <sup>35</sup> Sharma R, Zucknick M, London R, Kacevska M, Liddle C, Clarke SJ. Systemic inflammatory response predicts prognosis in patients with advanced stage colorectal cancer. *Clin Colorect Canc* 2008;7:331-337.
- <sup>36</sup> Otaki M. Surgical treatment of patients with cardiac cachexia. *Chest* 1994;105:1347-1351
- <sup>37</sup> Tepsuwan T, Schuarattana pong S, Woragindopol S, Kulthawong S, Chaiyasri A, Nawarawong W. Incidence and impact of Cardiac Cachexia in valvular surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2009;17:617-621.
- <sup>38</sup> Aquilani R et al. Is nutritional intake adequate in chronic heart failure patients?. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1218-1223.
- <sup>39</sup> Boaseus I, Daeryd P, Svanberg E, Lundholm K. Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. *Int J Cancer* 2001;93:380-383.
- <sup>40</sup> Okusa T, Okada S, Ishii H, Ikeda M, Kosakamoto H, Yoshimori M. Prognosis of advanced pancreatic cancer patients with reference to calorie intake. *Nutr Cancer* 1998;32:55-58.
- <sup>41</sup> Azhar G, Wei JY. Nutrition and cardiac cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9:18-23.
- <sup>42</sup> Freeman LM, Roubenhoff R. The nutrition implications of cardiac cachexia. *Nutr Rev* 1994;52:340-347.
- <sup>43</sup> King D, Smith ML, Chapman TJ, Stockdale HR, Lye M. Fat malabsorption in elderly patients with cardiac cachexia. *Age Ageing* 1996;25:144-149.
- <sup>44</sup> D. King, Smith ML, Lye M. Gastro-intestinal protein loss in elderly patients with cardiac cachexia. *Age Ageing* 1996;25:221-223.
- <sup>45</sup> Anker SD, Steinborn W, Strassburg S. Cardiac cachexia. *Ann Med* 2004;36:518-529.
- <sup>46</sup> Wakasuqi H, Hara Y, Abe M. A study of malapsoprtion in pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 1996;31:81-85.
- <sup>47</sup> Poehlman ET, Scheffers BS, Gottlieb SS, Fisher ML, Vaitekevicius P. Increased resting metabolic rate in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1994;121:860-862.

- 
- <sup>48</sup> Murdoch DR, McMurray JJV. Cardiac cachexia – lean and mean. *Eur Heart J* 1999;20:1609-1611.
- <sup>49</sup> Toth MJ et al. Daily energy expenditure in free-living heart failure patients. *Am J Physiol* 1997;272:469-475.
- <sup>50</sup> Anker SD Coats AJS. Cardiac cachexia: A syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation. *Chest* 1999;115:836-847.
- <sup>51</sup> Fredrix EWHM et al. Energy balance in relation to cancer cachexia. *Clin Nutr.* 2000;9:319-324.
- <sup>52</sup> Collins P et al. Muscle UCP-3 mRNA levels are elevated in weight loss associated with gastrointestinal adenocarcinoma in humans. *Br J Cancer* 2002;86:372-375.
- <sup>53</sup> Bongaerts GPA, van Halteren HK, Verhagen CAM, Wagener DJTh. Cancer cachexia demonstrates the energetic impact of gluconeogenesis in human metabolism. *Medical Hypotheses* 2006;67:1213-1222.
- <sup>54</sup> Pelicano H, Martin DS, Xu RH, Huang P. Glycolysis inhibition for anticancer treatment. *Oncogene* 2006;25:4633-4646.
- <sup>55</sup> Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart* 2004;90:464-470.
- <sup>56</sup> Conraads VM, Bosmans JM, Vrints CJ. Chronic heart failure: an example of a systemic chronic inflammatory disease resulting in cachexia. *Int J Cardiol* 2002;85:33-49
- <sup>57</sup> Delafontaine P, Akao M. Angiotensin II as a candidate of cardiac cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9:220-224.
- <sup>58</sup> Von Haehling S, Doehner W, Anker SD. Nutrition, metabolism, and the complex pathophysiology of cachexia in heart failure. *Cardiovasc Res* 2007;73: 298-309.
- <sup>59</sup> Sanders PM, Russel ST, Tisdale MJ. Angiotensin II directly induces muscle protein catabolism through the ubiquitin-proteasome proteolytic pathway and may play a role in cancer cachexia. *Br J Cancer* 2005;93:425-434.
- <sup>60</sup> Zhao SP, Zeng LH. Elevated plasma levels of tumor necrosis factor in chronic heart failure with cachexia. *Int J Cardiol* 1997;58:257-261.
- <sup>61</sup> Sharma R, Anker SD. Cytokines, apoptosis and cachexia: the potential role of TNF antagonism. *Int J Cardiol* 2002;85:161-171
- <sup>62</sup> Rauchaus M et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102:3060-3067.

- 
- <sup>63</sup> Ciocaira M et al. High tumor necrosis factor-  $\alpha$  levels are associated with exercise intolerance and neurohormonal activation in chronic heart failure patients. *Cytokine* 2001;15:80-86.
- <sup>64</sup> Genth-Zotz S et al. Pathophysiologic quantities of endotoxin induced tumor necrosis factor- $\alpha$  in whole blood from patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2002;90:1226-1230.
- <sup>65</sup> Rauchaus M et al. Inflammatory cytokines and the possible immunological role for lipoproteins in heart failure. *Int J Cardiol* 2000;76:125-133.
- <sup>66</sup> Yokoyama T, Vaca L, Rossen SD, Durante W, Hazarika P, Mann DL. Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor  $\alpha$  in adult mammalian hearts. *J Clin Invest* 1993;92:2303-2312.
- <sup>67</sup> Berry C, Clark AL. Catabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000;521-532.
- <sup>68</sup> Nakashima J et al. Association between tumor necrosis factor in serum and cachexia in patients with prostate cancer. *Clin Cancer Res* 1998;4:1743-1748.
- <sup>69</sup> Wang YY, Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Lin CK, Hsu PI. Increased serum concentrations of tumor necrosis factor- $\alpha$  are associated with disease progression and malnutrition in hepatocellular carcinoma. *J Chin Med Assoc* 2003;66:592-597.
- <sup>70</sup> McDonald N. Cancer Cachexia and targeting chronic inflammation: a unified approach to cancer treatment and palliative supportive care. *J Supp Oncol* 2007;5:157-162.
- <sup>71</sup> Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow. *Lancet* 2001;357:539-545.
- <sup>72</sup> Kuroda K et al. Interleukin 6 is associated with cachexia in patients with prostate cancer. *Urology* 2007;69:113-117.
- <sup>73</sup> Martin F et al. Cytokine levels (interleukin 6 and INF- $\gamma$ ), acute phase response and nutritional status as prognostic factors in lung cancer. *Cytokine* 1999;11:80-86.
- <sup>74</sup> Apte RN et al. Effects of micro-environment and malignant cell-derived interleukin-1 in carcinogenesis tumor invasiveness and tumor-host interactions. *Eur J Cancer* 2006;42:751-759.
- <sup>75</sup> Laviano A, Meguid MM, Roselli Faneli F. Cancer anorexia: clinical implications, pathogenesis and therapeutic strategies. *Lancet Oncol* 2003;4:686-694.
- <sup>76</sup> Maltomi M et al. Serum levels of tumor necrosis factor and other cytokines do not correlate with weight loss and anorexia in cancer patients. *Support Care Cancer* 1997;5:130-135.

- 
- <sup>77</sup> Anker SD. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation* 1997;96:526-534.
- <sup>78</sup> Niebauer J et al. Deficient insulin like growth factor I in chronic heart failure predicts altered body composition, anabolic deficiency, cytokine and neurohormonal activation. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:393-397.
- <sup>79</sup> Russell ST, Tisdale MJ. The role of glucocorticoids in the induction of zinc-alpha2-glycoprotein expression in adipose tissue in cancer cachexia. *Br J Cancer* 2005;92:876-881.
- <sup>80</sup> Doehner W et al. Leptin, insulin sensitivity and growth hormone binding protein in chronic heart failure with and without cardiac cachexia. *Eur J Endocrinol* 2001;145:727-735.
- <sup>81</sup> Levya F, Anker SD, Egrer K, Stevenson JC, Kox WJ, Coats AJS. Hyperleptinaemia in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998;19:1547-1551
- <sup>82</sup> McEntegart MB et al. Increase in serum concentration in patients with heart failure and cachexia: relationship with leptin, other cytokines and B-type natriuretic peptide. *Eur Heart J* 2007;28:829-835.
- <sup>83</sup> Strassburg S, Anker SD. Metabolic and immunologic derangements in cardiac cachexia: where to from here. *Heart Fail Rev* 2006;11:57-64.
- <sup>84</sup> Bolukbas FF, Kilic H, Bolukbas C, Gumus M, Horoz M, Turhal NS, Kavakli B. Serum leptin concentration and advanced gastrointestinal cancers: a case controlled study. *BMC Cancer* 2004;4:29.
- <sup>85</sup> Wu MH, Chou YC, Chou WY, Hsu GC, Chu CH, Yu CP, Yu JC, Sun CA. Circulating levels of leptin, adiposity and breast cancer risk. *Br J Cancer* 2009;100:578-582.
- <sup>86</sup> Hyun JK et al. Pathophysiological role of hormones and cytokines in cancer cachexia. *J Korean Med Sci.* 2012 Feb;27(2):128-134.
- <sup>87</sup> Doehner W, von Haehling S, Anker SD. Insulin resistance in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:239.
- <sup>88</sup> Glicksman AS, Rawson RW. Diabetes and altered carbohydrate metabolism in patients with cancer. *Cancer* 1956;9:1127-1134.
- <sup>89</sup> Noritoshi N et al. Elevated circulating levels of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationship between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation* 2001;104:2034-2038.
- <sup>90</sup> Xu XB et al. GH releasing peptides improve cardiac dysfunction and cachexia and suppress stress related hormones and cardiomyocyte apoptosis in rats with heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289:1643-1651.

- 
- <sup>91</sup> Nagaya N et al. Chronic administration of ghrelin improves left ventricular dysfunction and attenuates development of cardiac cachexia in rats with heart failure. *Circulation* 2001;104:1430-1435.
- <sup>92</sup> Nagaya N, Kangawa K. Ghrelin, a novel growth hormone releasing peptide in the treatment of chronic heart failure. *Reg Pept* 2003;114:71-77.
- <sup>93</sup> Nagaya N et al. Effects of ghrelin administration on left ventricular function, exercise capacity and muscle wasting in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2004;110:3647-3679.
- <sup>94</sup> Neary NM et al. Energy intake in cancer patients with impaired appetite: acute, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2832-2836.
- <sup>95</sup> Hollander DM, Ebert EC, Roberts AL, Deveraux DF. Effects of tumor type and burden on carcass lipid depletion in mice. *Surgery* 1986;100:292-296.
- <sup>96</sup> Beck SA, Groundwater P, Barton C, Tisdale MJ. Alterations in serum lipolytic activity of cancer patients with response to therapy. *Br J Cancer* 1990;62:822-825.
- <sup>97</sup> Williams ML, Torres-Duarte A, Brant LJ, Bhargava P, Marshall J, Wainer IW. The relationship between a urinary cachectic factor and weight loss in advanced cancer patients. *Cancer Invest* 2004;22:866-870.
- <sup>98</sup> Haehling S, Lainscak M, Springer J, Anker SD. Cardiac cachexia: a systematic overview. *Pharm Ther* 2009;12:227-252.
- <sup>99</sup> Filippatos GS, Anker SD, Kremastinos DT. Pathophysiology of peripheral muscular wasting in cardiac cachexia. *Curr Op Clin Med Met Care* 2005;8:249-254.
- <sup>100</sup> Morrison WL, Gibson JNA, Rennie MJ. Skeletal muscle and whole body protein turnover in cardiac cachexia: influence of branched chain amino acid administration. *Eur J Clin Invest* 1988;18:648-654.
- <sup>101</sup> Strassburg S, Springer J, Anker SD. Muscle wasting in cardiac cachexia. *Int J Bioch Cell Biol* 2005;37:1938-1947.
- <sup>102</sup> Filippatos GS et al. Studies on apoptosis and fibrosis in skeletal musculature: a comparison of heart failure patients with and without cachexia. *Int J Cardiol* 2003;90:107-113.
- <sup>103</sup> Dalla Libera L, Vescovo G. Muscle wastage in chronic heart failure, between apoptosis, altered catabolism and altered anabolism: a chimaeric view of inflammation. *Curr Op Clin Nutr Met Care* 2004;7:435-441.

- 
- <sup>104</sup> Vescovo G et al. Specific changes in skeletal muscle myosin heavy chain composition in cardiac failure: differences compared with tissue atrophy as assessed on microbiopsies by high resolution electrophoresis. *Heart* 1996;76:337-343.
- <sup>105</sup> Tisdale MJ. Pathogenesis of cancer cachexia. *J Supp Oncol* 2003;1:159-168.
- <sup>106</sup> Mancini DM et al. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. *Circulation* 1992;85:1364-1373.
- <sup>107</sup> Anker SD et al. The influence of muscle mass, strength, fatigability and blood flow on exercise capacity in cachectic and noncachectic patient with heart failure. *Eur Heart J* 1996;18:259-269.
- <sup>108</sup> Fearon KC, Voss AC, Hustead DS. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food, intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1345-1350.
- <sup>109</sup> Chang VT, Xia Q, Kasimis B. The functional assessment of anorexia/cachexia therapy (FAACT) appetite scale in veteran cancer patients. *J Supp Oncol* 2005;3:377-382.
- <sup>110</sup> Ciocaira M et al. Skeletal muscle mass independently predicts peak oxygen consumption and ventilatory response during exercise in noncachectic patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2080-2085.
- <sup>111</sup> Piepoli MF. Reduced peripheral skeletal muscle mass and abnormal reflex physiology in chronic heart failure. *Circulation* 2006;114:126-134.
- <sup>112</sup> Ponikowski P et al. The impact of cachexia on cardiorespiratory reflex control in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1999;20:1667-1675.
- <sup>113</sup> Tisdale MJ. New cachexia factors. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1998;1:253-256.
- <sup>114</sup> Florea VG, Moon J, Pennell DJ, Doehner W, Coats AJS, Anker SD. Wasting of left ventricle in patients with cardiac cachexia: a magnetic resonance study. *Int J Cardiol* 2004;97:15-20.
- <sup>115</sup> Florea VG et al. The cardiac component of cardiac cachexia. *Am Heart J* 2002;144:45-50.
- <sup>116</sup> Anker SD, Clark AL, Teixeira MM, Hellewell PG, Coats AJS. Loss of bone mineral in patient with cachexia due to chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999;83:612-615.
- <sup>117</sup> Anker SD et al. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in wasting syndrome of chronic heart failure. *Eur Heart J* 1999;20:683-693.
- <sup>118</sup> Zuidgeest –van Leeuwen SD et al. Lipolysis and lipid oxidation in weight-losing cancer patients and healthy subjects. *Metabolism* 2000;49:931-936

- 
- <sup>119</sup> Younes RN, Yoshikazu N. Pathophysiology of cancer cachexia. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 2000;55:181-193.
- <sup>120</sup> Castillo-Martinez L et al. Anthropometric variables and physical activity as predictors of cardiac cachexia. *Int J Cardiol* 2005;99:239-245.
- <sup>121</sup> Ajayi AA, Adigum AQ, Ojofeitimi EO, Yusuph H, Ajayi OE. Anthropometric evaluation of cachexia in chronic congestive heart failure: the role of tricuspid regurgitation. *Int J Cardiol* 1999;71:79-84.
- <sup>122</sup> Bovio G, Bettaglio R, Bonetti G, Miotti D, Verni P. Evaluation of nutritional status and dietary intake in patients with advanced cancer on palliative care. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2008;54:243-250.
- <sup>123</sup> Slaviero KA, Read JA, Clarke SJ, Rivory LP. Baseline nutritional assessment in advanced cancer patients receiving palliative chemotherapy. *Nutr Cancer*. 2003;46:148-157.
- <sup>124</sup> Bruera E, Sweeney C. Cachexia and asthenia in cancer patients. *Lancet Oncol* 2000;1:138-147.
- <sup>125</sup> Colinsk EA et al. Predicting body composition from anthropometry and bioimpedance. *Am J Clin Nutr* 1992;55:1051-59.
- <sup>126</sup> Di Sebastiano KM, Mourtzakis M. A critical evaluation of body composition modalities used to assess adipose and skeletal muscle tissue in cancer. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2012 ;37:811-821.
- <sup>127</sup> Kilgour RD, Viganò A, Trutschnigg B, Hornby L, Lucar E, Bacon SL, Morais JA. Cancer-related fatigue: the impact of skeletal muscle mass and strength in patients with advanced cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2010;1:177-185.
- <sup>128</sup> Bohannon RW. Hand-grip dynamometry predicts future outcomes in aging adults. *J Geriatr Phys Ther*. 2008;31(1):3-10.
- <sup>129</sup> Gioulbasanis I et al. Mini Nutritional Assessment (MNA) and biochemical markers of cachexia in metastatic lung cancer patients: interrelations and associations with prognosis. *Lung Cancer*. 2011;74:516-520.
- <sup>130</sup> Richey LM et al. Defining cancer cachexia in head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2007;13:6561-6567.
- <sup>131</sup> Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1990;323:236-241.
- <sup>132</sup> von Haehling S et al. Anaemia among patients with heart failure and preserved or reduced ejection fraction: results from the SENIORS study. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:656-663.

- 
- <sup>133</sup> Utech AE, Tadros EM, Hayes TG, Garcia JM. Predicting survival in cancer patients: the role of cachexia and hormonal, nutritional and inflammatory markers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2012 May 31. [Epub ahead of print].
- <sup>134</sup> Kemik O et al. The relationship among acute-phase response proteins, cytokines, and hormones in various gastrointestinal cancer types. *Hum Exp Toxicol*. 2012 Feb;31(2):117-25. Epub 2011 Jul 29.
- <sup>135</sup> Punzi T et al. C-reactive protein levels and vitamin D receptor polymorphisms as markers in predicting cachectic syndrome in cancer patients. *Mol Diagn Ther*. 2012;16:115-124.
- <sup>136</sup> Burney BO et al. Low testosterone levels and increased inflammatory markers in patients with cancer and relationship with cachexia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:E700-709.
- <sup>137</sup> Del Fabbro E et al. Associations among hypogonadism, C-reactive protein, symptom burden, and survival in male cancer patients with cachexia: a preliminary report. *J Pain Symptom Manage*. 2010;39:1016-1024.
- <sup>138</sup> Moses AG, Maingay J, Sangster K, Fearon KC, Ross JA. Pro-inflammatory cytokine release by peripheral blood mononuclear cells from patients with advanced pancreatic cancer: relationship to acute phase response and survival. *Oncol Rep*. 2009;21:1091-1095.
- <sup>139</sup> Witte KK, Ford SJ, Preston T, Parker JD, Clark AL. Fibrinogen synthesis is increased in cachectic patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2008;129:363-367.
- <sup>140</sup> Celik T, Iyisoy A, Celik M, Yuksel UC, Kardesoglu E. C-reactive protein in chronic heart failure: a new predictor of survival. *Int J Cardiol*. 2009;135:396-397.
- <sup>141</sup> Milo-Cotter O et al. Neurohormonal activation in acute heart failure: results from VERITAS. *Cardiology*. 2011;119:96-105.
- <sup>142</sup> Arques S, Ambrosi P. Human serum albumin in the clinical syndrome of heart failure. *J Card Fail*. 2011;17:451-8.
- <sup>143</sup> Asher V, Lee J, Bali A. Preoperative serum albumin is an independent prognostic predictor of survival in ovarian cancer. *Med Oncol*. 2012;29:2005-2009.
- <sup>144</sup> Gulen ST et al. Adipokines and systemic inflammation in weight-losing lung cancer patients. *Lung*. 2012;190:327-32.
- <sup>145</sup> Richards CH et al. The Relationships between Body Composition and the Systemic Inflammatory Response in Patients with Primary Operable Colorectal Cancer. *PLoS One*. 2012;7:e41883.



- 
- <sup>146</sup> Argiles JM, Lopez-Soriano FJ, Toledo M, Bteancourt A, Serpe R, Busquets S. The cachexia score (CASCO): a new tool for staging cachexia patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2011;2:87-93.
- <sup>147</sup> Sharma R, Anker SD. Cardiac cachexia is a world wide problem. *Int J Cardiol* 1999;71:113-114
- <sup>148</sup> Mustaf I, Levere X. Metabolic and nutritional disorders in cardiac cachexia. *Nutrition* 2001;17:756-760.
- <sup>149</sup> Filippatos G. Cardiac cachexia: Is it time to legalise anabolic agents? *Hellenic J Cardiol* 2004;45:282-287.
- <sup>150</sup> Yang R, Bunting S, Gillet N, Ross C, Jin H. Congestive heart failure: growth hormone improves cardiac performance in experimental heart failure. *Circulation* 1995;92:262-267.
- <sup>151</sup> Fazio S et al. A preliminary study of growth hormone in the treatment of dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1996;334:809-814.
- <sup>152</sup> Isgaard J, Bergh CJ, Caidahl K, Lomsky M, Hjalmarson A, Bengtson BA. A placebo controlled study of growth hormone in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1998;19:1704-1711.
- <sup>153</sup> Osterziel KJ et al. Randomised, double blind, placebo controlled trial of human recombinant growth hormone in patients with chronic heart failure due to dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1998;351:1233-1237.
- <sup>154</sup> Bocchi E, Moura L, Guimaraes G, Sousa GEC, Ramires JAF. Beneficial effects of high doses of growth hormone in the introduction and optimization of medical treatment in decompensated congestive heart failure. *Int J Cardiol* 2006;110:313-317.
- <sup>155</sup> Akashi YJ, Springer J, Anker SD. Cachexia in chronic heart failure: prognostic implications and novel therapeutic approaches. *Curr Heart Fail Rep* 2005;2:198-203.
- <sup>156</sup> Steffen BT, Lees SJ, Booth FW. Anti TNF treatment reduces skeletal muscle wasting in microtubule-induced cardiac cachexia. *J Appl Physiol* 2008;105:1950-1958.
- <sup>157</sup> Deswal et al. Safety and efficacy of a soluble P75 tumor necrosis factor receptor (Enbrel, etanercept) in patients with advanced heart failure. *Circulation* 1999;99:3224-3226.
- <sup>158</sup> Anker SD, Coats AJ. How to RECOVER from RENAISSANCE. The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH. *Int J Cardiol* 2002;86:123-130.

- 
- <sup>159</sup> Mann DL et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomised Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004;109:1594-1602.
- <sup>160</sup> Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JJ. Randomised, double blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha, in patient with moderate to severe heart failure: results of the anti TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003;107:3133-3140.
- <sup>161</sup> Louis A et al. Clinical trials update: CAPRICORN, COPERNICUS, MIRACLE, STAF, RITZ-2, RECOVER, RENAISSANCE and cachexia and cholesterol in heart failure. Highlights of Scientific Sessions of the American College of Cardiology, 2001. *Eur Heart J* 2001;3:381-387.
- <sup>162</sup> Lainscak M, Keber I, Anker SD. Body composition changes in patients with systolic heart failure treated with beta blockers: A pilot study. *Int J Cardiol* 2006;106:319-322.
- <sup>163</sup> Hryniewicz K, Androne AS, Hudaiehd A, Katz SD. Partial reversal of cachexia by  $\beta$ -adrenergic receptor blocker therapy in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2003;9:464-468.
- <sup>164</sup> Anker SD et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet* 2003;361:1077-1083.
- <sup>165</sup> Adigun AQ, Ajayi AAL. The effects of enalapril-digoxin-diuretic combination therapy on nutritional and anthropometric indices in congestive heart failure: preliminary findings in cardiac cachexia. *Eur J Heart Fail* 2001;3:359-363.
- <sup>166</sup> Dalla Libera L et al. Beneficial effects on skeletal muscle of the angiotensin II type 1 receptor blocker irbesartan in the experimental heart failure. *Circulation* 2001;103:2195-2200.
- <sup>167</sup> Benstein EG, Ortiz Z. Megestrol acetate for the treatment of anorexia cachexia syndrome. *Cochrane database of systematic reviews*, no 2. 2005;ID CD004310
- <sup>168</sup> Loprinzi CL et al. Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymestron for the treatment of cancer anorexia cachexia. *J Clin Oncol* 1999;17:3299-3306.
- <sup>169</sup> Jatoi A et al. A placebo controlled double blind trial of etanercept for the cancer anorexia/weight loss syndrome: results from NOOC1 from the North Central Cancer Treatment Group. *Cancer* 2007;110:1396-1403.

- 
- <sup>170</sup> Jatoi A et al. A placebo-controlled double blind trial of infliximab for cancer associated weight loss in elderly and/or poor performance non-small cell lung cancer patients (N01C9). *Lung Cancer*. 2010;68:234-239.
- <sup>171</sup> Dewey A, Baughan C, Dean T, Higgins B, Johnson I. Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oil) for the treatment of cancer cachexia. *Cochrane database of systematic reviews*, no 1. 2007;ID CD004597.
- <sup>172</sup> Mantovani G et al. Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment in 332 patients with cancer cachexia. *Oncologist* 2010;15:200-211.
- <sup>173</sup> Springer J, Filippatos G, Akashi YJ, Anker SD. Prognosis and therapy approaches of cardiac cachexia. *Curr Opin Cardiol* 2006;21:229-233.
- <sup>174</sup> MC Murray JJV et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012;33:1787–1847
- <sup>175</sup> Vrbanc D, Smalcelj A. Kardioonkologija – novi znanstveno klinički pristup kardiovaskularnim promjenama u bolesnicima s rakom dojke. XXI znanstveni sastanak Bolesti dojke, 2011:121-128.
- <sup>176</sup> Gale CR, Martyn CN, Cooper C, Sayer AA. Grip strength, body composition, and mortality. *Int J Epidemiol* 2007;36:228-235.
- <sup>177</sup> Heredia EL, Martin Pena G, Ruiz Galiana J. Handgrip dynamometry in healthy adults. *Clin Nutr* 2005;24:250-258.
- <sup>178</sup> Schlüssel MM, dos Anjos LA, de Vasconcellos MTL, Kac G. Reference values of handgrip dynamometry of healthy adults: a population based study. *Clin Nutr* 2008;27:601-607.
- <sup>179</sup> Ewans WJ, Lambert CP. Physiological basis of fatigue. *Am J Phys Med Rehabil* 2007;86:529-546.
- <sup>180</sup> Schutz Y, Kyle UU, Pichard C. Fat-free mass index and fat mass index in percentiles in Caucasians aged 18-98. *Int J Obes Relat Metab Disorder* 2002;26:953-960.
- <sup>181</sup> Flegar-Meštrić Z, Nazor A, Perkov S, Šurina B, Kardum-Paro MM, Šiftar Z, Sikirica M, Sokolić I, Ožvald I, Vidas Ž. Accreditation of medical laboratories in Croatia – experiences of the Institute of clinical chemistry, University Hospital Merkur, Zagreb. *Coll Antropol* 2010;34:181-186.
- <sup>182</sup> Hulsmann et al. Muscle strength as a predictor of longterm survival in severe congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004;6:101-107.

- 
- <sup>183</sup> Mayou R, Blackwood R, Bryant B, Garnham J. Cardiac failure: symptoms and functional status. *J Psychosom Res.* 1991;35:399-407.
- <sup>184</sup> Freeman LM, Roubenoff R. The nutritional implications of cardiac cachexia. *Nutr Review* 1994;52:340-347.
- <sup>185</sup> Fearon K et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011;12:489-495.
- <sup>186</sup> Moreh E, Jacobs JM, Stessman J. Fatigue, function and mortality in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010;65:887-895.
- <sup>187</sup> Werner MH, Daum PR, McQuillan GM. The influence of sex, age and race on the upper reference limit of serum C-reactive protein concentration. *J Rheumatol* 2000;27:2351-2359.
- <sup>188</sup> Hawkins WW, Speck E, Leonard VG. Variations of hemoglobin level with age and sex. *Blood* 1954;9:999-1007.
- <sup>189</sup> Salime ME et al. Serum albumin in older persons: Relationship with age and health status. *J Clin Epidemiol* 1992;45:213-221.

---

## 10. ŽIVOTOPIS KANDIDATA

Rođen sam 5. kolovoza 1975. u Zagrebu. Nakon završene Klasične gimnazije u Zagrebu 1994. godine upisao sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu na kojem sam diplomirao 2000. Nakon završetka fakulteta odradio sam obvezni liječnički staž. Od 2000. do 2003. radio sam na Katedri za patofiziologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu kao znanstveni novak. 2003. započeo sam specijalizaciju iz interne medicine u Kliničkoj bolnici Merkur, a 2007. položio sam specijalistički ispit. 2010. položio sam subspecijalistički ispit iz kardiologije. Od 2009. zaposlen sam na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu kao asistent u kumulativnom radnom odnosu.