

# Nutritivne intervencije kod tumorske kaheksije

---

**Mlinarić, Marta**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:159:551725>

*Rights / Prava:* [Attribution-NoDerivatives 4.0 International](#)/[Imenovanje-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-14**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



**Sveučilište u Zagrebu**  
**Prehrambeno-biotehnološki fakultet**  
**Preddiplomski studij Nutricionizam**

**Marta Mlinarić**

7577/N

**NUTRITIVNE INTERVENCIJE KOD TUMORSKE KAHEKSIJE**

**ZAVRŠNI RAD**

**Predmet:** Osnove dijetoterapije

**Mentor:** prof. dr. sc. Ines Panjkota Krbavčić

**Zagreb, 2021.**

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

**Sveučilište u Zagrebu**

**Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

**Preddiplomski sveučilišni studij Nutricionizam**

**Zavod za poznavanje i kontrolu sirovina i prehrambenih proizvoda**

**Laboratorij za kemiju i biokemiju hrane**

**Znanstveno područje: Biotehničke znanosti**

**Znanstveno polje: Nutricionizam**

**Nutritivne intervencije kod tumorske kaheksije**

**Marta Mlinarić, 0058212743**

**Sažetak:** Tumor je jedan od vodećih uzroka smrti u svijetu, a česta popratna dijagnoza osoba oboljelih od tumora su malnutricija i tumorska kaheksija, koje značajno utječu na prehrambeni i funkcionalni status pacijenata te time dovode do lošijeg kliničkog ishoda bolesti. Stoga je potrebno provoditi nutritivni probir i procjenu prehrambenog statusa onkoloških pacijenata putem validiranih upitnika, procijeniti sastav tijela i utvrditi prisutnost biokemijskih indikatora tumorske kaheksije, pri čemu je neophodan individualan pristup svakom pacijentu. Nutritivna intervencija u onkoloških bolesnika temelji se na prehrani bogatoj energijom i proteinima te primjeni enteralne i parenteralne prehrane kada oralna prehrana nije dostatna, pri čemu prednost ima enteralna prehrana. Pozitivne rezultate u liječenju tumorske kaheksije pokazuju i neki dodaci prehrani, kao što su omega-3 masne kiseline, aminokiseline razgranatog lanca, L-karnitin te melatonin.

**Ključne riječi:** malnutricija, kaheksija, tumor, nutritivna intervencija, prehrambene preporuke

**Rad sadrži:** 23 stranice, 0 slika, 0 tablica, 61 literaturni navod, 0 priloga

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen u knjižnici Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb**

**Mentor:** prof. dr. sc. Ines Panjkota Krbavčić

**Pomoć pri izradi:** Anja Vukomanović, mag. nutr.

**Datum obrane:** 16. rujna 2021.

## **BASIC DOCUMENTATION CARD**

**Bachelor thesis**

**University of Zagreb**

**Faculty of Food Technology and Biotechnology**

**University undergraduate study Nutrition**

**Department of Food Quality Control**

**Laboratory of Food Chemistry and Biochemistry**

**Scientific area: Biotechnical Sciences**

**Scientific field: Nutrition**

**Nutritional interventions in cancer cachexia**

**Marta Mlinarić, 0058212743**

**Abstract:** Cancer is one of the leading causes of death in the world, with malnutrition and cancer being its concomitant diagnoses. They significantly affect the nutritional and functional status of patients, leading to a poorer clinical outcome. Therefore, nutritional screening and assessment through validated questionnaires, assessing body composition, determining the presence of biochemical indicators, and an individual approach are necessary in cancer patients. Nutritional intervention in cancer patients is based on energy- and protein-rich diet, and enteral and parenteral nutrition when oral nutrition is insufficient, with preferred enteral nutrition. Dietary supplements, such as omega-3 fatty acids, branched-chain amino acids, L-carnitine, and melatonin, also show positive results in cancer cachexia treatment.

**Keywords:** cachexia, cancer, nutritional intervention, nutrition recommendation

**Thesis contains:** 23 pages , 0 figures , 0 tables , 61 references , 0 supplements

**Original in:** Croatian

**Thesis is in printed and electronic form deposited in the library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, University of Zagreb, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb**

**Mentor:** PhD Ines Panjkota Krbavčić, Full Professor

**Technical support and assistance:** Anja Vukomanović, MSc

**Defence date:** September 16<sup>th</sup> 2021

## Sadržaj

1. UVOD .....	1
2. TEORIJSKI DIO .....	2
2. 1. Malnutricija .....	2
2. 2. Kaheksija .....	3
2. 3. Sarkopenija .....	4
2. 4. Tumor .....	4
2. 5. Razvoj malnutricije uslijed tumorske bolesti .....	5
2. 5. 1. Čimbenici povezani s tumorom i antitumorskom terapijom .....	6
2. 5. 2. Imunološki odgovor i sistemska upala .....	6
2. 6. Promjene u metabolizmu makronutrijenata uzrokovane tumorom .....	6
2. 6. 1. Metabolizam ugljikohidrata .....	6
2. 6. 2. Metabolizam lipida .....	7
2. 6. 3. Metabolizam proteina .....	7
2. 7. Metode za procjenu nutritivnog statusa .....	7
2. 7. 1. Upitnici za nutritivni probir i procjenu prehranbenog statusa .....	8
2. 7. 2. Mjerenje sastava tijela .....	8
2. 7. 3. Biokemijski parametri .....	8
2. 8. Prehrambene preporuke .....	9
2.8.1. Energetski unos .....	9
2. 8. 2. Unos proteina .....	10
2. 8. 3. Unos ugljikohidrata i masti .....	11
2. 9. Enteralna i parenteralna prehrana .....	11
2. 10. Dodaci prehrani .....	12
2. 10. 1. Omega-3 polinezasićene masne kiseline .....	12
2. 10. 2. Aminokiseline .....	13
2. 10. 3. Selen .....	14
2. 10. 4. Melatonin .....	14
2. 10. 5. L-karnitin .....	15
2. 10. 6. Koenzim Q <sub>10</sub> .....	15
3. ZAKLJUČAK .....	16
4. LITERATURA .....	17

## **1. UVOD**

Tumori su jedan od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta u svijetu. Vjeruje se da će se broj oboljelih značajno povećati u sljedećim desetljećima. Unatoč tome što su načini liječenja tumora sve sofisticiraniji i precizniji, liječenje je vrlo često ometano ili spriječeno time što su oboljeli od tumora podložni pothranjenosti i metaboličkim promjenama uzrokovanim samim tumorom ili njegovim liječenjem (Ardens i sur., 2017a). Malnutricija u osoba s tumorom povezana je s većim rizikom od komplikacija, lošijim odgovorom na anti-tumorske terapije, čak i nepodnošenjem tih terapija, smanjuje šanse preživljavanja i značajno umanjuje kvalitetu života pacijenta (Li i sur., 2018). Nadalje, kod osoba oboljelih od tumora često se javlja i tumorska kaheksija. Tumorska kaheksija je patološko stanje koje prati gubitak mišićnog i masnog tkiva, zbog čega dolazi do gubitka tjelesne mase i slabosti. Tumorska kaheksija utječe na funkcionalni status, dovodi do oslabljenja imunološkog sustava te uzrokuje metaboličku disfunkciju. Javlja se u 50 do 80 % osoba oboljelih od tumora te se smatra neovisnim indikatorom kraćeg preživljavanja te povisuje rizik za neuspjeh i toksičnost anti-tumorske terapije (Nicolini i sur., 2013). Nutritivna intervencija je stoga u oboljelih od tumora iznimno važan dio liječenja, a cilj joj je održavanje ili poboljšanje nutritivnog statusa, poboljšanje tolerancije anti-tumorskih terapija te poboljšanje kvalitete života.

Cilj ovog rada bio je prikazati komplikacije vezane uz nastanak tumora i razvoj tumorske kaheksije te napraviti pregled preporuka za procjenu nutritivnog statusa, prehrambeni unos i upotrebu dodataka prehrani u pacijenata s malnutricijom i tumorskom kaheksijom.

## 2. TEORIJSKI DIO

### 2. 1. Malnutricija

Pojam malnutricije najčešće se poistovjećuje s pothranjenošću, no prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (eng. *World Health Organization*, WHO) malnutricijom se smatra bilo kakav nedostatak, višak ili neravnoteža u unosu energije i/ili hranjivih tvari. Malnutricija tako obuhvaća tri skupine stanja: pothranjenost, malnutriciju povezanu s nedostatkom ili viškom mikronutrijenata te prekomjernu tjelesnu masu, pretilost i nezarazne kronične bolesti povezane s prehranom, kao što su bolesti srca, moždani udar, dijabetes i neke vrste tumora (WHO, 2021a).

Američko društvo za parenteralnu i enteralnu prehranu (eng. *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, ASPEN) definira malnutriciju kao akutno, subakutno ili kronično stanje u prehrani u kojem, kombinacija različitog stupnja uhranjenosti (npr. prekomjerna tjelesna masa ili pothranjenost), sa stupnjem upalnog procesa u organizmu, dovodi do promjene u sastavu tijela i njegove narušene funkcije (ASPEN, 2021; Soeters i Schols, 2009). Malnutricija, kada se koristi kao sinonim za pothranjenost, predstavlja stanje uzrokovano nedovoljnim energijskim unosom ili poremećenom apsorpcijom nutrijenata, što dovodi do promjena u tjelesnoj kompoziciji (smanjenje nemasne tjelesne mase), a posljedično do smanjenja tjelesne i mentalne funkciju te lošijeg kliničkog ishoda. Malnutricija može biti posljedica gladovanja, bolesti, starenja ili kombinacije ovih uzroka (Cederholm i sur., 2017).

Dijagnostički kriteriji za malnutriciju i dalje nisu jasni i opće prihvaćeni. Prema Europskom društvu za kliničku prehranu i metabolizam (eng. *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*, ESPEN) malnutricija se može dijagnosticirati na temelju jednog od dva kriterija u osoba za koje se nutritivnim probirom utvrdi da su pod rizikom od malnutricije, a to su: indeks tjelesne mase (ITM) manji od 18,5 kg/m<sup>2</sup> i nenamjerni gubitak tjelesne mase veći od 10 % neovisno o vremenu odnosno veći od 5 % u zadnja 3 mjeseca uz prisustvo ili ITM manjeg od 20 kg/m<sup>2</sup> u osoba mlađih od 70 godina, odnosno manjeg od 22 kg/m<sup>2</sup> u osoba starijih od 70 godina ili indeksom nemasne mase tijela manjim od 15 kg/m<sup>2</sup> kod žena, odnosno 17 kg/m<sup>2</sup> kod muškaraca (Cederholm i sur., 2015). ASPEN s druge strane predlaže dijagnosticiranje malnutricije u odraslih osoba na temelju zadovoljenja dva ili više od sljedećih šest kriterija: nedovoljan unos energije, gubitak tjelesne mase, gubitak mišićne mase, gubitak potkožnog masnog tkiva, lokalizirano ili generalno nakupljanje tekućine koje može prikriti gubitak na tjelesnoj masi te smanjeni funkcionalni status mjeren na temelju dinamometrije šake (White i sur., 2012).

Osim osnovne definicije i dijagnoze malnutricije, važno je pažnju posvetiti i potkategorijama malnutricije koje su temeljene na njenoj etiologiji, a koje su bitne za razumijevanje komplikacija nastalih uslijed razvoja malnutricije i planiranje liječenja. Na temelju etiologije, razlikujemo malnutriciju kao rezultat bolesti s ili bez sistemske upale te malnutriciju koja nije rezultat bolesti. Malnutricija kao rezultat bolesti sa sistemskom upalom dodatno se dijeli na onu uzrokovanu akutnom bolešću ili ozljedom te na kroničnu. Kronična malnutricija kao rezultat bolesti sinonim je za kaheksiju (Cederholm i sur., 2017).

## 2. 2. Kaheksija

Kaheksija je definirana kao složeni metabolički sindrom, povezan s osnovnom bolešću i okarakterizirana je gubitkom mišićne mase s ili bez gubitaka na masnom tkivu (Evans i sur., 2008). Anoreksija, upalni procesi, inzulinska rezistencija, povećana razgradnja proteina mišićnog tkiva i povećan morbiditet povezuju se s kaheksijom. Kaheksija se prema mehanizmu bolesti razlikuje od gladovanja, gubitka mišićnog tkiva kao posljedice starenja, depresije, malapsorpcije i hipertireoidizma (Evans i sur., 2008). Kaheksija se često javlja u osoba koje boluju od tumora, kronične opstruktivne plućne bolesti, upalnih bolesti crijeva, zatajenja srca i kroničnih bubrežnih bolesti kao i kod drugih teških bolesti u terminalnom stadiju (Kyrana i sur., 2012; Cederholm i sur., 2017). Navedene bolesti često su zakomplicirane kataboličkim upalnim odgovorom (Cederholm i sur., 2017).

Kaheksija je povezana s promjenama u metabolizmu proteina, masti i ugljikohidrata. Stanje kaheksije je hipermetaboličko te dolazi do aktivacije puteva razgradnje proteina i masti, što je potaknuto sistemskim upalnim odgovorom. U osoba s kaheksijom dolazi do značajnog porasta proteolize skeletnog mišićja. Tome pridonose različiti mehanizmi razgradnje proteina, a najznačajniji je put razgradnje ovisan o ubikvitinu (Argilés i sur., 2015).

Kaheksija povezana s tumorom progresivno je stanje koje se razvija kroz različite faze od prekaheksije do kaheksije te refraktorne kaheksije (Muscaritoli i sur., 2010; Fearon i sur., 2011). Fearon i sur. (2011) opisuju tumorsku kaheksiju kao multifaktorski sindrom definiran neprekidnim gubitkom skeletne mišićne mase (s ili bez gubitka masnog tkiva) koji se ne može u potpunosti ispraviti konvencionalnom nutritivnom potporom te dovodi do progresivnog funkcijskog oštećenja. Patofiziološki je tumorska kaheksija okarakterizirana negativnom ravnotežom dušika i energije do koje dolazi zbog kombinacije smanjenog energetskeg unosa i poremećaja metabolizma.



Kaheksija je posljedica aktivnosti citokina, uključujući faktor tumorske nekroze-alfa (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) i interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), koji dovode do promjena u metabolizmu makronutrijenata tako što smanjuju sintezu proteina, povećavaju proteolizu, lipolizu, potiskuju aktivnost lipoprotein-lipaze u masnom tkivu, povećavaju proizvodnju proteina akutne faze upale u jetri, glukoneogenezu te dovode do inzulinske rezistencije (Peterson i Mozer, 2017).

Dijagnostički kriteriji za kaheksiju u pravilu su jednaki onima za malnutriciju, osim što je potrebna prisutnost osnovne bolesti i biokemijskih indikatora bilo kontinuirane ili ponavljajuće upale. Biokemijski indikatori upale su povišene koncentracije C-reaktivnih proteina (CRP) u serumu i/ili smanjena serumska koncentracija albumina (Cederholm i sur., 2017).

### 2. 3. Sarkopenija

Iako je sarkopenija povezana s malnutricijom i kaheksijom u slučajevima nedovoljnog prehranbenog unosa i povećane potrebe za nutrijentima, ova dva pojma potrebno je razlikovati. Sarkopenija je sindrom kojeg karakterizira progresivan i generalni gubitak skeletne mišićne mase, snage i funkcije. Uglavnom se pojavljuje kao posljedica starenja te je tada riječ o primarnoj sarkopeniji, no sarkopenija može biti i rezultat patogenih mehanizama koji su povezani s bolestima, nedostatkom tjelesne aktivnosti (npr. ograničena pokretnost ili nepokretnost) ili prehranom (npr. nedovoljan unos proteina) te tada govorimo o sekundarnoj sarkopeniji (Cederholm i sur., 2017; Cruz-Jentoft i sur., 2019).

U nekim slučajevima sarkopenije može doći do gubitka skeletne mišićne mase koji nije popraćen gubitkom masnog tkiva. Štoviše ponekad dolazi i do povećanja udjela masnog tkiva. Tada govorimo o sarkopenijskoj pretilosti (Cruz-Jentoft i sur., 2010). Sarkopenijska pretilost pojavljuje se kod starijih osoba, osoba sa šećernom bolesti tipa 2, kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti, pretilih osoba s malignim bolestima te u osoba koje su bile podvrgnute transplantaciji organa, a može se pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi. Mehanizmi sarkopenijske pretilosti uključuju katabolizam proteina potaknut upalnim procesom ili nekorištenjem mišića u pretilih osoba. (Cederholm i sur., 2017).

### 2. 4. Tumor

Tumor je pojam koji se odnosi na veliku skupinu bolesti koje mogu zahvatiti bilo koji dio tijela, također se koriste i pojmovi maligni tumori i neoplazme. Ono što karakterizira tumor je brzo stvaranje abnormalnih stanica koje rastu iznad svojih uobičajenih granica. Takve se stanice zatim mogu proširiti na druge dijelove tijela te zahvatiti druge organe što se naziva metastaziranje.

Tumor je prema WHO jedan od vodećih uzroka smrti u svijetu. Do pojave tumora dolazi promjenom zdravih stanica u stanice tumora. Te promjene rezultat su interakcije genetskih faktora i vanjskih agenata. Ti vanjski agenti dijele se u tri skupine: fizikalne kancerogene (npr. ultraljubičasto i ionizirajuće zračenje), kemijske kancerogene (npr. aflatoksin) te biološke kancerogene (npr. infekcije uzrokovane virusima, bakterijama i parazitima) (WHO, 2021b).

Osobe oboljele od tumora imaju velik rizik od razvoja malnutricije, s obzirom na to da na njihov nutritivni status ne utječe samo osnovna bolest (Arends i sur., 2017b). Malnutricija kod pacijenata s tumorom pridonosi povećanju morbiditeta, većoj toksičnosti kemoterapije i radioterapije, produljenju hospitalizacije, većim troškovima liječenja, smanjenju tjelesne kondicije bolesnika te smanjenju kvalitete života (Nicolini i sur., 2013). Pretpostavlja se da se 10-20 % smrtnih slučajeva uslijed tumora može pripisati malnutriciji, a ne samom tumoru (Arends i sur., 2017b). Stupanj malnutricije ovisi o vrsti i stadiju tumora te terapiji (Ryan i sur., 2016). Isto tako, zastupljenost malnutricije kod osoba s tumorom u provedenim studijama varira od 20-70 % ovisno o dobi pacijenata te tipu i stadiju tumora, pa su tako starije osobe i one s uznapredovanim stadijem tumora češće pothranjene (Arends i sur., 2017b). Kada je u pitanju vrsta tumora, tumori pluća, glave, vrata i gastrointestinalnog sustava najčešće su povezani s malnutricijom (Nicolini i sur., 2013; Arends i sur., 2017b; Baracos, 2018). Ove vrste tumora također se povezuje s češćim smrtnim ishodom što potvrđuju i podaci WHO za 2020. godinu prema kojima je najviše smrtnih ishoda tumora bilo u slučaju tumora pluća, crijeva, jetre i želuca (WHO, 2021b).

Prevalencija same kaheksije u oboljelih od tumora također ovisi o vrsti tumora pa je tako prevalencija kaheksije u onih oboljelih od tumora gušterače i želuca 87 %, 61 % u oboljelih od raka debelog crijeva, pluća i prostate te 40 % kod raka dojke i leukemije. Tumorska kaheksija uzrok je 20 % smrtnih slučajeva povezanih s tumorom te je znak lošeg kliničkog ishoda. Adekvatna nutritivna intervencija i potpora glavni su načini liječenja tumorske kaheksije (Ni i Zhang, 2020).

## 2. 5. Razvoj malnutricije uslijed tumorske bolesti

Mnogi čimbenici dovode do malnutricije u oboljelih od tumora tako što utječu na unos hrane, povećavaju potrebe za energijom i proteinima i sl. (Arends i sur., 2017b). Malnutricija može biti posljedica čimbenika povezanih s tumorom, anti-tumorske terapije (Nicolini i sur., 2013), sistemske upale i imunološkog odgovora (Arends i sur., 2017b).

### 2. 5. 1. Čimbenici povezani s tumorom i antitumorskom terapijom

Čimbenici povezani s tumorom razlikuju se ovisno o vrsti tumora, a najčešće se radi o opstrukcijama, metaboličkim abnormalnostima i funkcijskim promjenama. Tumori glave i vrata mogu uzrokovati disfagiju i odinofagiju, metastatski tumori, poput raka dojke i pluća uzrokuju disfagiju, dok rak jednjaka uzrokuje disfagiju, odinofagiju i regurgitaciju. Rak želuca uzrokuje gubitak apetita, dolazi do ranijeg osjećaja sitosti te je prisutna nelagoda u trbuhu. Rak gušterače karakteriziraju bol, gubitak apetita, steatoreja i dispepsija (Nicolini i sur., 2013). Uz navedene poteškoće, liječenje tumora može uzrokovati bol, slabost, suhoću u ustima, čireve u ustima, uzrokovati poteškoće u žvakanju, gustu slinu, bolove u trbuhu, mučninu, povraćanje, disfagiju, konstipaciju i dijareju uslijed infekcije ili malapsorpcije (Arends i sur., 2017b). Operacije, pogotovo probavnog trakta, na malnutriciju utječu tako što otežavaju gutanje hrane i gastrointestinalnu pokretljivost te dovode do malapsorpcije. Kemoterapija izaziva mučninu, povraćanje i mukozitis, a radioterapija uzrokuje bolove, mukozitis, hipofagiju i malapsorpciju (Nicolini i sur., 2013).

### 2. 5. 2. Imunološki odgovor i sistemska upala

Dokazana je povezanost prisustva proupalnih markera i pojačanog imunološkog odgovora, koji se javljaju kod većine pacijenata oboljelih od tumora, a dovode do lošeg prehrambenog unosa, gubitka tjelesne mase, slabosti, boli i depresije. Ti simptomi povezani su s lošijom kvalitetom života i lošijim kliničkim ishodom. Loši klinički ishodi mogu se predvidjeti markerima sistemske upale CRP, kao i promjenama u broju bijelih krvnih stanica (povišen broj neutrofila, nizak broj limfocita te visok omjer neutrofila i limfocita). Nadalje, citokini nastali uslijed prisustva tumora dodatno pojačavaju sistemsku upalu. Oni također dovode do promjena u metabolizmu makronutrijenata, utječu na neuroendokrinu kontrolu apetita, što dovodi do anoreksije, uzrokuju gubitak mišićnog tkiva te gubitak masnog tkiva (Arends i sur., 2017b).

## 2. 6. Promjene u metabolizmu makronutrijenata uzrokovane tumorom

### 2. 6. 1. Metabolizam ugljikohidrata

Promjene u metabolizmu ugljikohidrata uključuju intoleranciju na glukozu, inzulinsku rezistenciju i pojačanu glukoneogenezu iz aminokiselina i laktata. Tumori proizvode velike količine laktata koji se putem Cori-ciklusa prevodi u glukozu. Taj put je energetski iznimno nepovoljan te ga se može smatrati jednim od glavnih uzroka povećane potrošnje energije u oboljelih od tumora (Nicolini i sur., 2013).

### 2. 6. 2. Metabolizam lipida

Glavne promjene u metabolizmu lipida uzrokovane tumorom uključuju smanjenu hidrolizu egzogenih lipida pomoću enzima lipoprotein lipaze te povećanu potrošnju zaliha masnog tkiva usred povećane mobilizacije i oksidacije lipida. Povećana oksidacija masnih kiselina ne može se zaustaviti konzumacijom glukoze, što također pridonosi povećanju potrošnje energije pri mirovanju. Povećana mobilizacija lipida uslijed tumorske kaheksije pripisuje se tumorskom kataboličkom faktoru koji se naziva faktor mobilizacije lipida (LMF). LMF djeluje izravno na adipozno tkivo tako što dovodi do oslobađanja slobodnih masnih kiselina i glicerola (Nicolini i sur., 2013). Nadalje, TNF- $\alpha$  dovodi do potrošnje lipida inhibicijom lipoprotein lipaze ili stimulacijom lipolize, no njegova uloga u tumorskoj kaheksiji nije točno poznata (Agustsson i sur., 2007). Ove promjene u metabolizmu lipida dovode do potrošnje zaliha masti i posljedično do kaheksije (Tisdale, 2001), posebice kada su popraćene smanjenim energetske unosom (Nicolini i sur., 2013).

### 2. 6. 3. Metabolizam proteina

Promjene u aminokiselinskom profilu u plazmi izravna su posljedica poremećaja u metabolizmu energije i proteina. U osoba s tumorom dolazi do snižavanja koncentracije glukogenih aminokiselina u plazmi, uslijed pojačane glukoneogeneze u jetri, dok s druge strane raste koncentracija aminokiselina razgranatog lanca. Njihova je potrošnja brza kod pothranjenosti uzrokovane nedovoljnim energetske unosom i upravo je to čimbenik prema kojem se razlikuju pothranjenost i tumorska kaheksija (Nicolini i sur., 2013). Naime, prilikom gladovanja kao izvor energije koriste se ketonska tijela nastala iz masnih kiselina i usporava se glukoneogeneza u jetri te se tako štede tjelesne zalihe proteina. Kod tumorske kaheksije to nije tako, već dolazi do smanjena nemasne tjelesne mase uslijed povećane razgradnje proteina, dok je sinteza proteina normalna ili neznatno smanjena (Agustsson i sur., 2007; Nicolini i sur., 2013).

### 2. 7. Metode za procjenu nutritivnog statusa

U osoba s tumorom iznimno je važno provesti upitnike za nutritivni probir kojima se utvrđuje malnutricija ili rizik od malnutricije, s obzirom na to da je čest nedovoljan prehrambeni unos. Procjena prisustva i težine same tumorske kaheksije osim procjene nutritivnog statusa, uključuje prikupljanje podataka o tjelesnoj masi i kompoziciji, kvaliteti života pacijenta te biokemijske parametre karakteristične za ove pacijente (Ni i Zhang, 2020).

### 2.7. 1. Upitnici za nutritivni probir i procjenu prehrambenog statusa

Nutritivni probir kojim se utvrđuje malnutricija ili rizik od malnutricije služi za rano prepoznavanje osoba kod kojih će nutritivne intervencije i daljnja procjena prehrambenog statusa biti od iznimne važnosti te tome da se što prije započne s nutritivnom intervencijom. Kako bi nutritivni probir bio što što pouzdaniji i učinkovitiji, metode nutritivnog probira trebale bi biti brze, jeftine, visoko osjetljive i specifične. U te se svrhe mogu prikupiti podaci kao što su indeks tjelesne mase, podaci o gubitku tjelesne mase tijekom određenog vremenskog perioda i prehrambenom unosu ili se mogu koristiti validirani upitnici za nutritivni probir. Neki od tih upitnika su: Nutrition Risk Screening 2002 (NRS-2002), Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), Malnutrition Screening Tool (MST) i The Mini Nutritional Assessment (MNA) (Isenring i Elia, 2015).

Nadalje, kod onih pacijenata kod kojih je nutritivnim probirom utvrđen rizik od malnutricije, potrebno je provesti daljnju procjenu kako bi se utvrdili uzroci i ozbiljnost prehrambenih i metaboličkih poremećaja. Prehrambeni unos i sastav tijela glavni su čimbenici koji utječu na funkcionalni status pacijenata s tumorom te ih je poželjno pratiti u osoba kod kojih je nutritivnim probirom uočen rizik za razvoj malnutricije (Ardens i sur., 2017a). Najčešće korišten validirani upitnik koji se koristi u svrhu procjene prehrambenog statusa je The Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) upitnik. Karakteristike pacijenata koje se njime procjenjuju uključuju tjelesnu masu, prehrambeni unos, funkcionalni status, prisutnost gubitaka masnog i mišićnog tkiva te prisutnost edema (Ottery, 1996).

### 2.7. 2. Mjerenje sastava tijela

Najčešće metode za procjenu sastava tijela uključuju antropometrijske metode, bioelektričnu impedanciju, računalnu tomografiju te denzitometriju (DEXA). Antropometrijske metode su metode koje procjenjuju sastava tijela mjerenjem nabora kože, tjelesne mase i visine te površina tijela. Ove metode su jednostavne, no nisu precizne. Bioelektrična impedancija procjenjuje udjele masnog tkiva i nemasne tjelesne mase na temelju različite električne provodljivosti. DEXA je preciznija od bioelektrične impedancije dok računalna tomografija predstavlja zlatni standard u mjerenju sastava tijela (Ni i Zhang, 2020).

### 2.7. 3. Biokemijski parametri

Brojni su upalni markeri i citokini potencijalni biomarkeri tumorske kaheksije, a neki od njih su: hemoglobin, albumin, CRP, grelin, adiponektin, leptin, inzulinu sličan faktor rasta 1 (IGF-1), IL-1 IL-6 i TNF- $\alpha$  (Ni i Zhang, 2020). Trenutno se najpouzdanijim indikatorima tumorske kaheksije

smatraju koncentracije albumina i C-reaktivnih proteina (Takayoshi i sur., 2017). Kako bi se sistemski kvantificirala tumorska kaheksija, razvijeni su bodovni sustavi, kao što je modificirani glasgowski sustav bodovanja (eng. *modified Glasgow prognostic score*, mGPS) (Silva i sur., 2020; Demirelli i sur., 2021).

## 2. 8. Prehrambene preporuke

Glavni ciljevi nutritivne intervencije u oboljelih od tumora su održavanje ili povećanje prehrambenog unosa, ublažavanje prisutnih metaboličkih poremećaja, održavanje mišićne mase, smanjene rizika od prekida anti-tumorske terapije te poboljšanje kvalitete života pacijenata (Li i sur., 2018).

Istraživanja su usmjerena prema kaheksiji uzrokovanoj tumorom i nutritivnim intervencijama koje mogu pomoći u usporavanju njena napretka te poboljšati klinički ishod bolesti. Kaheksiju nije moguće spriječiti samom nutritivnom intervencijom (Prado i sur., 2021), čak ni kada se uvede potpuna parenteralna prehrana (Peixoto da Silva i sur., 2020). Ipak, nutritivna potpora može spriječiti ili smanjiti daljnji gubitak mišićne, a time i tjelesne mase, ublažiti simptome bolesti, poboljšati kvalitetu života i klinički ishod bolesti (Prado i sur., 2021). Preporuke uključuju dijetu bogatu energijom i proteinima (Gangadharan i sur., 2017; Odluka, 2015).

Kod osoba s tumorom potreban je individualni pristup koji ovisi o stanju bolesnika, stupnju uhranjenosti i simptomima liječenja. Preporučuju se mali i česti obroci visoke energetske i nutritivne gustoće (Odluka, 2015). Osim toga poželjan je dodatak oralnih nutritivnih suplemenata (ONS) te se preporučuju nutritivne intervencije koje će poboljšati unos hrane oralnim putem, probavu i apsorpciju nutrijenata ovisno o pridruženim dijagnozama osnovnoj bolesti. Nadalje, u slučajevima nedovoljnog prehrambenog unosa (bez unosa hrane tjedan dana ili manje od 60 % dnevne energetske potrebe tijekom više od 1 do 2 tjedna) preporučuje se primjena enteralne prehrane odnosno kombinacija enteralne i parenteralne prehrane u slučaju da samostalna enteralna prehrana nije zadovoljavajuća ili je nije moguće primijeniti (Arends i sur., 2017a).

### 2.8.1. Energetski unos

Energetske potrebe određuju se na temelju energetske potrošnje u mirovanju (eng. *resting energy expenditure*, REE) određene zlatnim standardom- indirektnom kalorimetrijom. Pokazalo se da je kod većine osoba oboljelih od tumora REE povećan u odnosu na zdrave osobe, no s druge strane ukupna potrošnja energije (eng. *total energy expenditure*, TEE) je smanjena u onih

s uznapredovanim stadijem tumora (Arends i sur., 2017a). Najpouzdanije je individualno odrediti energetske potrebe indirektnom kalorimetrijom, no postoje i opće preporuke.

Preporučeni unos energije za onkološke bolesnike je unutar raspona od 25 do 30 kcal/kg tjelesne mase na dan (kcal/ kg TM/ dan) (Arends i sur., 2017a; Virizuela i sur., 2018). Dijeta za onkološke bolesnike koja se prakticira u hrvatskim bolnicama preporučuje unos od 2200 do 2500 kcal (9210 - 10460 kJ) dnevno, odnosno unos energije u rasponu od 20 do 25 kcal/ kg TM/ dan) za nepokretne bolesnike, a za pokretne od 30 do 35 kcal/ kg TM/ dan (Odluka, 2015). Energetski unos procijenjen općim preporukama može biti precijenjen u pretilih, odnosno podcijenjen u pothranjenih (Virizuela i sur., 2018).

Liječenje primjenom grelina i njegovih agonista pokazuje konzistentne i uspješne rezultate u osoba s kaheksijom (Bjørklund i sur., 2018). Ti rezultati odnose se na poboljšanje apetita, povećani energetski unos i dobitak na tjelesnoj masi (DeBoer, 2011). Pošto je grelin hormon kojeg luče stanice u antrumu želuca, a svoj učinak ispoljava u hipotalamusu (Kojima i sur., 1999), takav učinak vjerojatno je povezan sa stimulacijom centara za apetit, no moguće je da dolazi i do smanjenja sistemske upale te smanjene produkcije reaktivnih kisikovih radikala (ROS), što čini korištenje grelina u svrhu liječenja kaheksije obećavajućim (Granado i sur., 2005).

#### 2. 8. 2. Unos proteina

S obzirom na gubitak mišićne mase u onkoloških bolesnika, unos proteina vrlo je važan dio nutritivne intervencije. Cilj je pozitivna ravnoteža unosa proteina što se može postići unosom proteina u rasponu od 1 do 2 g/kg TM/ dan. Većina preporuka navodi da je minimalan unos proteina potreban onkološkim pacijentima 1 g/ kg TM/ dan (Odluka, 2015; Arends i sur., 2017a; Virizuela i sur., 2018). Dijeta za onkološke bolesnike nalaže da unos proteina iznosi 15-25 % ukupnog energetskog unosa (Odluka, 2015) odnosno preporučuje unos od 1,2-2,0 g/ kg TM/dan (Odluka, 2015; Arends i sur., 2017a). Prema drugim izvorima taj raspon je nešto manji pa iznosi 1,2-1,5 g/ kg TM/ dan s naglaskom na to da se u slučaju prisutnosti katabolizma proteina, unos proteina može povećati do 2 g/ kg TM/ dan (Virizuela i sur., 2018). ESPEN preporučuje unos 1,2-1,5 g/ kg TM/ dan za kronično oboljele starije osobe (Arends i sur., 2017a). Nadalje, u slučaju akutnog ili kroničnog zatajenja bubrega preporuke za unos proteina nešto su manje pa tako kod akutnog zatajenja iznose 1,0 g/ kg TM/ dan, a kod kroničnog 1,2 g/ kg TM/ dan (Arends i sur., 2017a; Virizuela i sur., 2018).

### 2. 8. 3. Unos ugljikohidrata i masti

Preporučeni omjer za unos ugljikohidrata i masti je individualan i ovisi o patofiziologiji i kliničkoj slici pojedinog pacijenta. S obzirom na čestu prisutnost inzulinske rezistencije u onkoloških bolesnika, što negativno utječe na unos i metabolizam glukoze, savjetuje se nešto veći unos energije iz masti (Arends i sur., 2017a; Virizuela i sur., 2018). Prema dijeti za onkološke bolesnike, ugljikohidrati bi trebali činiti 50-55 %, dok bi masti trebale činiti do 30 % ukupnog dnevnog energetskeg unosa (Odluka, 2015).

### 2. 9. Enteralna i parenteralna prehrana

Enteralna prehrana je nutritivna terapija koja se pacijentu daje putem sonde ili stome u crijevni trakt distalno od usne šupljine. Sonda se može umetnuti kroz nos do različitih dijelova probavnog trakta pa tako razlikujemo nazogastrične sonde, nazojejunalne sonde te nazopostpilorične sonde. Stoma se postavlja endoskopskim putem, a razlikujemo perkutanu endoskopsku gastrostomu (PEG) i perkutanu endoskopsku jejunostomu (PEJ). Sonda se također može kirurški ugraditi te tada govorimo o gastrostomi i jejunostomi. Enteralna prehrana može biti jedini izvor nutrijenata ili se koristiti kao nadopuna prehrani kod pacijenata čiji oralni unos hrane i tekućine nije dostatan. Sastav standardnih enteralnih formula prilagođen je općoj populaciji te se 1,5 litrom ovih formula zadovoljavaju potrebe za energijom, proteinima i mikronutrijentima. Standardne formule, kao i one visokoproteinske i visokoenergetske, gotovo uvijek sadrže vlakna i ne sadrže gluten i laktozu. Enteralne formule su uglavnom nutritivno potpune. Enteralne formule koje sadrže potpune proteine, uglavnom sadrže masti u obliku dugolančanih triglicerida te ugljikohidrate u obliku polisaharida. Osim standardnih enteralnih formula te visokoproteinskih i visokoenergetskih formula postoje i one koje su prilagođene pojedinim bolestima i stanjima kako bi se zadovoljile specifične nutritivne i metaboličke potrebe pacijenata npr. formule za pacijente s dijabetesom, cirozom jetre, tumorom, zatajenjem bubrega itd. (Cederholm i sur., 2017). Enteralna prehrana uvodi se kada je prisutna malnutricija ili kada se sumnja na potencijalno smanjenje unosa kod pacijenta u trajanju više od 7 dana (Arends i sur., 2006).

Parenteralna prehrana oblik je nutritivne terapije koji podrazumijeva intravenoznu administraciju nutrijenata kao što su aminokiseline, glukoza, lipidi, elektroliti, vitamini i elementi u tragovima. Prema mjestu uvođenja parenteralne prehrane razlikujemo centralnu, koja se uvodi putem centralnih vena te perifernu, koja se uvodi putem perifernih vena. Parenteralna prehrana također može predstavljati potpuni izvor svih nutrijenata ili biti nadopuna oralnoj prehrani, odnosno bilo kojem drugom obliku prehrane koji nije intravenozna prehrana (Cederholm i sur., 2017).



Parenteralna prehrana uglavnom se preporučuje kod teških oblika mukozitisa ili radijacijom uzrokovanog enteritisa. Uvodi se pod istim uvjetima kao i enteralna prehrana, u slučaju da iz bilo kojeg razloga enteralna prehrana nije moguća. U slučajevima kada je oralni unos adekvatan ili je moguća enteralna prehrana koja će nadopuniti nedostatke oralne prehrane, nije opravdano korištenje parenteralne prehrane (Bozzetti i sur., 2009).

Cilj enteralne i parenteralne nutritivne terapije je sprječavanje, odnosno ublažavanje simptoma prisutne pothranjenosti i/ili kaheksije, poboljšavanje učinka anti-tumorskih terapija, ublažavanje nuspojava tih terapija te poboljšanje kvalitete života pacijenta (Bozzetti i sur., 2009). Postavlja se pitanje prednosti i nedostataka enteralne i parenteralne prehrane u nutritivnoj terapiji oboljelih od tumora te kojoj je od ovih intervencija poželjno dati prednost. Provedena pregledna istraživanja (Chow i sur., 2016; Chow i sur., 2020) utvrdila su da se enteralna i parenteralna prehrana značajno ne razlikuju u promatranim krajnjim točkama istraživanja (infekcije, komplikacije u prehrani i smrtnost), osim u pojavama infekcija, koje su rjeđe u slučaju enteralne prehrane. Taj zaključak u skladu je s trenutnim ESPEN-ovim preporukama koje prednost daju enteralnoj prehrani kada god je to moguće, odnosno kada gastrointestinalni trakt funkcionira, a oralnom prehranom ne postiže se potreban energetska i nutritivni unos (Ardens i sur., 2017a).

Obje vrste prehrane u osoba s tumorom imaju svoje indikacije te niti jedna nije nužno bolja od druge što se tiče poboljšanja nutritivnog statusa i drugih parametara, kao što su učestalost infekcija, mortalitet i drugo (Chow i sur., 2016; Chow i sur., 2020).

## 2. 10. Dodaci prehrani

Osim općih preporuka za prehranu onkoloških bolesnika, sve je više istraživanja o potencijalnim učincima pojedinih nutrijenata, hormona i dodataka prehrani. Oni, uz klasičnu nutritivnu potporu, zbog svojih antioksidativnih, protuupalnih i drugih svojstava, u oboljelih od tumora s prisutnom tumorskom kaheksijom mogu ublažiti njene simptome te time poboljšati pacijentima kvalitetu života, ali i sam klinički ishod (Bjørklund i sur., 2018).

### 2. 10. 1. Omega-3 polinezasićene masne kiseline

Eikozapentaenska kiselina (EPA), dokozaheksaenska kiselina (DHA) i alfa-linolenska kiselina (ALA) pripadaju skupini omega-3 polinezasićenih masnih kiselina, esencijalnim masnim kiselinama koje ljudski organizam ne može sintetizirati te je neophodan njihov unos hranom (Wang i sur., 2021). DHA i EPA pronalazimo u znatnim količinama u ribljem ulju. Istraživan je utjecaj ovih masnih kiselina na kaheksiju povezanu s tumorom pa tako na animalnim modelima omega-3

masne kiseline moduliraju koncentracije proupalnih citokina, proteina akutne faze upale i eikozanoida. Omega-3 masne kiseline sastavni su dio većine enteralnih i parenteralnih pripravaka, no doze potrebne za željeni učinak su visoke te se prehranom trebaju konzumirati veće količine, što za osobe s kaheksijom može biti problem (Mueller i sur., 2014). Istraživanje je utvrdilo da EPA, konzumirana u obliku ribljeg ulja, poboljšava apetit, smanjuje umor, snižava serumsku koncentraciju CRP u osoba s tumorskom kaheksijom te su uočena i poboljšanja na tjelesnoj masi i snazi mišića. Također, postoje indikacije da riblje ulje već nakon 3 tjedna može pokazati antikahektični učinak, što je popraćeno znatnim dobitkom na tjelesnoj masi, poboljšanim apetitom i boljim funkcionalnim statusom kod osoba s tumorskom kaheksijom. EPA je, osim toga, na modelima miševa stabilizirala gubitak tjelesne mase uzrokovan tumorskom kaheksijom, dok takav antikahektični učinak nije uočen primjenom DHA. Mehanizam kojim EPA sprječava razgradnju proteina mišića i lipolizu uzrokovanu tumorom, najvjerojatnije je supresija citokina IL-6 te smanjenje koncentracije tumor-specifičnog produkta – faktora indukcije proteolize (eng. *proteolysis inducing factor*, PIF) (Bjørklund i sur., 2018). Nadalje, Shirai i sur. (2017) utvrdili su da prehrana obogaćena ribljim ulje inhibira porast koncentracije CRP u serumu te poboljšava udio skeletne mišićne mase i nemasne mase kod osoba oboljelih od gastrointestinalnog tumora. Unatoč tome što su omega-3-masne kiseline u raznim istraživanjima pokazale protuupalno djelovanje, potrebna su dodatna istraživanja. Stoga, ESPEN u svojim preporukama, primjenu omega-3 masnih kiselina kao dio nutritivne terapije osoba oboljelih od tumora svodi na sposobnost tih masnih kiselina da poboljšaju apetit i unos hrane, povećavaju nemasnu tjelesnu masu te samim time i tjelesnu masu oboljelih osoba (Arends i sur., 2017a).

## 2. 10. 2. Aminokiseline

Usljed tumorske kaheksije dolazi do proteolize mišićnog tkiva kako bi se mobilizirale aminokiseline za sintezu proteina jetre i tumora. U teoriji, egzogene aminokiseline mogle bi služiti kao supstrati za metabolizam proteina i glukoneogenezu te time smanjiti potrošnju endogenih aminokiselina, pa se tako aminokiseline razgranatog lanca (eng. *branched-chain amino acids*, BCAA) poput leucina, izoleucina i valina koriste u sastavu parenteralne prehrane sa svrhom poboljšanja ravnoteže dušika i metabolizma proteina (Argilés i sur., 2010). Prema istraživanjima BCAA poboljšavaju sintezu albumina (Tayek i sur., 1986), njihov visok udio u parenteralnoj prehrani ima povoljan učinak na metabolizam proteina u oboljelih (Hunter i sur., 1989) te smanjuju razgradnju proteina skeletnog mišićja, najvećim dijelom tako što inhibiraju aktivaciju razgradnje proteina putem ubikvitina (Busquets i sur., 2002). Osim toga, poželjnom se pokazala i kombinacija

glutamina, arginina i  $\beta$ -hidroksi- $\beta$ -metilbutirata, koja prema istraživanjima dovodi do povećanja udjela masnog tkiva u osoba s uznapredovanim stadijem tumora (May i sur., 2002). Nadalje, u istraživanjima provedenim na miševima oboljelima od tumora, uočen je porast koncentracije unutarstaničnih sulfata (Hack i sur., 1996). To je povezano sa smanjenim koncentracijama glutaciona u skeletnom mišićju što je naznaka pojačanog katabolizma cisteina, pa se tako sugerira korištenje N-acetilcisteina kako bi se povećala dostupnost cisteina u kataboličkim stanjima kao što je tumorska kaheksija (Dröge i sur., 1997).

### 2. 10. 3. Selen

Selen je esencijalni element u tragovima nužan za funkciju određenih enzima. Biološki gledano, visoke koncentracije antioksidativnih enzima ovisnih o selenu mogu suzbiti aktivaciju nuklearnog faktora kapa B (eng. *nuclear factor kappa B*, NF- $\kappa$ B) te taj mehanizam vjerojatno postoji i u zdravih osoba i u osoba s kaheksijom. Zbog svoje antioksidativne aktivnosti, smatra se važnim mikronutrijentom u nutritivnoj terapiji osoba oboljelih od tumora. Provedene su razne studije čiji je cilj bio otkriti povezanost unosa selena i učestalosti pojave tumora i potencijalnih povoljnih učinaka selena, no nije pronađena korelacija. Štoviše, u nekim je istraživanjima uočena toksičnost visokih doza selena. U istraživanjima provedenim na miševima uočen je pozitivan učinak u pogledu smanjenja upalnih procesa te atrofije mišića povezane s miostatitnom. No, također je u miševa uočen i negativan učinak odnosno pogoršavanje simptoma kaheksije kao što su gubitak tjelesne mase, masnog tkiva i apetita, dok je pri suplementaciju uz tjelovježbu uočeno zaustavljanje napretka kaheksije i gubitka mišićne mase. Dakle, doza je vrlo bitan faktor pri suplementaciji ovim mikronutrijentom, a s obzirom na moguću toksičnost visokih doza, nema dovoljno čvrstih kliničkih dokaza za preporuku suplementacije selenom u svrhu terapije tumora i tumorske kaheksije te je potrebno provesti dodatna istraživanja (Bjørklund i sur., 2018).

### 2. 10. 4. Melatonin

Melatonin je hormon koji je produkt epifize. Odgovoran je za regulaciju cirkadijalnog ritma u ljudi, vjeruje se da može potaknuti san, ima ulogu u regulaciji tonusa glatkog mišićja, ima imunomodulirajuće djelovanje te pokazuje antioksidativna svojstva (Campos i sur., 2004). Antioksidativna svojstva su ono što melatonin čine potencijalno poželjnim u terapiji karinoma i kaheksije koja ga prati. Antioksidativni kapacitet melatonina dovodi do inhibicije proliferacije stanica raka i inhibicije metastaziranja te inducira apoptozu stanica raka (Bjørklund i sur., 2018). Osim toga, u istraživanjima je uočen porast broja preživjelih prilikom suplementacije melatoninom (Cutando i sur., 2012) te također smanjen gubitak tjelesne mase povezan s tumorskom

kaheksijom (Lissoni i sur., 1996). Jedna *in vitro* studija sugerira suplementaciju melatoninom u slučaju tumorske kaheksije. Ta se preporuka temelji na sposobnosti melatonina da umanjí stvaranje ROS-a, proteolizu mišićnih stanica te apoptozu (Park i sur., 2013). Melatonin ima potencijalnu ulogu u terapiji tumora, no nije uočen jasan utjecaj na poboljšanje apetita i povećanje tjelesne mase uslijed njegove primjene (Bjørklund i sur., 2018).

#### 2. 10. 5. L-karnitin

L-karnitin je odgovoran za transport masnih kiselina u matriks mitohondrija kako bi moglo doći do  $\beta$ -oksidacije odnosno do njihove razgradnje. Najviše L-karnitina pronalazimo u skeletnom i srčanom mišićju (Mueller i sur., 2014) te se pretpostavlja kako nedostatak L-karnitina u oboljelih od tumora pridonosi razvoju kaheksije (Silvério i sur., 2011; Szefel i sur., 2012). U animalnim modelima uočen je pozitivan utjecaj suplementacije L-karnitinom na unos hrane, mišićnu masu i tjelesnu izvedbu (Mueller i sur., 2014). Osim toga, provedena je studija na 72 pacijenata oboljelih od tumora gušterače, koja je uspoređivala kontrolnu skupinu sa skupinom pacijenata koja je oralno primala 4 g L-karnitina na dan tijekom 12 tjedana. Uočen je porast na tjelesnoj masi, bolja kvaliteta života te porast stope preživljavanja kod skupine koja je suplementirana L-karnitinom (Kraft i sur., 2012).

#### 2. 10. 6. Koenzim Q<sub>10</sub>

Koenzim Q<sub>10</sub> odnosno ubikinon, molekula je slična vitaminima koja pokazuje antioksidativna svojstva te se uglavnom nalazi u mitohondrijima. Kod osoba s kaheksijom, gubitak apetita i prehrana nedostatna prekursorima za sintezu ove molekule može dovesti do niskih koncentracija ubikinona u organizmu (Bjørklund i sur., 2018). Potrebna su dodatna klinička istraživanja kako bi se mogle davati pouzdane preporuke za suplementaciju ovim koenzimom, no ipak su uočeni neki pozitivni učinci njegove primjene. Uočeno je kako bi antioksidativna aktivnost koenzima Q<sub>10</sub> u skeletnom mišićju u osoba s tumorom mogla imati zaštitnu ulogu protiv razvoja anoreksije i kaheksije (Daneryd i sur., 1995).

### **3. ZAKLJUČAK**

Neophodan je individualan pristup u liječenju onkoloških bolesnika i procjeni njihovih prehrambenih potreba s ciljem sprječavanja razvoja malnutricije i kaheksije koje mogu negativno utjecati na tijek bolesti. Prije svega je potrebno provesti nutritivni probir kako bi se utvrdilo je li kod pacijenta prisutna malnutricija ili postoji rizik za njen razvoj. U osoba u kojih je utvrđen rizik provodi se nutritivna procjena pri čemu se kod osoba oboljelih od tumora najčešće primjenjuje PG-SGA upitnik. Osim toga, u oboljelih od tumora potrebna je procjena sastava tijela te pregled biokemijskih parametara povezanih sa sistemskom upalom i razvojem kaheksije. Za procjenu sastava tijela najpreciznije su računalna tomografija i DEXA, a biokemijski parametri koji se smatraju najpouzdanijim indikatorima tumorske kaheksije su serumske koncentracije albumina i CRP.

Glavna nutritivna intervencija je dijeta bogata proteinima i energijom, pri čemu se savjetuje nešto veći unos energije iz masti zbog učestalosti inzulinske rezistencije u onkoloških pacijenata. U slučajevima kada oralna prehrana nije dostatna, savjetuje se primjena enteralne i parenteralne prehrane pri čemu enteralna ima prednost naspram parenteralne prehrane kada god je to moguće.

Uz klasičnu nutritivnu potporu, neki dodaci prehrani imaju pozitivan učinak u liječenju tumorske kaheksije, a to su: omega-3-masne kiseline, aminokiseline razgranatog lanca, melatonin i L-karnitin.

#### 4. LITERATURA

Agustsson T., Rydén M., Hoffstedt J., Van Harmelen V., Dicker A., Laurencikiene J., Isaksson B., Permert J., Arner P. (2007) Mechanism of increased lipolysis in cancer cachexia. *Cancer Research* **67**: 5531–5537

Arends J., Bachmann P., Baracos V., Barthelemy N., Bertz H., Bozzetti F., Fearon K., Hütterer E., Isenring E., Kaasa S., Krznaric Z., Laird B., Larsson M., Laviano A., Mühlebach S., Muscaritoli M., Oldervoll L., Ravasco P., Solheim T., Strasser F., de van der Schueren M., Preiser J. C. (2017) ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition* **36**: 11–48.

Arends J., Baracos V., Bertz H., Bozzetti F., Calder P. C., Deutz N. E. P., Erickson N., Laviano A., Lisanti M. P., Lobo D. N., McMillan D. C., Muscaritoli M., Ockenga J., Pirlich M., Strasser F., de van der Schueren M., Van Gossum A., Vaupel P., Weimann A. (2017) ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clinical Nutrition* **36**: 1187–1196.

Arends J., Bodoky G., Bozzetti F., Fearon K., Muscaritoli M., Selga G., van Bokhorst-de van der Schueren M. A., von Meyenfeldt M., DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Zürcher G., Fietkau R., Aulbert E., Frick B., Holm M., Kneba M., Mestrom H. J., Zander A., ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition) (2006) ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clinical nutrition* **25**: 245–259.

Argilés J. M., Busquets S., Stemmler B., López-Soriano F. J. (2015) Cachexia and sarcopenia: Mechanisms and potential targets for intervention. *Current Opinion in Pharmacology* **22**: 100–106.

Argilés J. M., Olivan M., Busquets S., López-Soriano F. J. (2010) Optimal management of cancer anorexia-cachexia syndrome. *Cancer management and research* **2**: 27–38.

ASPEN (2021) Definitions. ASPEN- American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, <[http://www.nutritioncare.org/guidelines\\_and\\_clinical\\_resources/toolkits/malnutrition\\_toolkit/definitions/](http://www.nutritioncare.org/guidelines_and_clinical_resources/toolkits/malnutrition_toolkit/definitions/)> Pristupljeno 7. rujna 2021.

Baracos V. E. (2018) Cancer-associated malnutrition. *European Journal of Clinical Nutrition*. **72**: 1255–1259.

Bjørklund G., Dadar M., Aaseth J., Chirumbolo S., Pen J. J. (2018) Cancer-associated Cachexia, Reactive Oxygen Species and Nutrition Therapy. *Current Medicinal Chemistry* **26**: 5728–5744.

Bozzetti F., Arends J., Lundholm K., Mickelwright A., Zurcher G., Muscaritoli M. (2009) ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clinical Nutrition* **28**: 445-454.

Busquets S., Alvarez B., López-Soriano F. J., Argilés J. M. (2002) Branched-chain amino acids: a role in skeletal muscle proteolysis in catabolic states?. *Journal of cellular physiology* **191**: 283–289.

Campos F. L., Da Silva-Júnior F. P., De Bruin V. M. S., De Bruin P. F. C. (2004) Melatonin improves sleep in asthma: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **170**: 947–951.

Cederholm T., Barazzoni R., Austin P., Ballmer P., Biolo G., Bischoff S. C., Compher C., Correia I., Higashiguchi T., Holst M., Jensen G. L., Malone A., Muscaritoli M., Nyulasi I., Pirlich M., Rothenberg E., Schindler K., Schneider S. M., de van der Schueren M. A. E., Sieber C., Valentini L., Yu J. C., Van Gossum A., Singer P. (2017) ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clinical Nutrition* **36**: 49–64.

Cederholm T., Bosaeus I., Barazzoni R., Bauer J., Van Gossum A., Klek S., Muscaritoli M., Nyulasi I., Ockenga J., Schneider S. M., de van der Schueren M. A. E. and Singer P. (2015) Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. *Clinical Nutrition* **34**: 335–340.

Chow R., Bruera E., Chiu L., Chow S., Chiu N., Lam H., McDonald R., DeAngelis C., Vuong S., Ganesh V., Chow E. (2016) Enteral and parenteral nutrition in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Annals of palliative medicine* **5**: 30–41.

Chow R., Bruera E., Arends J., Walsh D., Strasser F., Isenring E., Del Fabbro E. G., Molassiotis A., Krishnan M., Chiu L., Chiu N., Chan S., Tang T. Y., Lam H., Lock M., DeAngelis C. (2020). Enteral and parenteral nutrition in cancer patients, a comparison of complication rates: an updated systematic review and (cumulative) meta-analysis. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* **28**: 979–1010.

Cruz-Jentoft A. J., Baeyens J. P., Bauer J. M., Boirie Y., Cederholm T., Landi F., Martin F. C., Michel J. P., Rolland Y., Schneider S. M., Topinková E., Vandewoude M., Zamboni M. (2010) Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing* **39**: 412–423.

Cruz-Jentoft A. J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyère O., Cederholm T., Cooper C., Landi F.,

Rolland Y., Sayer A. A., Schneider S. M., Sieber C. C., Topinkova E., Vandewoude M., Visser M., Zamboni M., Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), the Extended Group for EWGSOP2 (2019) Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing* **48**: 16–31.

Cutando A., López-Valverde A., Arias-Santiago S., De Vicente J., De Diego R. G. (2012) Role of melatonin in cancer treatment. *Anticancer Research* **32**: 2747–2754.

Daneryd P., Åberg F., Dallner G., Ernster L., Scherstén T., Soussi B. (1995) Coenzymes Q9 and Q10 in skeletal and cardiac muscle in tumour-bearing exercising rats. *European Journal of Cancer* **31**: 760–765.

DeBoer M. D. (2011) Ghrelin and cachexia: Will treatment with GHSR-1a agonists make a difference for patients suffering from chronic wasting syndromes? *Molecular and Cellular Endocrinology* **340**: 97–105.

Demirelli B., Babacan N. A., Ercelep Ö., Öztürk M. A., Kaya S., Tanrikulu E., Khalil S., Hasanov R., Alan Ö., Telli T. A., Koca S., Arıbal M. E., Kuzan B., Dane F., Yumuk P. F. (2021) Modified Glasgow Prognostic Score, Prognostic Nutritional Index and ECOG Performance Score Predicts Survival Better than Sarcopenia, Cachexia and Some Inflammatory Indices in Metastatic Gastric Cancer. *Nutrition and Cancer* **73**: 230–238.

Dröge W., Gross A., Hack V., Kinscherf R., Schykowski M., Bockstette M., Mihm S., Galter D. (1997) Role of cysteine and glutathione in HIV infection and cancer cachexia: therapeutic intervention with N-acetylcysteine. *Advances in pharmacology* **38**: 581–600.

Evans W. J., Morley J. E., Argilés J., Bales C., Baracos V., Guttridge D., Jatoi A., Kalantar-Zadeh K., Lochs H., Mantovani G., Marks D., Mitch W. E., Muscaritoli M., Najand A., Ponikowski P., Rossi Fanelli F., Schambelan M., Schols A., Schuster M., Thomas D., Wolfe R., Anker S. D. (2008) Cachexia: A new definition. *Clinical Nutrition* **27**: 793–799.

Fearon K., Strasser F., Anker S. D., Bosaeus I., Bruera E., Fainsinger R. L., Jatoi A., Loprinzi C., MacDonald N., Mantovani G., Davis M., Muscaritoli M., Ottery F., Radbruch L., Ravasco P., Walsh D., Wilcock A., Kaasa S., Baracos V. E. (2011) Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. *The Lancet Oncology* **12**: 489–495.

Gangadharan A., Choi S. E., Hassan A., Ayoub N. M., Durante G., Balwani S., Kim Y. H., Pecora



A., Goy A. , Suh K. S. (2017) Protein calorie malnutrition, nutritional intervention and personalized cancer care. *Oncotarget* **8**: 24009–24030.

Granado M., Priego T., Martín A. I., Villanúa M. Á., López-Calderón A. (2005) Anti-inflammatory effect of the ghrelin agonist growth hormone-releasing peptide-2 (GHRP-2) in arthritic rats. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* **288**: 486–493.

Hack V., Gross A., Kinscherf R., Bockstette M., Fiers,W., Berke G., Dröge W. (1996) Abnormal glutathione and sulfate levels after interleukin 6 treatment and in tumor-induced cachexia. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* **10**: 1219–1226.

Hunter D. C., Weintraub M., Blackburn G. L., Bistran B. R. (1989) Branched chain amino acids as the protein component of parenteral nutrition in cancer cachexia. *The British journal of surgery* **76**: 149–153.

Isenring E., Elia M. (2015) Which screening method is appropriate for older cancer patients at risk for malnutrition? *Nutrition* **31**: 594-597.

Kojima M., Hosoda H., Date Y., Nakazato M., Matsuo H., Kangawa K.(1999) Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* **402**: 656–660.

Kraft M., Kraft K., Gärtner S., Mayerle J., Simon P., Weber E., Schütte K., Stieler J., Koula-Jenik H., Holzhauer P., Gröber U., Engel G., Müller C., Feng Y. S., Aghdassi A., Nitsche C., Malfertheiner P., Patrzyk M., Kohlmann T., Lerch M. M. (2012) L-Carnitine-supplementation in advanced pancreatic cancer (CARPAN) - A randomized multicentre trial *Nutrition Journal*. **11**: 1.

Kyrana E., Briggs S., Dhawan A. (2012) Molecular mechanisms of cachexia in chronic disease *Expert Review of Endocrinology and Metabolism* **7**: 73–90.

Li Z., Chen W., Li H., Zhao B., Chinese Oncology Nutrition Survey Group (2018) Nutrition support in hospitalized cancer patients with malnutrition in China. *Asia Pacific journal of clinical nutrition* **27**: 1216–1224.

Lissoni P., Paolorossi F., Tancini G., Barni S., Ardizzoia A., Brivio F., Zubelewicz B., Chatikhine V. (1996) Is there a role for melatonin in the treatment of neoplastic cachexia? *European Journal of Cancer Part A* **32**: 1340–1343.

- May P. E., Barber A., D'Olimpio J. T., Hourihane A., Abumrad, N. N. (2002) Reversal of cancer-related wasting using oral supplementation with a combination of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and glutamine. *American journal of surgery* **183**: 471–479.
- Mueller T. C., Burmeister M. A., Bachmann J. , Martignoni M. E. (2014) Cachexia and pancreatic cancer: Are there treatment options? *World Journal of Gastroenterology* **20**: 9361–9373.
- Muscaritoli M., Anker S. D., Argilés J., Aversa Z., Bauer J. M., Biolo G., Boirie Y., Bosaeus I., Cederholm T., Costelli P., Fearon K. C., Laviano A., Maggio M., Fanelli F. R., Schneider S. M., Schols A., Sieber C. C. (2010) Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics" . *Clinical Nutrition* **29**: 154–159.
- Ni J. , Zhang,L. (2020) Cancer cachexia: Definition, staging, and emerging treatments. *Cancer Management and Research* **12**: 5597–5605.
- Nicolini A., Ferrari P., Masoni M. C., Fini M., Pagani S., Giampietro O., Carpi A. (2013) Malnutrition, anorexia and cachexia in cancer patients: A mini-review on pathogenesis and treatment. *Biomedicine and Pharmacotherapy* **67**: 807–817.
- Odluka o standardu prehrane bolesnika u bolnicama (2015) *Narodne novine* **59** (NN 59/2015).
- Ottery F. D. (1996) Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition* **12**: 15–19.
- Park J. H., Chung E. J., Kwon H. J., Im S. S., Lim J. G. , Song D. K. (2013) Protective effect of melatonin on TNF- $\alpha$ -induced muscle atrophy in L6 myotubes. *Journal of Pineal Research* **54**: 417–425.
- Peixoto da Silva S., Santos J., Costa E Silva M. P., Gil da Costa R. M., Medeiros R. (2020). Cancer cachexia and its pathophysiology: links with sarcopenia, anorexia and asthenia. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle* **11**: 619–635.
- Peterson S. J., Mozer M. (2017) Differentiating Sarcopenia and Cachexia Among Patients With Cancer. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* **32**: 30–39.
- Prado C. M., Anker S. D., Coats A. J. S., Laviano A., von Haehling S. (2021) Nutrition in the

spotlight in cachexia, sarcopenia and muscle: avoiding the wildfire. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* **12**: 3–8.

Ryan A. M., Power D. G., Daly L., Cushen S. J., Ní Bhuachalla E., Prado C. M. (2016) Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: The skeleton in the hospital closet 40 years later. *Proceedings of the Nutrition Society* **75**: 199–211.

Shirai Y., Okugawa Y., Hishida A., Ogawa A., Okamoto K., Shintani M., Morimoto Y., Nishikawa R., Yokoe T., Tanaka K., Urata H., Toiyama Y., Inoue Y., Tanaka M., Mohri Y., Goel A., Kusunoki M., McMillan D. C., Miki C. (2017) Fish oil-enriched nutrition combined with systemic chemotherapy for gastrointestinal cancer patients with cancer cachexia. *Scientific Reports* **7**: 1–9.

Silva G. A. da, Wiegert E. V. M., Calixto-Lima L., Oliveira L. C. (2020) Clinical utility of the modified Glasgow Prognostic Score to classify cachexia in patients with advanced cancer in palliative care. *Clinical Nutrition* **39**: 1587–1592.

Silvério R., Laviano A., Fanelli F. R., Seelaender M. (2011) L-carnitine and cancer cachexia: Clinical and experimental aspects *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* **2**: 37–44.

Soeters P.B., Schols A.M. (2009) Advances in understanding and assessing malnutrition. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic* **12**: 487-494.

Szefel J., Kruszewski W. J., Ciesielski M., Szajewski M., Kawecki K., Aleksandrowicz-Wrona E., Jankun J., Łysiak-Szydłowska W. (2012) L-carnitine and cancer cachexia. I. L-carnitine distribution and metabolic disorders in cancer cachexia. *Oncology Reports* **28**: 319–323.

Takayoshi K., Uchino K., Nakano M., Ikejiri K., Baba E. (2017) Weight Loss During Initial Chemotherapy Predicts Survival in Patients With Advanced Gastric Cancer. *Nutrition and Cancer* **69**: 408–415.

Tayek J. A., Bistran B. R., Hehir D. J., Martin R., Moldawer L. L., Blackburn, G. L. (1986) Improved protein kinetics and albumin synthesis by branched chain amino acid-enriched total parenteral nutrition in cancer cachexia. A prospective randomized crossover trial. *Cancer* **58**: 147–157.

Tisdale M. J. (2001) Cancer anorexia and cachexia. *Nutrition* **17**: 438–442.

Virizuela J. A., Cambor-Álvarez M., Luengo-Pérez L. M., Grande E., Álvarez-Hernández J.,

Sendrós-Madroño, M. J., Jiménez-Fonseca P., Cervera-Peris M. , Ocón-Bretón M. J. (2018) Nutritional support and parenteral nutrition in cancer patients: an expert consensus report. *Clinical and Translational Oncology* **20**: 619–629.

Wang Y., Zhang T., Liu R., Chang M., Wei W., Jin Q., Wang X. (2021) New perspective toward nutritional support for malnourished cancer patients: Role of lipids. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* **20**: 1381–1421.

White J. V., Guenter P., Jensen G., Malone A., Schofield M. (2012) Consensus statement: Academy of nutrition and dietetics and American society for parenteral and enteral nutrition: Characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* **36**: 275–283.

WHO (2021a) Malnutrition. WHO- World Health Organization, <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition>> Pristupljeno 24.kolovoza 2021.

WHO (2021b) Cancer. WHO- World Health Organization, <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>> Pristupljeno 24. kolovoza 2021.

## Izjava o izvornosti

Izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.

Marta Milić

ime i prezime studenta