



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Αξιολόγηση της κατάστασης θρέψης -βάσει διεθνών κριτηρίων
διάγνωσης- σε ασθενείς με νεοπλασματικά νοσήματα πριν από την
έναρξη συστηματικής θεραπείας**

Αρμένη Ελένη
Διαιτολόγος – Διατροφολόγος, B.Sc., R.D.

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Καψωριτάκης Ανδρέας, Καθηγητής Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Κύργιας Γεώργιος, Καθηγητής Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Κωτσάκης Αθανάσιος, Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2024



**UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE**



DIPLOMA THESIS

**Assessment of nutritional status using international consensus criteria
in cancer patients prior to treatment initiation**

Περιεχόμενα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	4
Συντμήσεις – Συντομογραφίες	5
Περίληψη στα Ελληνικά	7
Περίληψη στα Αγγλικά	9
Κεφάλαιο 1 - Εισαγωγή	10
1.1 Νεοπλασματικά Νοσήματα	10
1.1.1 Γενικά στοιχεία – Ορισμός	10
1.1.2 Επιπολασμός	11
Κεφάλαιο 2 – Γενικό Μέρος	12
2.1 Καρκινική Καχεξία	12
2.1.1 Ορισμός – Επιπολασμός	12
2.1.2 Παθοφυσιολογία	13
2.1.2.1 Φλεγμονώδης Απάντηση	14
2.1.2.2 C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)	15
2.1.2.3 Λεπτίνη	16
2.1.2.4 Οξειδωτικό Στρες	17
2.1.2.5 Ινσουλινοαντοχή	17
2.1.2.6 Αναβολικές Ορμόνες	18
2.1.2.7 Ενεργειακός Μεταβολισμός και Μεταβολισμός Μακροθρεπτικών Συστατικών	18
2.1.2.8 Αρνητικό ισοζύγιο αζώτου	19
2.1.3 Συνέπειες Καρκινικής Καχεξίας σε Ογκολογικούς Ασθενείς	21
2.1.4 Ταξινόμηση Καρκινικής Καχεξίας	24
2.2 Σαρκοπενία	26
2.2.1 Ορισμός	26
2.2.2 Επιδημιολογικά Στοιχεία σε Ογκολογικούς Ασθενείς	28
2.2.3 Συνέπειες σε Ογκολογικούς Ασθενείς	28
2.2.4 Ορισμός της Σαρκοπενίας βάσει Διεθνών Διαγνωστικών Κριτηρίων	29
2.2.4.1 Ερωτηματολόγιο SARC-F	29
2.2.4.2 Χειροδυναμομέτρηση	29
2.2.4.3 Δοκιμασία καθισμάτων	30
2.2.4.4 Μυϊκή Μάζα	30

2.2.4.5 Λειτουργική κατάσταση	32
2.2.4.6 Πρακτικός αλγόριθμος: σαρκοπενία, ανίχνευση περιπτώσεων, διάγνωση και σοβαρότητα	33
2.3 Δυσθρεψία.....	36
2.3.1 Ορισμός	36
2.3.2 Επιδημιολογικά Στοιχεία σε Ογκολογικούς Ασθενείς	37
2.3.3 Συνέπειες σε ογκολογικούς ασθενείς	38
2.3.4 Ορισμός Δυσθρεψίας βάσει Διεθνών Διαγνωστικών Κριτηρίων.....	39
2.3.4.1 Κριτήρια GLIM – Προτεινόμενος Αλγόριθμος.....	39
Κεφάλαιο 3 - Ειδικό Μέρος.....	46
3.1 Μεθοδολογία.....	46
3.1.1 Συμμετέχοντες (κριτήρια ένταξης)	46
3.1.2 Κριτήρια αποκλεισμού	46
3.1.3 Βασική (baseline) καταγραφή.....	46
3.1.4 Στατιστική ανάλυση.....	50
3.2 Αποτελέσματα / Επεξεργασία	51
3.2.1 Γενικά χαρακτηριστικά δείγματος.....	51
3.2.2 Αξιολόγηση κατάστασης θρέψης – Επιπολασμός υποθρεψίας	52
3.2.3 Αξιολόγηση συμπτωματολογίας	54
3.2.4 Αξιολόγηση λειτουργικής κατάστασης.....	55
3.2.5 Αξιολόγηση Μυϊκής Μάζας και Δύναμης.....	55
3.2.6 Αξιολόγηση Δεικτών Σαρκοπενίας – Καχεξίας βάσει διεθνών κριτηρίων.....	57
3.3 Συζήτηση / Συμπεράσματα.....	59
Βιβλιογραφία	61
Παράρτημα.....	75

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας αποτελεί τυπικά την ολοκλήρωση των σπουδών μου στο πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών «Η Διατροφή στην Υγεία και στη Νόσο», της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Για τον λόγο αυτό, αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω ένα σύνολο ατόμων που συνέβαλαν ο καθένας με τον τρόπο του στην ολοκλήρωση αυτού του εγχειρήματος.

Αρχικά τις ευχαριστίες μου οφείλω να εκφράσω στον επιβλέποντα της πτυχιακής μου εργασίας, καθηγητή κ. Καψωριτάκη Ανδρέα, για την εξαιρετική συνεργασία και πολύτιμη βοήθειά του. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή κ. Κύργια Γεώργιο και τον καθηγητή κ. Κωτσάκη Αθανάσιο για την υποστήριξη και τη συνεργασία στην παρούσα διπλωματική εργασία.

Θα ήταν σοβαρή παράλειψή μου να μην ευχαριστήσω τον μέντορά μου, υποψήφιο διδάκτορα κ. Μιγδάνη Ιωάννη για την άψογη συνεργασία και τη μεθοδική υποστήριξή του κατά την εκπόνηση της έρευνας.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επίκουρο καθηγητή Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας κ. Τζιτζίκα Ιωάννη και τον γιατρό παθολόγο – ογκολόγο κ. Βούλγαρη Ευάγγελο και για την πολύτιμη βοήθειά τους και τη συνεργασία, όπως και το νοσηλευτικό και παραϊατρικό προσωπικό της Γενικής Κλινικής Λάρισας «Ε. Πατσίδης».

Ακόμα, οφείλω ένα μεγάλο «ευχαριστώ» στους ασθενείς που έλαβαν μέρος στη συγκεκριμένη έρευνα – σε όσους έφυγαν και σε όσους συνεχίζουν τον αγώνα τους – στο οικογενειακό και φιλικό τους περιβάλλον για τη βοήθεια και τη συνεργασία τους.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου και τους οικείους μου, των οποίων η βοήθεια και η συμπαράσταση ήταν ζωτικής σημασίας.

Σας ευχαριστώ όλους θερμά.

Με εκτίμηση,

Ελίνα Αρμένη

Συντμήσεις – Συντομογραφίες

ATP	Adenosine Triphosphate – τριφωσφορική αδενοσίνη
AWGS	Asian Working Group on Sarcopenia
ASMI	Apendicular Skeletal Mass Index
BIA	Bioelectrical Impedance Analysis, βιοηλεκτρική εμπέδηση
CACS	Cancer Anorexia – Cachexia Syndrome - Συνδρόμου Καρκινικής Ανορεξίας – Καχεξίας
CRF	Corticotropin Releasing Factor - παράγοντας απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης
CRP	C-reactive Protein, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
CT	Computed Tomography, αξονική τομογραφία
DXA	Dual-energy X-ray Absorptiometry, απορροφησιομετρία ακτίνων X διπλής ενέργειας
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
ESPEN	European Society of Enteral and Parenteral Nutrition
EWGSOP	European Working Group on Sarcopenia in Older People
FFM	Fat Free Mass, άλιπη μάζα σώματος
FNIH	The Foundation of National Institute of Health
GLIM	Global Leadership Initiative on Malnutrition
GPS	Glasgow Prognostic Score
HGS	Handgrip Strength
IFNγ	Interferon gamma, ιντερφερόνη- γ
IGF-1	Insulin like Growth Factor-1, ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας -1
IL-1	Interleukin-1, ιντερλευκίνη-1
IL-6	Interleukin-6, ιντερλευκίνη-6
mGPS	Modified Glasgow Prognostic Score
MNA	Mini Nutritional Assessment

MRI	Magnetic Resonance Imaging, μαγνητική τομογραφία
NPY	Neuropeptide Y, νευροπεπτίδιο Y
NSCLC	Non-Small-Cell Lung Carcinoma, μη-μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα
PG-SGA	Patient-Generated Subjective Global Assessment
PFS	Progression Free Survival
PS	Performance Status, λειτουργική κατάσταση
REE	Resting Energy Expenditure, βασικός μεταβολισμός ηρεμίας
ROS	Reactive Oxygen Species, ενεργές μορφές οξυγόνου
SGA	Suggestive Global Assessment
SMI	Skeletal Muscle Index
SPPB	Short Physical Performance Battery
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TNFα	Tumor Necrosis Factor alpha, παράγοντας νέκρωσης όγκου
TUG	Timed-Up-and-Go
UPS	Ubiquitin-Proteasome System - Σύστημα Ουβικιτίνης-Πρωτεασώματος
WHO	World Health Organization – Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
ΔΜΣ	Δείκτης Μάζας Σώματος

Περίληψη στα Ελληνικά

Λέξεις κλειδιά: καρκινική καχεξία, σαρκοπενία, ογκολογικοί ασθενείς, υποθρεψία, κατάσταση θρέψης

Εισαγωγή:

Το 2019 ο Οργανισμός European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) δημοσίευσε τα αναθεωρημένα κριτήρια διάγνωσης της σαρκοπενίας, ενώ από το 2011 έχουν δημοσιευτεί τα διαγνωστικά κριτήρια της καρκινικής καχεξίας.

Σκοπός:

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η εφαρμογή των δύο κριτηρίων σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέντα νεοπλάσματα, για τον προσδιορισμό του επιπολασμού της καχεξίας και της σαρκοπενίας και η σύγκριση αυτών των καταστάσεων με κλινικούς δείκτες της νόσου.

Μεθοδολογία:

Ασθενείς με όγκους διαφόρων εντοπίσεων και σταδιοποίησης, οι οποίοι κρίθηκαν να λάβουν θεραπεία πρώτης γραμμής (ακτινοθεραπεία - χημειοθεραπεία), συμπεριελήφθησαν στη μελέτη. Καταγράφηκε η αυτοδηλούμενη απώλεια βάρους κατά τη διάρκεια του τελευταίου εξαμήνου πριν την αξιολόγηση και υπολογίστηκε ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ). Η χειροδυναμομέτρηση χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης μυϊκής δύναμης. Η αξιολόγηση της μυϊκής μάζας βασίστηκε στον δείκτη άλιπης μάζας σώματος [Free Fat Mass Index (FFMI)], όπως αυτή αξιολογήθηκε από την ανάλυση σύστασης σώματος με Βιοηλεκτρική Εμπέδηση. Επίσης χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο Mini Nutritional Assessment (MNA) για την αξιολόγηση της κατάστασης θρέψης. Ακόμη, καταγράφηκε η λειτουργική κατάσταση κατά Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-PS) και η συμπτωματολογία με το εργαλείο Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS).

Αποτελέσματα:

Συνολικά αξιολογήθηκαν 112 ασθενείς (67.9% άνδρες) με μέσο όρο ηλικίας 66.7 έτη ($\pm 11,3$ έτη). Σύμφωνα με το ΔΜΣ 4.5% (n=5) των ασθενών ήταν λιποβαρής, ενώ 54.4% (n=61) υπέρβαροι και παχύσαρκοι. Το MNA έδειξε πως 12.5% (n=14) ήταν ήδη υποσιτισμένοι και 34.7% (n=39) σε κίνδυνο υποσιτισμού. Μεταξύ των ασθενών 40.2% (n=45) αξιολογήθηκαν ως καχεκτικοί και 8.4% (n=9) ως σαρκοπενικοί. Η εμφάνιση καχεξίας φάνηκε να συσχετίζεται με μεγαλύτερη συμπτωματολογία ($p=0.05$) και χαμηλότερη λειτουργική κατάσταση ($p=0.04$), ενώ επίσης συσχετίστηκε με την κακή κατάσταση θρέψης των ασθενών σύμφωνα με το MNA ($p<0.001$) και τη χαμηλή άλιπη μάζα σώματος σύμφωνα με το FFMI ($p=0.01$).

Συμπεράσματα:

Ο επιπολασμός της καρκινικής καχεξίας με την εφαρμογή των διεθνών κριτηρίων φάνηκε να βρίσκεται σε υψηλά επίπεδα ήδη κατά τη διάγνωση της νόσου. Τα κριτήρια της σαρκοπενίας δεν μπόρεσαν να ανιχνεύσουν επαρκώς τους καχεκτικούς και υποσιτισμένους ασθενείς και ένα πολύ μικρό ποσοστό του δείγματος αξιολογήθηκαν ως σαρκοπενικοί. Η εμφάνιση καχεξίας συσχετίστηκε με τη λειτουργική κατάσταση, τη συμπτωματολογία, την κατάσταση θρέψης και την άλιπη μάζα σώματος των ασθενών.

Περίληψη στα Αγγλικά

Key words: cancer cachexia, sarcopenia, cancer patients, malnutrition, nutritional status

Introduction:

In 2019, the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) published the revised diagnostic criteria for sarcopenia, while the International Consensus Definition Criteria (ICDC) for cancer cachexia have been published since 2011.

Objective:

The aim of the present study was to apply the two criteria to patients with newly diagnosed neoplasms in order to determine the prevalence of cachexia and sarcopenia and to compare these conditions with clinical indices of the disease.

Methodology:

Patients with tumors of various localization and staging, who were referred for induction/first-line therapy (radiotherapy - chemotherapy), were eligible. Self-reported weight loss history during the past six months was recorded and body mass index (BMI) was calculated. Handgrip strength measurement was used as an indicator of muscle strength. Muscle mass was based on the calculation of Free Fat Mass Index [FFMI] as assessed by Bioelectrical Impedance Body Composition Analysis. The Mini Nutritional Assessment (MNA) questionnaire was also used to assess nutritional status. Furthermore, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-PS) was used for the assessment of Performance status and symptomatology was assessed using the Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS) tool.

Results:

A total of 112 patients (67.9% male) with mean age 66.7 years (± 11.3 years) were evaluated. According to BMI 4.5% (n=5) of patients were underweight, while 54.4% (n=61) were overweight and obese. MNA showed that 12.5% (n=14) were already malnourished and 34.7% (n=39) at risk of malnutrition. Among patients 40.2% (n=45) were assessed as cachectic and 8.4% (n=9) as sarcopenic. The presence of cachexia was associated with greater symptomatology ($p=0.05$) and lower Performance Status ($p=0.04$), as well as with poor nutritional status according to the MNA ($p<0.001$) and low-fat free mass according to the FFMI ($p=0.01$).

Conclusions:

Prevalence of cancer cachexia according to the international consensus criteria is already high at the time of diagnosis. Sarcopenia criteria cannot adequately detect cachectic and malnourished patients. The presence of cachexia is associated with Performance Status, symptomatology, nutritional status and lean body mass of the patients.

Κεφάλαιο 1 - Εισαγωγή

1.1 Νεοπλασματικά Νοσήματα

1.1.1 Γενικά στοιχεία – Ορισμός

Ο καρκίνος παρόλο που αποτελεί ασθένεια εδώ και εκατοντάδες χρόνια, δεν είναι μία μεμονωμένη νόσος, αλλά συνοψίζει μία ποικιλία ξεχωριστών καταστάσεων που διέπουν την πάθηση αυτή. Η νόσος αυτή στην πραγματικότητα, συναπαρτίζεται από μία ομάδα νοσημάτων που όλα χαρακτηρίζονται και έχουν ως γενεσιουργό αιτία, την ανεξέλεγκτη κυτταρική ανάπτυξη.

Ανώμαλα προ - καρκινικά κύτταρα που δεν υπακούν στους μηχανισμούς ελέγχου της κυτταρικής διαίρεσης, πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης, κλωνοποιούν τον εαυτό τους κι έτσι ξεκινά ο καρκίνος. Πριν ακόμη εμφανιστούν οι πλήρως κακοήθεις διηθητικοί όγκοι, εντοπίζονται σε διάφορα όργανα προ-κακοήθεις αλλοιώσεις, όπως η δυσπλασία και η υπερπλασία, οι οποίες προέρχονται περίπου σε ποσοστό 5% των περιπτώσεων, καρκίνου από κληρονομικές γενετικές μεταλλάξεις, ενώ ένα ποσοστό της τάξης του 95% ορίζεται ως σποραδικό που σημαίνει, ότι είναι η απρόβλεπτη συνέπεια ενός συνδυασμού γενετικής, περιβάλλοντος και τύχης. Έπειτα, οι αλλοιώσεις αυτές συσσωρεύονται στα προ-κακοήθη κύτταρα, τα οποία μετατρέπονται σε κακοήθη, με αποτέλεσμα τη δημιουργία του πρωτογενούς όγκου.

Ειδικότερα, αποτελείται από ένα ευρύ φάσμα κακοηθών όγκων που επηρεάζουν σχεδόν κάθε ιστό και όργανο του ανθρώπινου οργανισμού. Διαφέρουν, όχι μόνο ως προς το όργανο το οποίο επηρεάζουν, αλλά και ως προς τους εμπλεκόμενους παράγοντες κινδύνου. Η ταξινόμηση των όγκων βασίζεται στον τύπο του ιστού από τον οποίο προέρχονται, τις ιδιότητες της ανάπτυξής τους και τον βαθμό εισβολής τους σε άλλους ιστούς.

Η δημιουργία ενός κακοήθους νεοπλάσματος ή ενός όγκου που έχει την ικανότητα να εισβάλει στους ιστούς, μέσω της κυκλοφορίας του αίματος ή του λεμφικού συστήματος, φτάνοντας έως τους πιο απομακρυσμένους ιστούς και όργανα είναι μια διαδικασία γνωστή ως **μετάσταση**. Σε αρχικό στάδιο εντούτοις, τα κύτταρα δεν έχουν διηθητικές και μεταστατικές ιδιότητες και μόνο ένας περιορισμένος αριθμός κυττάρων σε έναν πρωτογενή όγκο θεωρείται, ότι είναι εξαιρετικά μεταστατικός ¹. Η μετάσταση αποτελεί κλιμακωτή διαδικασία που κάθε βήμα της ελέγχεται κυρίως από γονίδια που είτε αποπερατώνουν, είτε αναστέλλουν τη διαδικασία. Κρίσιμο σημείο για τη μετάσταση αποτελεί η αγγειογένεση, η ανάπτυξη δηλαδή αγγειακού δικτύου που θα χρησιμεύσει στη διατροφή των καρκινικών κυττάρων. Καινούρια αιμοφόρα αγγεία δημιουργούνται, υποστηρίζοντας τις μεταβολικές

ανάγκες του όγκου και παρέχοντας μια οδό διαφυγής στα καρκινικά κύτταρα, ώστε να μπορούν να αποκολληθούν από τον αρχικό όγκο. Με αυτόν τον τρόπο χάνουν την πρόσφυσή τους σε γειτονικά τους κύτταρα, εκκρίνουν πρωτεάσες για τη διάσπαση εμποδίων (π.χ. ίνες κολλαγόνου) και να εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος και του λεμφικού ιστού ².

Οι νεοπλασίες είναι απειλητικές στο σύνολό τους για τη ζωή, αλλά όχι πάντα θανατηφόρες. Είναι κοινά παραδεκτό βέβαια, πως αποτελούν σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας και θνησιμότητας σε όλο τον πλανήτη. Πολλές μορφές καρκίνου μπορούν να θεραπευτούν, ειδικά αν ανιχνευτούν σε πρώιμο στάδιο, χάρη στην πρόοδο που έχει συντελέσει στη διάγνωση, περίθαλψη και θεραπεία του καρκίνου. Το αποτέλεσμα της εξέλιξης στον τομέα της έγκαιρης διάγνωσης του καρκίνου και της ανάπτυξης νέων αντικαρκινικών θεραπειών είναι τα σημαντικά αυξημένα ποσοστά επιβίωσης. Έτσι, ζουν για μεγάλο χρονικό διάστημα όλο και περισσότεροι άνθρωποι που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο, πράγμα που καθιστά την ασθένεια ως χρόνια.

1.1.2 Επιπολασμός

Ο καρκίνος δεν είναι ένα σπάνιο νόσημα. Αν και ο κίνδυνος εμφάνισης οποιουδήποτε μεμονωμένου καρκίνου είναι σχετικά χαμηλός για ένα άτομο, ο δια βίου κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου σε ορισμένους πληθυσμούς με προσδόκιμο ζωής πάνω από 55 χρόνια, ανέρχεται σε ποσοστό 30% ή και μεγαλύτερο ³. Γενικά είναι μια ασθένεια αυξανόμενης ηλικίας με το 64% των καρκίνων να εμφανίζονται σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών ⁴. Αυτό οφείλεται στο γεγονός, ότι με τη δημιουργία μιας μετάλλαξης θα δοθεί το εναρκτήριο λάκτισμα για καρκινογένεση και μέχρι να εκδηλωθεί κλινικά ο καρκίνος θα περάσουν αρκετά χρόνια. Συνεπώς, σε βάθος χρόνου και μέσα από πολλές επιδράσεις σε διάφορα γονίδια, θα προκληθούν ή θα ανασταλούν λειτουργίες που συνολικά θα καθορίσουν την πορεία του καρκίνου ⁵.

Το 2018 υπολογίστηκαν 18 εκατομμύρια διαγνωσμένων καρκίνων εκ των οποίων τα 9,5 εκατομμύρια ήταν άνδρες και τα 8,5 εκατομμύρια γυναίκες. Μεταξύ των ανδρών η εμφάνιση του καρκίνου του πνεύμονα είναι η πιο υψηλή και ακολουθούν του προστάτη και του παχέος εντέρου. Στις γυναίκες υπερσχύει ο καρκίνος του μαστού και έπεται ο καρκίνος του παχέος εντέρου, του πνεύμονα και μετά του τραχήλου της μήτρας. Όσον αφορά και τα δύο φύλα, η πλειοψηφία των περιστατικών καρκίνου φαίνεται, πως εμφάνισε συχνότερα καρκίνο του πνεύμονα, του μαστού και του παχέος εντέρου ⁶.

Κεφάλαιο 2 – Γενικό Μέρος

2.1 Καρκινική Καχεξία

Οι αρνητικές επιδράσεις του καρκίνου στη διατροφή μπορεί να είναι εξαιρετικά σοβαρές, ενώ επιβαρύνονται από τις επιδράσεις των θεραπευτικών σχημάτων και τις ψυχολογικές επιπτώσεις του καρκίνου ⁷. Το αποτέλεσμα είναι συχνά μια σοβαρή εξάντληση των αποθεμάτων των θρεπτικών συστατικών του οργανισμού. Τη στιγμή της διάγνωσης, ήδη πολλά άτομα, ακόμα και παιδιά εμφανίζουν ανορεξία, απώλεια βάρους και κακή κατάσταση θρέψης ⁸. Ακόμα και μικρές απώλειες βάρους (λιγότερο από το 5% του συνήθους σωματικού βάρους) πριν την έναρξη της θεραπείας, σχετίζονται με κακή πρόγνωση, ενισχύοντας έτσι τη σημασία της έγκαιρης διατροφικής αξιολόγησης. Η πρόγνωση της νόσου, η ανταπόκριση στην αντινεοπλασματική θεραπεία, η ποιότητα ζωής, η νοσηλεία -όσον αφορά τη συχνότητα και τη διάρκεια-, η συμπτωματολογία, η μυϊκή μάζα, η λειτουργική κατάσταση και η επιβίωση, των ασθενών σχετίζονται αμιγώς με την κατάσταση θρέψης τους ⁹.

2.1.1 Ορισμός – Επιπολασμός

Μια συνήθης δευτερογενής διάγνωση των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο είναι κάποια παραλλαγή της πρωτεϊνικής-ενεργειακής δυσθρεψίας. Το σύνδρομο αυτό καλείται **καρκινική καχεξία**. Η καχεξία έχει περιγραφεί σε όλη την ιστορία ως μια συνθήκη που συνδέεται με την ασθένεια ¹⁰. Οι ρίζες του όρου «καχεξία» είναι ελληνικές, συνθετικά του οποίου αποτελούν ο κακός + η έξις (= κατάσταση-εμφάνιση) ¹¹. Αποτελεί ίσως, τη συχνότερη κατάσταση που εμφανίζεται σε ογκολογικούς ασθενείς, ενώ απαντάται σε ποσοστό μεταξύ 20%-70% ανάλογα με την πρωτοπαθή εστία της νόσου ¹².

Επιπλέον, σημειώνεται πως περίπου ένας στους δύο ογκολογικούς ασθενείς θα εμφανίσουν καχεξία ^{13,14}, με το ποσοστό να φτάνει στο 86% τις τελευταίες εβδομάδες ζωής των ασθενών ¹⁵, ενώ ένα ποσοστό της τάξης του 45% αυτών μπορεί να χάσει και πάνω από το 10% του αρχικού του βάρους, κατά τη διάρκεια της ασθένειας ¹⁶. Η καχεξία είναι ένας παράγοντας θνησιμότητας και ευθύνεται για το 20% των θανάτων από καρκίνο ¹⁷. Συχνά, ο θάνατος επέρχεται, όταν ο ασθενείς χάσει περίπου το 1/3 του αρχικού σωματικού του βάρους ¹⁸.

Η επίπτωση της καχεξίας εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον υποκείμενο τύπο όγκου, καθώς η εξέλιξη του συνδρόμου ποικίλει ανάμεσα στους διαφορετικούς τύπους καρκίνου, με απώλεια βάρους που συνοδεύει την πλειονότητα των καρκίνων του πνεύμονα, του παχέος εντέρου και του παγκρέατος. Είναι λιγότερο συχνή σε αιματολογικές κακοήθειες, καρκίνο του μαστού και σαρκώματα ^{19,20}.

Γενικά χαρακτηρίζεται από προοδευτική απώλεια βάρους, ανορεξία, γενικευμένο εκφυλισμό και αδυναμία, ανοσοκαταστολή, μεταβολή του βασικού μεταβολισμού και ανωμαλίες του μεταβολισμού των υγρών και της ενέργειας. Οι αιτίες της καχεξίας είναι περίπλοκες και δεν έχουν αποδειχθεί πλήρως μέχρι σήμερα, εκδηλώνεται κυρίως σε μεταστατικούς ασθενείς, αλλά εμφανίζεται επίσης και σε ασθενείς με χαμηλότερη σταδιοποίηση της νόσου. Ως εκ τούτου, παρά τις διάφορες προτάσεις, δεν υπάρχει κοινά αποδεκτός ορισμός, κριτήρια ή θεραπεία. Ένας προτεινόμενος ορισμός για την καρκινική καχεξία από τους Fearon και συν. είναι ότι, αποτελεί ένα πολυπαραγοντικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από συνεχή απώλεια μυϊκού ιστού (με ή χωρίς απώλεια λιπώδους ιστού) που δεν είναι εφικτό να αναστραφεί πλήρως μέσω συμβατικής διατροφικής θεραπείας και υποστήριξης και οδηγεί σε προοδευτική έκπτωση της λειτουργικότητας ²⁰.

Αποτελεί κοινή ομολογία, πως όλοι οι ασθενείς με καχεξία υποσιτίζονται. Η υποστήριξη μέσω διατροφής μπορεί να αυξήσει το σωματικό βάρος. Ωστόσο, η συμβατική διατροφή δεν έχει εμφανή επίδραση στην άλιπη σωματική μάζα και ως εκ τούτου δεν βελτιώνει τη λειτουργική κατάσταση ή την ποιότητα ζωής. Αντίθετα, συμβάλει στη μείωση του άγχους του φροντιστή, αλλά και στη βελτίωση της ψυχολογικής κατάστασης του ασθενούς ⁴. Για την ενίσχυση της άλιπης σωματικής μάζας συνιστώνται συμπληρώματα διατροφής πλούσια σε θερμίδες και ειδικότερα αυξημένα σε πρωτεΐνη, τα οποία χορηγούνται συνήθως σε πόσιμη μορφή ή για χρήση μέσω καθετήρα ή στομίας.

2.1.2 Παθοφυσιολογία

Η καχεξία του καρκίνου προκαλείται από πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ φλεγμονωδών διεργασιών, νευρο-ορμονικών αλλοιώσεων και λιπολυτικών αποκρίσεων ^{21,22}. Σημαντικό ρόλο στην παθογένεση του συνδρόμου παίζουν οι κυτοκίνες και διαταραχές ορμονικών σημάτων που προκαλούν διαταραχή του ισοζυγίου ενέργειας. Η παθοφυσιολογία χαρακτηρίζεται από αρνητικό ισοζύγιο πρωτεΐνης και ενέργειας που προκαλείται από ένα μεταβλητό συνδυασμό μειωμένης πρόσληψης τροφής και μη φυσιολογικό μεταβολισμό. Χαρακτηριστικά της καχεξίας αποτελούν η παρουσία συστηματικής φλεγμονής, το αρνητικό ισοζύγιο ενέργειας και αζώτου και η απώλεια άλιπης μάζας σώματος, συνοδευόμενη ή όχι από απώλεια λιπώδους ιστού ²⁰. Η αδυναμία των σκελετικών μυών είναι το πιο εμφανές σύμπτωμα της καρκινικής καχεξίας, ο καρδιακός και οι θωρακικοί μύες πλήττονται επίσης, ενώ τα υπόλοιπα όργανα έχουν την τάση να συντηρούνται καλύτερα ¹⁸.

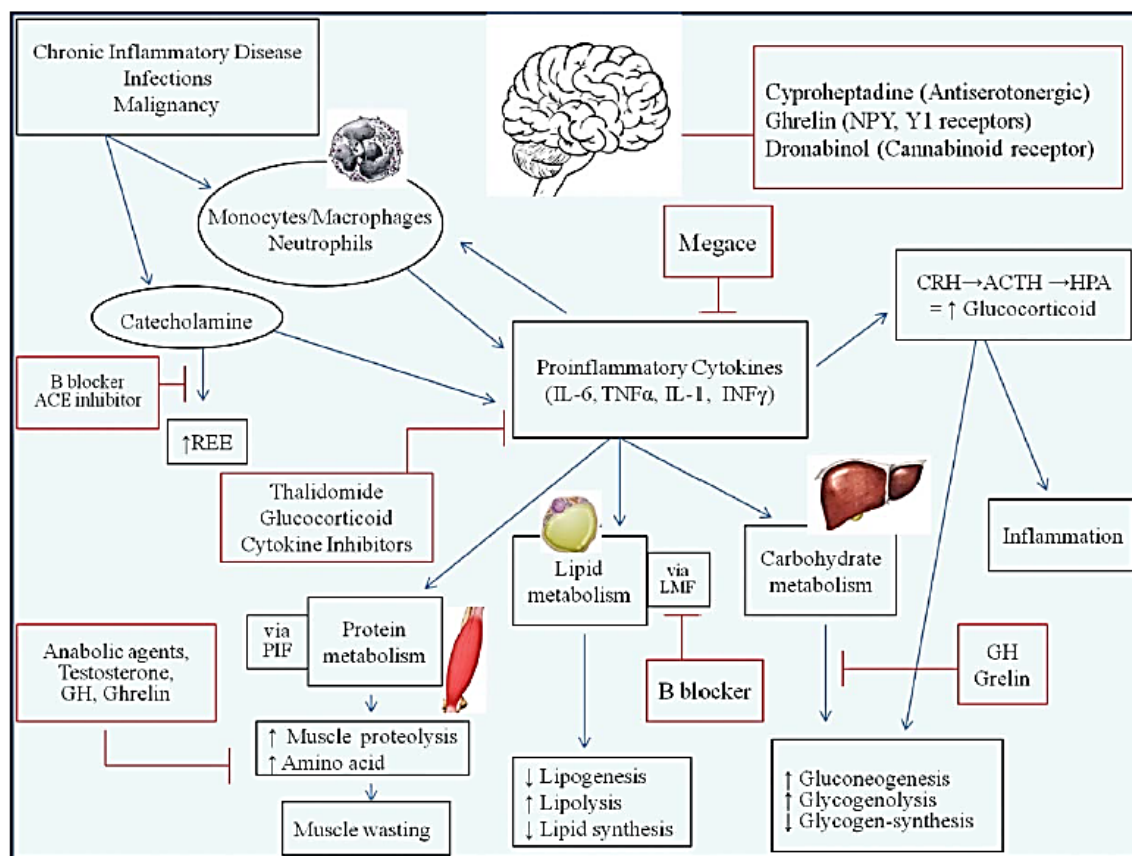


FIG. 2. Cachectic signaling and related pharmacological treatments. GH = growth hormone; NPY = hypothalamic neuropeptide Y; LMF = lipid mobilizing factor; PIF= proteolysis-inducing factor; CRH = corticotropin-releasing hormone; ACTH = adrenocorticotropin; HPA = hypothalamic-pituitary-adrenal axis; REE = resting energy expenditure; IL-6 = interleukin-6; TNF- α = tumor necrosis factor alpha; IL-1 = interleukin-1; INF γ = interferon gamma; $\uparrow$ = increase; $\downarrow$ = decrease; $\neg$ = inhibition.

Εικόνα 1: Σηματοδότηση καχεξίας και συσχετιζόμενες φαρμακευτικές θεραπείες ²³.

2.1.2.1 Φλεγμονώδης Απάντηση

Η φλεγμονή συντελεί σημαντικό ρόλο στην καχεξία και προκαλείται εν μέρει από την ανοσολογική απόκριση του οργανισμού στον όγκο, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών. Οι κυτοκίνες αποτελούν πρωτεϊνικά μόρια που απελευθερώνονται από λεμφοκύτταρα και / ή μακροφάγα μονοκυττάρων ²⁴. Απελευθερώνονται στην κυκλοφορία και μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού μεταφέρονται στον εγκέφαλο ²⁵⁻³⁰. Επιπλέον κυτοκίνες παράγονται, από νευρώνες και γλοιακά κύτταρα εντός του εγκεφάλου, εν μέρει ως απόκριση σε περιφερικές κυτοκίνες ²⁷. Προς το παρόν, δεν έχει αποσαφηνιστεί, αν οι κυτοκίνες που παράγονται προέρχονται κυρίως από τα φλεγμονώδη κύτταρα του όγκου ή του ξενιστή ³¹. Ως κύριες υπεύθυνες, έχουν αλληλεπικαλυπτόμενες δράσεις στον οργανισμό, γεγονός που σημαίνει, ότι καμία από αυτές δεν αποτελεί από μόνη της το αίτιο της καρκινικής καχεξίας. Όταν υπάρχουν αυξημένα ποσά προφλεγμονωδών κυτοκινών (π.χ. παράγοντα

νέκρωσης όγκου άλφα, TNF-α) και μειωμένες αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες (π.χ. ιντερλευκίνη 4), ο συνδυασμός τους συμβάλλει στην ακατάλληλη καταστολή της όρεξης, στην αυξημένη κατανάλωση ενέργειας ηρεμίας και στον καταβολισμό της σκελετικής μυϊκής μάζας. Οι κυτοκίνες οι οποίες θεωρείται, ότι παίζουν ρόλο στην καρκινική καχεξία (προφλεγμονώδεις κυτοκίνες) είναι ο **παράγοντας νέκρωσης όγκου** (TNF-α και TNF-β), η καχεκτίνη, η ιντερλευκίνη-1 (IL-1), η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και η ιντερφερόνη-γ (IFN-γ) ³².

Οι TNF-α, IL-1, IL-6 και IFN-γ έχουν εμπλακεί στην πρόκληση μυϊκής απώλειας που σχετίζεται με τον καρκίνο ³³. Οι μυϊκές πρωτεΐνες είναι συνήθως σε συνεχή ροή, με μια ισορροπία μεταξύ αναβολισμού και καταβολισμού τους, έτσι ώστε να μην υπάρχει μεταβολή στη μυϊκή μάζα. Ωστόσο, στην καχεξία του καρκίνου η πρωτεϊνική σύνθεση μειώνεται, ο καταβολισμός των πρωτεϊνών αυξάνεται και εμφανίζεται μυϊκή σπατάλη ³⁴. Οι **κυτοκίνες**, μεσολαβητές των πρωτεϊνών, προκαλούν μεταβολικές αλλαγές και εκφυλισμό στον ξενιστή με καρκίνο, οι οποίες είναι παρόμοιες, αλλά όχι ίδιες με αυτές που παρατηρούνται κατά τη σήψη και τη φλεγμονή ³⁵.

Η απώλεια μυών είναι ίσως η πιο καταστροφική συνιστώσα της καχεξίας του καρκίνου, επειδή έχει ως αποτέλεσμα τη λειτουργική έκπτωση-παρακμή, τη μειωμένη κινητικότητα και τη μειωμένη-υποβαθμισμένη ποιότητα ζωής ³⁶.

2.1.2.2 C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) είναι η πιο κοινή μέθοδος που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης ³⁷. Ο δείκτης modified Glasgow prognostic score (mGPS) συνδυάζει τις συγκεντρώσεις CRP και λευκοματίνης στο πλάσμα για να δημιουργήσει ένα απλό σύστημα βαθμολόγησης που χρησιμεύει ως προγνωστικός παράγοντας ανεξάρτητος από το στάδιο και τη θεραπεία και που προβλέπει την επιβίωση (Πίνακας 1) ^{38,39}.

Modified Glasgow Prognostic Score (mGPS): an inflammation-based prognostic score

Biochemical measure	Score
C-reactive protein ≤ 10 mg/L + albumin ≥ 35 g/L	0
C-reactive protein ≤ 10 mg/L + albumin < 35 g/L	0
C-reactive protein > 10 mg/L	1
C-reactive protein > 10 mg/L + albumin < 35 g/L	2

Πίνακας 1: Modified Glasgow Prognostic Score ^{38,39}.

Οι αυξημένες συγκεντρώσεις CRP κατά τη στιγμή της εισαγωγής στο νοσοκομείο είναι ενδεικτικές αυξημένου κινδύνου θνησιμότητας όλων των αιτιών. Υπάρχει 22,8 φορές αύξηση της θνησιμότητας από καρκίνο σε ασθενείς με υψηλές συγκεντρώσεις CRP (> 80 mg / L) ⁴⁰.

2.1.2.3 Λεπτίνη

Η λεπτίνη είναι πρωτεϊνική ορμόνη που ρυθμίζει την ενεργειακή πρόσληψη, συμπεριλαμβανομένης της όρεξης, της πείνας, του μεταβολισμού και της συμπεριφοράς. Το επίπεδο της λεπτίνης συσχετίζεται θετικά με τη μάζα του σωματικού λίπους και οι δυναμικές αλλαγές στις συγκεντρώσεις της λεπτίνης στο πλάσμα και στις δύο κατευθύνσεις μπορούν να ενεργοποιήσουν τις ενεργές οδούς ρύθμισης της ενέργειας ⁴¹⁻⁴⁴. Η λεπτίνη μειώνει την όρεξη και αυξάνει την κατανάλωση ενέργειας και προφανώς προκαλεί αυτές τις επιδράσεις, μέσω του κεντρικού νευρικού συστήματος ⁴¹⁻⁴⁴. Η περιορισμένη πρόσληψη τροφής ή η απώλεια σωματικού λίπους μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση της λεπτίνης, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε κατάσταση θετικής ενεργειακής ισορροπίας. Αντίθετα, η πρόσληψη τροφής υπερβαίνει τις ενεργειακές δαπάνες. Αυτή η αντισταθμιστική απόκριση προκαλείται από την αυξημένη παραγωγή γκρελίνης, νευροπεπτιδίου Υ (NPY) και άλλων νευροπεπτιδίων που διεγείρουν την όρεξη και τη μειωμένη δραστηριότητα ανορεξιογόνων νευροπεπτιδίων, όπως ο παράγοντας απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης (CRF) και η μελανοκορτίνη.

Έτσι, εάν σε μία ασθένεια όπως, ο καρκίνος παράγονται παράγοντες που προκαλούν ή μιμούνται την υποθαλαμική επίδραση της υπερβολικής αρνητικής ανάδρασης που σηματοδοτεί από τη λεπτίνη, το αναμενόμενο αποτέλεσμα θα ήταν παρατεταμένη ανορεξία (έλλειψη όρεξης) και καχεξία (απώλεια μυών και ανεξέλεγκτη απώλεια βάρους) , χωρίς τη συνήθη αντισταθμιστική απόκριση ⁴⁵. Στην πραγματικότητα, σε καταστάσεις που φέρουν όγκο, οι καχεκτικοί παράγοντες, όπως οι κυτοκίνες μπορεί

να προκαλέσουν επιδράσεις στην ενεργειακή ομοιόσταση που μιμείται τη λεπτίνη και καταστέλλει την ορεξιγενική γκρελίνη και τη σηματοδότηση NPY. Κατά συνέπεια, οι αυξήσεις και οι μειώσεις των υποθαλαμικών ενεργειών που προκαλούνται από αυτούς τους μεσολαβητές προκαλούν ανορεξία και απροσδόκητη απώλεια βάρους.

2.1.2.4 Οξειδωτικό Στρες

Η χημειοθεραπεία αυξάνει το οξειδωτικό στρες, επιδεινώνοντας έτσι τη φλεγμονώδη διαδικασία. Υπάρχουν πολλά στοιχεία που υποδηλώνουν, ότι το οξειδωτικό στρες σχετίζεται με χρόνιες ασθένειες και θεωρείται, ότι η αύξηση των ελεύθερων ριζών (ROS) κατευθύνει τα μυϊκά κύτταρα σε καταβολική κατάσταση που οδηγεί σε μυϊκή απώλεια ⁴⁶⁻⁴⁸. Στην καχεξία, οι ROS θεωρούνται ως καθοριστικός παράγοντας για τον καταβολισμό των μυϊκών πρωτεϊνών μέσω της διέγερσης του σύστημα ουβικιτίνης-πρωτεασώματος (UPS) ⁴⁶. Το UPS είναι ένα σημαντικό ενδοκυτταρικό σύστημα που ρυθμίζει τη σπατάλη των σκελετικών μυών ως απόκριση σε παράγοντες όγκου και φλεγμονώδεις κυτοκίνες ⁴⁹.

2.1.2.5 Ινσουλινοαντοχή

Μερικοί ασθενείς με καρκίνο αναπτύσσουν ινσουλινοαντοχή και υπεργλυκαιμία, η οποία έχει σχέση με τη διαθεσιμότητα καυσίμων στα κύτταρα ⁵⁰. Η αντίσταση στην ινσουλίνη παρατηρείται συχνά σε καρκινοπαθείς ⁵¹ και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας ⁵². Αυτό το φαινόμενο μπορεί να αποδοθεί σε συστηματική φλεγμονή που σχετίζεται με τον καρκίνο, επειδή οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες εμπλέκονται στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη ⁵³. Επειδή μια ήπια εξασθενημένη ανοχή στη γλυκόζη μπορεί να εμφανιστεί σε καρκινοπαθείς πριν από την ανάπτυξη του Συνδρόμου Καρκινικής Ανορεξίας – Καχεξίας (CACS) ^{54,55}, θα μπορούσε να είναι ένα πρώιμο σημάδι του CACS και μια αποκατάσταση αυτής της μεταβολικής αλλοίωσης θα μπορούσε να αποτρέψει ή να καθυστερήσει την ανάπτυξή του. Παρά τη σαφή συσχέτιση της αντίστασης στην ινσουλίνη και της καχεξίας, εξακολουθεί να είναι άγνωστο, εάν είναι συνέπεια του CACS ή συμβάλλει στην ανάπτυξη ή / και τη συντήρησή του.

Επιπρόσθετα, ένας από τους κύριους θετικούς ρυθμιστές της ανάπτυξης των μυών είναι ο ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας 1 (IGF-1) ⁵⁶. Υπό κανονικές συνθήκες, η σηματοδότηση IGF-1 φαίνεται να είναι κυρίαρχη και μπλοκάρει την οδό μυοστατίνης ⁵⁷. Ωστόσο, μια αναστολή του IGF-1 μπορεί να συμβεί όταν η μυοστατίνη υπερεκφράζεται ^{58,59}. Η μυοστατίνη είναι μια εξωκυτταρική κυτοκίνη που εκφράζεται κυρίως σε σκελετικούς μύες και είναι γνωστό, ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην

αρνητική ρύθμιση της μυϊκής μάζας ⁵⁶. Με τη σύνδεση με τον υποδοχέα ακτιβίνης τύπου IIB, η μυοστατίνη μπορεί να ξεκινήσει αρκετούς διαφορετικούς καταρράκτες σηματοδότησης, με αποτέλεσμα μειωμένη ανάπτυξη των μυών και διαφοροποίηση ⁵⁶. Παρατηρήθηκε αύξηση της μυοστατίνης στην παθογένεση της μυϊκής σπατάλης κατά τη διάρκεια της καχεξίας του καρκίνου ⁵⁶.

2.1.2.6 Αναβολικές Ορμόνες

Υπάρχει σχετική ανεπάρκεια ή αντίσταση στις αναβολικές ορμόνες σε καχεκτικές καταστάσεις. Έως και το 50% των ανδρών με μεταστατικό καρκίνο παρουσιάζουν χαμηλές συγκεντρώσεις τεστοστερόνης πριν από τη χημειοθεραπεία ⁶⁰. Η μείωση της τεστοστερόνης μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη οστική μάζα, μυϊκή δύναμη και σεξουαλική λειτουργία τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες ^{61,62}. Οι χαμηλές συγκεντρώσεις τεστοστερόνης και άλλων αναβολικών ορμονών συμβάλλουν σημαντικά στη σπατάλη των σκελετικών μυών που σχετίζονται με την καχεξία ⁶³. Ωστόσο, σε σχέση με ένα συσχετισμό μεταξύ της σύστασης του σώματος (συμπεριλαμβανομένων των μυϊκή μάζα) και τη συγκέντρωση των αναβολικών ορμονών, αντικρουόμενα αποτελέσματα έχουν αναφερθεί στην τρέχουσα βιβλιογραφία ^{33,60,64,65}.

2.1.2.7 Ενεργειακός Μεταβολισμός και Μεταβολισμός Μακροθρεπτικών Συστατικών

Η επίδραση της νόσου στον μεταβολισμό αρχίζει νωρίς, πριν από την απώλεια βάρους ⁵. Ειδικότερα, σε προχωρημένου σταδίου νεοπλασματικά νοσήματα, η μειωμένη πρόσληψη τροφής και η συνεπακόλουθη χαμηλότερη ενεργειακή πρόσληψη αποτελούν συχνό φαινόμενο, εξαιτίας μιας πληθώρας παραγόντων. Κύριοι παράγοντες είναι κάποια συμπτώματα που, είτε οφείλονται στο σημείο εντόπισης του όγκου, είτε στην τοξικότητα της αντινεοπλασματικής θεραπείας, όπως ναυτία, διάρροια, βλεννογονίτιδα, δυσφαγία, διαταραχές της γεύσης και της όσφρησης. Συνεπώς, μπορεί να οδηγήσουν τους καρκινοπαθείς σε απώλεια της όρεξης και συνειδητή ασιτία, ώστε να αποφευχθούν τα παραπάνω δυσάρεστα συμπτώματα ⁶⁶. Εκτός όμως από τη μειωμένη διατροφική πρόσληψη, τέτοιου τύπου ασθενείς αντιμετωπίζουν και προβλήματα δυσαπορρόφησης των θρεπτικών συστατικών που λαμβάνουν μέσω της τροφής. Οι βλάβες του εντερικού βλεννογόνου και οι διαταραχές της πέψης οφείλονται στην τοξικότητα της θεραπείας και στην αλληλεπίδραση των θρεπτικών συστατικών με τη φαρμακευτική αγωγή ⁶⁷.

Η απάντηση του συνδρόμου της καχεξίας στη μειωμένη πρόσληψη τροφής είναι η προσπάθεια του οργανισμού να αποκτήσει επιπλέον αποθέματα ενέργειας από τους μύες, με τη μορφή αμινοξέων για να μετατραπούν σε γλυκόζη και να διατηρήσει τη λειτουργία του εγκεφάλου ⁶⁸.

Δικαιολογημένα λοιπόν, αυξάνεται ο μεταβολικός ρυθμός ηρεμίας (resting energy expenditure - REE), δηλαδή η ενέργεια που δαπανάται με σκοπό τη διατήρηση της λειτουργίας των κυττάρων του οργανισμού και όλων των απαραίτητων διαδικασιών που τον κρατούν εν ζωή. Ο ενεργειακός μεταβολισμός σχετίζεται στενά με τον μεταβολισμό των υδατανθράκων, των πρωτεϊνών και των λιπιδίων, ο οποίος διαταράσσεται κατά την αύξηση του όγκου. Τα καρκινικά κύτταρα χρησιμοποιούν μεταβολικές οδούς που είναι ανεπαρκείς σε σύγκριση με τις οδούς των φυσιολογικών κυττάρων και απαιτούν επιπλέον θρεπτικά συστατικά και ζωτικές πρωτεΐνες ⁵.

Επομένως, βασική αιτία αύξησης του REE αποτελούν κάποιοι απρόσφοροι βιοχημικοί κύκλοι. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί ο μετασχηματισμός γλυκόζης-πυροσταφυλικού-γαλακτικού οξέος στον κύκλο του Cori. Οι όγκοι ασκούν συστηματικές απαιτήσεις για γλυκόζη. Τα καρκινικά κύτταρα χαρακτηρίζονται από ιδιαίτερα αυξημένο αναερόβιο μεταβολισμό, εξαιτίας της δυσλειτουργίας των μιτοχονδρίων, λόγω μεταλλάξεων του μιτοχονδριακού DNA ⁶⁹. Έτσι αποδίδουν γαλακτικό οξύ ως τελικό προϊόν, ενώ η οξειδωτική φωσφορυλίωση μειώνεται. Αυτό σημαίνει και ανεπαρκή απελευθέρωση τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) που συνεπάγεται την περιορισμένη παραγωγή ενέργειας ⁵. Το γαλακτικό οξύ που παράγεται από τον όγκο μετατρέπεται σε πυροσταφυλικό και έπειτα σε γλυκόζη στο ήπαρ, διαδικασία που απαιτεί υψηλή κατανάλωση ενέργειας. Ο κύκλος του Cori συνεχίζεται, καθώς η παραγόμενη ενέργεια εισέρχεται στην κυκλοφορία, τροφοδοτώντας τον όγκο με ενέργεια που θα μετασχηματιστεί πάλι σε γαλακτικό οξύ. Σε ασθενείς με καχεξία, ο κύκλος του Cori περιγράφηκε, ότι αντιπροσωπεύει το 50% του συνολικού κύκλου εργασιών γλυκόζης, σε σύγκριση με το 20% σε ασθενείς με σταθερό βάρος ⁷⁰.

Υπολογίζεται ότι η διαδικασία αυτή από μόνη της οδηγεί σε μια επιπλέον απώλεια της τάξης των 300 θερμίδων / ημέρα στους ογκολογικούς ασθενείς ⁷¹, οπότε μπορεί να θεωρηθεί και ένας από τους κύριους παράγοντες αυξημένης ενεργειακής δαπάνης στους ασθενείς με καρκίνο.

2.1.2.8 Αρνητικό ισοζύγιο αζώτου

Σε ενήλικες, η μυϊκή μάζα παραμένει αρκετά σταθερή απουσία ερεθισμάτων (π.χ. άσκηση) και συνεπώς η σύνθεση και η αποδόμηση πρωτεϊνών παραμένουν γενικά σε ισορροπία ¹⁹. Ωστόσο, στην καχεξία εμφανίζεται μυϊκή ατροφία, η οποία προκύπτει από μείωση της πρωτεϊνικής σύνθεσης, αύξηση της πρωτεϊνικής αποδόμησης ή συνδυασμό και των δύο ¹⁹. Τα τελευταία χρόνια, έχει καταστεί προφανές, ότι συγκεκριμένα ρυθμιστικά μόρια είναι θετικά ρυθμισμένα (π.χ., μέλη του συστήματος ουβικιτίνης-πρωτεασώματος, μυοστατίνης και παραγόντων που προκαλούν απόπτωση), ενώ άλλοι παράγοντες (π.χ. ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας 1) είναι αρνητικά ρυθμισμένοι με αποτέλεσμα να μειώνεται ο μυϊκός ιστός ³³.

Η διαταραχή της ισορροπίας ανάμεσα στον πρωτεϊνικό καταβολισμό και τον αναβολισμό (μείωση της πρωτεϊνόςύνθεσης και παράλληλη αύξηση της πρωτεόλυσης) αποτελεί την πιο πιθανή μεταβολική εξήγηση. Υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις, ότι η επιταχυνόμενη πρωτεόλυση των μυών που παρατηρείται κατά τη διάρκεια της κακοήθους ανάπτυξης όγκου προκαλείται κυρίως από την ενεργοποίηση της μη-λυσosomalτικής οδού της ουβικιτίνης-πρωτεασώματος³³. Επιπρόσθετα η έκπτωση της μυϊκής μάζας επηρεάζεται πιθανόν από αλλαγές στον ενεργειακό μεταβολισμό που οφείλονται συγκεκριμένα σε μιτοχονδριακές δυσλειτουργίες⁷².

Μία από τις βασικές διαφορές ανάμεσα στον υποσιτισμό και την καχεξία είναι, ότι στην καχεξία τα αμινοξέα δεν υπόκεινται σε καθεστώς οικονομίας, οπότε καταβολίζεται η μυϊκή μάζα και έτσι προωθείται η εμφάνιση της σαρκοπενίας, χαρακτηριστικό που οδηγεί στη μειωμένη επιβίωση των ασθενών αυτών⁷³⁻⁷⁵. Αντίθετα σε κατάσταση νηστείας, η χρήση της γλυκόζης από τον εγκέφαλο αντικαθίσταται από κετονοσώματα που παράγονται από λίπος, τα οποία οδηγούν σε μειωμένη γλυκονεογένεση με πρόδρομα μόρια τα ηπατικά αμινοξέα και ως εκ τούτου διατήρηση της μυϊκής μάζας⁷³. Πιο συγκεκριμένα, στην καρκινική καχεξία η μυϊκή πρωτεΐνη καταβολίζεται, προκειμένου τα αμινοξέα να χρησιμοποιηθούν για τη σύνθεση πρωτεϊνών οξείας φάσης στο ήπαρ⁷³ με την αναλογία που δημιουργείται να είναι επιβαρυντική για τους μύες. Έχει υπολογισθεί, πως για τη σύνθεση μόνο ενός γραμμαρίου ινωδογόνου, απαιτείται ο καταβολισμός 2,6 γραμμαρίων μυϊκής πρωτεΐνης⁷⁶.

Μεγάλο μέρος της ευθύνης για την απώλεια σωματικού λίπους και την αύξηση της ενεργειακής δαπάνης⁷⁷ φαίνεται να φέρει ο μεταβολισμός των λιπιδίων που επηρεάζεται από την παρουσία του όγκου.

Ενώ μειώνεται η εξωκυτταρική υδρόλυση των λιπιδίων από τη λιποπρωτεϊνική λιπάση, τα αποθέματα του λιπώδους ιστού καταναλώνονται, λόγω της άκαιρης κινητοποίησης και της οξείδωσης των ελεύθερων λιπαρών οξέων που συνεπάγεται και την ακόλουθη μείωση του σωματικού λίπους. Εξήγηση αποτελεί το γεγονός ότι, η οξείδωση των λιπαρών οξέων δε σταματά με τη χορήγηση γλυκόζης, όπως θα συνέβαινε υπό φυσιολογικές συνθήκες, φαινόμενο που συντελεί στην αύξηση του μεταβολικού ρυθμού ηρεμίας⁷⁸. Επιπρόσθετα, οι κυτοκίνες IL-1, IL-6, TNF-α και IFN-γ, έχει αποδειχτεί, ότι αναστέλλουν την έκφραση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, ενώ οι IL-1 και IFN-γ να διεγείρουν ακόμη και απευθείας τη λιπόλυση⁷³. Αποτελεί λοιπόν κοινή διαπίστωση, ότι τέτοιου τύπου διαφοροποιήσεις στον μεταβολισμό των λιπιδίων είναι ικανές να οδηγήσουν σε μειωμένη αποθήκευση του λίπους και σε σοβαρό βαθμό καχεξίας, ειδικότερα όταν συνδυάζεται με μειωμένη πρόσληψη τροφής⁷⁷.

2.1.3 Συνέπειες Καρκινικής Καχεξίας σε Ογκολογικούς Ασθενείς

Είναι κοινώς αποδεκτό, ότι η έκβαση της νόσου, η ποιότητα ζωής αλλά και το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών, επηρεάζεται από την καρκινική καχεξία σε σύγκριση με ασθενείς που διατηρούν ένα σταθερό βάρος ⁷⁹. Εκτός από τους μύες και τον λιπώδη ιστό, επηρεάζονται και άλλα όργανα από την καχεκτική διαδικασία. Ανωμαλίες παρατηρούνται στη λειτουργία της καρδιάς και διάφορες μεταβολές στη σύνθεση πρωτεϊνών του ήπατος ⁸⁰.

Πιο αναλυτικά, η ποιότητα ζωής των ασθενών με καρκίνο προχωρημένου σταδίου επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από τη συμπτωματολογία που τους χαρακτηρίζει και ιδιαίτερα στο στάδιο της ανθεκτικής καχεξίας. Τα πιο συνήθη συμπτώματα σχετίζονται με τον πόνο, την κόπωση και τη μειωμένη όρεξη και τη ναυτία ⁷⁰. Χαμηλό σκορ δεικτών που σχετίζονται με την ποιότητα ζωής, συνδέεται με σημαντική μείωση της φυσικής δραστηριότητας και της ικανότητας άσκησης, ενώ ταυτόχρονα συνοδεύεται από απώλεια βάρους.

Ειδικότερα, οι ασθενείς με καχεξία εμφανίζουν πολυάριθμες επιπλοκές που σχετίζονται με τις αντινεοπλασματικές θεραπείες, όπως η χειρουργική επέμβαση, η ακτινοθεραπεία και η χημειοθεραπεία. Η καχεξία επηρεάζει αρνητικά την ανταπόκριση των ασθενών στην αντικαρκινική θεραπεία. Ογκολογικοί ασθενείς με σημαντική απώλεια βάρους πριν και κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας, λαμβάνουν χαμηλότερη αρχική δόση και παρουσιάζουν πιο συχνή και σοβαρή τοξικότητα, με αποτέλεσμα τη μείωση της θεραπευτικής δόσης σε σύγκριση με ασθενείς που διατηρούν ένα σταθερό βάρος ⁸¹.

Αποτελεί κοινή διαπίστωση, ότι έχουν αρνητικό αντίκτυπο στη διατροφική πρόσληψη ενός ασθενούς, μέσω της ανάπτυξης συστημικής φλεγμονής, επιδείνωσης της ήδη μειωμένης ενεργειακής πρόσληψης και ιδιαίτερα, δυσκολίες κατάποσης και ανορεξίας, λόγω ναυτίας ^{31,82}. Επίσης, οι χειρουργικοί ασθενείς μπορεί να νηστεύουν για παρατεταμένα χρονικά διαστήματα και τόσο η χημειοθεραπεία όσο και η ακτινοθεραπεία μπορούν να προκαλέσουν παρενέργειες, όπως ανορεξία, ναυτία, έμετο, βλεννογονίτιδα ή αλλαγή γεύσης ⁸². Κατά συνέπεια, αντινεοπλασματικές θεραπείες παρεμβαίνουν στη διατήρηση της διατροφικής κατάστασης ⁸³.

Table 2

Nutritional consequences of radical resection of alimentary tract organs

	Nutritional consequences
Tongue or pharynx	Need for nutrition by tube (dysphagia)
Thoracic oesophagus	Gastric stasis (due to vagotomy), malabsorption of fats (due to vagotomy)
Stomach	Dumping syndrome, anaemia, malabsorption of fats, iron, calcium and vitamins
Duodenum	Biliary-pancreatic deficiency
Jejunum (up to 120 cm)	Reduced absorption of glucose, fats, protein, folic acid, vitamin B12, etc.
Ileum (60 cm) or ileocaecal valve	Malabsorption of vitamin B12, biliary salts and fats
Small intestine (75 %)	Malabsorption of fats, glucose, protein, folic acid, vitamin B12, etc., diarrhea
Jejunum and ileum	Complete malabsorption
Colon (subtotal or total resection)	Water and electrolyte loss
Pancreas	Malabsorption and diabetes
Liver	Transient hypoalbuminaemia

Πίνακας 2: Διατροφικές επιπτώσεις μετά από αφαίρεση τμημάτων του γαστρεντερικού συστήματος

83.

Table 3

Nutritional complications associated with radiotherapy

Region irradiated	Early effects	Late effects
Head and neck	Odynophagia, xerostomia, mucositis, anorexia, dysosmia, hypogeusia	Ulceration, xerostomia, dental caries, osteoradionecrosis, trismus, hypogeusia
Thorax	Dysphagia	Fibrosis, stenosis, fistula
Abdomen and pelvis	Anorexia, nausea, vomiting, diarrhea, acute enteritis, acute colitis	Ulceration, malabsorption, diarrhea, chronic enteritis, chronic colitis

Πίνακας 3: Διατροφικές επιπλοκές που σχετίζονται με την ακτινοθεραπεία ⁸³.

Table 4

Effects of chemotherapeutic drugs

Drug	Severity and duration
Chemotherapeutic drugs commonly associated with severe nausea and vomiting	
Nitrogen mustard (mustine hydrochloride; mechlorethamine hydrochloride USP)	Occurs in virtually all patients. May be severe, but usually subsides within 24 h
Chloroethyl nitrosoureas, streptozotoci (streptozocin)	Variable, but may be severe. Occurs in nearly all patients. Tolerance improves with each successive dose given on a 5-day schedule
Cis-platinum (cisplatin)	May be very severe. Tolerance improves with intravenous hydration and continuous 5-day infusion. Nausea may persist for several days
Imidazole carboxamide (DTIC; dacarbazine)	Occurs in virtually all patients. Tolerance improves with each successive dose given on a 5-day schedule
Chemotherapeutic drugs commonly associated with mucositis	
Methotrexate	May be quite severe with prolonged infusions or if renal function is compromised. Severity is enhanced by irradiation. May be prevented with administration of adequate citrovorum rescue factor (folinic acid; leucovorin)
5-Fluorouracil (fluorouracil USP)	Severity increase with higher doses, frequency of cycles, and arterial infusions
Actinomycin D (dactinomycin USP)	Very common; may prevent oral alimentation. Severity enhanced by irradiation
Adriamycin (doxorubicin)	May be severe and ulcerative. Increased in presence of liver disease. Severity enhanced by irradiation
Bleomycin	May be severe and ulcerative
Vinblastine	Frequently ulcerative

Πίνακας 4: Επιπτώσεις της χημειοθεραπείας ανάλογα με τον τύπο φαρμάκου που χορηγείται ⁸³.

Τα συμπτώματα εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τη φύση και την πορεία των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται σχετικά με τη θέση, το μέγεθος του όγκου και τη δόση της ακτινοθεραπείας ⁸². Μερικά κυτταροτοξικά φάρμακα μπορεί να δημιουργήσει ακόμη και από μόνα τους καχεξία-σαν παρενέργεια ⁸⁴.

Οι συνέπειες της καρκινικής καχεξίας δεν περιορίζονται μόνο στη φυσιολογία του σώματος. Εξίσου τεράστιο αντίκτυπο έχουν οι ψυχολογικές και κοινωνικές επιπτώσεις τόσο στους ίδιους τους ασθενείς, όσο και στο οικογενειακό τους περιβάλλον ⁸⁵. Ένας στους δύο ασθενείς με καχεξία έρχεται αντιμέτωπος με αυτές τις επιπτώσεις ⁸⁶. Δυστυχώς κάποιες φορές, οι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες δεν λαμβάνονται υπόψη κατά τη θεραπεία και διάγνωση του ασθενούς. Το γεγονός συνήθως έγκειται στο ότι η κλινική κατάθλιψη στην καχεξία, είτε υποεκτιμάται, είτε δεν αντιμετωπίζεται. Αυτό συμβαίνει συνήθως, λόγω της αναμενόμενης κακής διάθεσης των ασθενών ή της αλληλοεπικάλυψης των συμπτωμάτων με εκείνα της σωματικής ασθένειας ⁸⁷. Ασθενείς αναφέρουν ένα ευρύ φάσμα αρνητικών συναισθημάτων, όπως θλίψη, απογοήτευση, αμηχανία, σύγχυση, κούραση, ανησυχία, δυσαρέσκεια, άγχος, θυμό και φόβο. Οι ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις μπορεί να περιλαμβάνουν απώλεια της ανεξαρτησίας του ασθενούς, δημιουργία αισθημάτων αποτυχίας και αδυναμίας, αντιπαραθέσεις και συγκρούσεις με τα μέλη της οικογένειας πάνω σε θέματα διατροφής, κοινωνική απομόνωση και δυσάρεστες σκέψεις που σχετίζονται με τον θάνατο ⁸⁶.

2.1.4 Ταξινόμηση Καρκινικής Καχεξίας

Η καρκινική καχεξία αποτελείται από 3 στάδια την προκαχεξία,, την καχεξία και την ανθεκτική καχεξία (Εικόνα 2).

Διάγνωση – Στάδια

Σύμφωνα με τους Fearon και συν. για τη διάγνωση του συνδρόμου της καρκινικής καχεξίας απαιτείται να τηρούνται οι εξής προϋποθέσεις²⁰ :

απώλεια βάρους μεγαλύτερη από 5% τους τελευταίους 6 μήνες,	ή
ΔΜΣ <20kg/m ² και απώλεια βάρους μεγαλύτερη από 2%,	ή
σαρκοπενία (ASMI άνδρες: <7,26kg/m ² , γυναίκες: <5,45 kg/m ²) και απώλεια βάρους μεγαλύτερη από 2%.	

Η χρονική στιγμή της διάγνωσης είναι εξίσου σημαντική για την αξιολόγηση του βαθμού καχεξίας, την παρακολούθηση της εξέλιξής του συνδρόμου καθώς και για τη θεραπευτική αντιμετώπισή του. Αξίζει να σημειωθεί, ότι το φάσμα της καρκινικής καχεξίας δεν το διανύουν απαραιτήτως ολόκληρο όλοι οι ασθενείς και διαχωρίζεται σε 3 στάδια (Εικόνα 2):

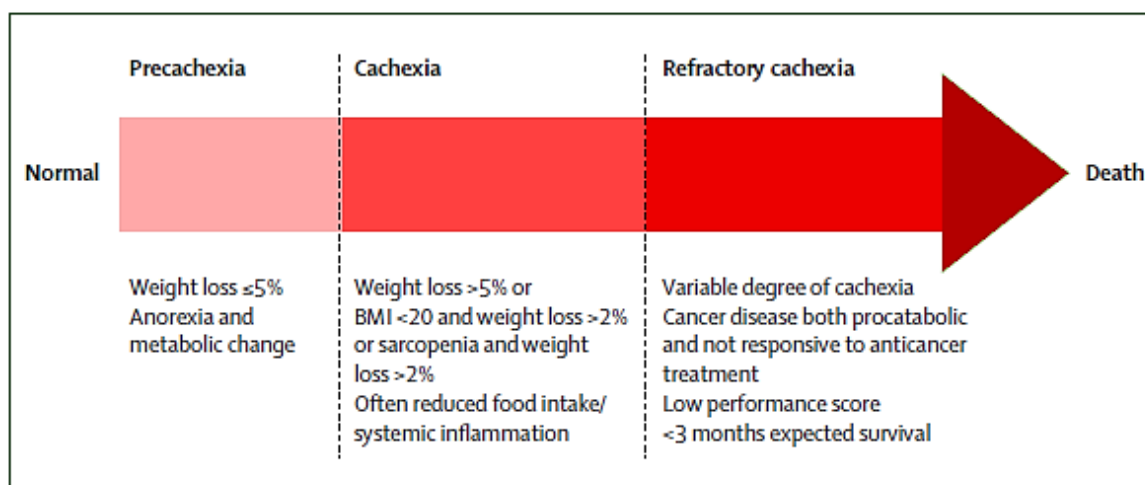
1. Προ-καχεξία (precachexia),
2. Καχεξία (Cachexia) και
3. Ανθεκτική καχεξία (Refractory cachexia).

Στο 1^ο στάδιο της προ-καχεξία πρώιμες κλινικές και μεταβολικές ενδείξεις, όπως η ανορεξία και η μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη προηγούνται της ουσιαστικής απώλειας βάρους, η οποία είναι ≤5%. Μέχρι στιγμής, δεν υπάρχουν ισχυροί βιοχημικοί δείκτες για την αναγνώριση των προ-καχεκτικών ασθενών που ενδέχεται να προχωρήσουν περαιτέρω ή του ρυθμού με τον οποίο θα εξελιχθεί το σύνδρομο. Ο κίνδυνος εξέλιξης του συνδρόμου και μετάβασης στο επόμενο στάδιο ποικίλει και εξαρτάται από παράγοντες όπως ο τύπος και το στάδιο του καρκίνου, η παρουσία συστηματικής φλεγμονής, η διατροφική πρόσληψη και η ανταπόκριση στη νεοπλασματική θεραπεία. Αν και η ανίχνευση των ασθενών στο στάδιο της προ-καχεξίας είναι δύσκολη, ιδιαίτερα σε υπέρβαρους ή

παχύσαρκους ασθενείς, θεωρείται, ότι η πρόωπη παρέμβαση σε αυτό το στάδιο (διατροφική ή/και φαρμακευτική) μπορεί να οδηγήσει σε πρόληψη της εξέλιξης του συνδρόμου από προ-καχεξία σε καχεξία⁸⁸.

Ακολουθεί το 2^ο στάδιο του συνδρόμου -όπου εντάσσονται και ταξινομούνται ως καχεκτικοί- οι ασθενείς που έχουν περισσότερο από 5% απώλεια σταθερού σωματικού βάρους τους τούς τελευταίους 6 μήνες, ή δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) μικρότερο από 20 kg / m² και συνεχιζόμενη απώλεια βάρους άνω του 2%, ή σαρκοπενία και συνεχιζόμενη απώλεια βάρους περισσότερο από 2% (Εικόνα 2), αλλά δεν έχουν εισέλθει στο ανθεκτικό στάδιο²⁰. Η θεραπεία στους ασθενείς αυτούς πρέπει να στοχεύει στην ανάκτηση του σωματικού βάρους και της μυϊκής μάζας ή στην αποτροπή περαιτέρω επιδείνωσης και εγκατάστασης ανθεκτικής καχεξίας (3^ο στάδιο).

Στο 3^ο και τελικό στάδιο της καχεξίας (ανθεκτική καχεξία), η καχεξία μπορεί κλινικά να είναι ανθεκτική ως αποτέλεσμα πολύ προχωρημένου ή επιθετικού καρκίνου, δηλαδή ταχέως προοδευτικού που δεν ανταποκρίνεται στην αντικαρκινική θεραπεία. Αυτό το στάδιο θεωρείται κλινικά μη αναστρέψιμο και σχετίζεται με υψηλό καταβολισμό ή με παρουσία παραγόντων που καθιστούν την οποιαδήποτε θεραπευτική προσέγγιση για τη διαχείριση της απώλειας βάρους αδύνατη ή ακατάλληλη. Επιπρόσθετα, η ανθεκτική καχεξία χαρακτηρίζεται από μειωμένη λειτουργικότητα και προσδόκιμο ζωής μικρότερο από 3 μήνες. Το ρίσκο και οι κίνδυνοι που μπορεί να προκύψουν από την εφαρμογή τεχνητής διατροφικής υποστήριξης ίσως να είναι μεγαλύτεροι από τα πιθανά θετικά οφέλη αυτής στους συγκεκριμένους ασθενείς. Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις επικεντρώνονται συνήθως στην ανακούφιση των συνεπειών και των επιπλοκών της καχεξίας με έλεγχο συμπτωμάτων όπως διέγερση της όρεξης, διαχείριση της ναυτίας ή δυσφορίας που σχετίζεται με τη διατροφή ασθενών²⁰.



Εικόνα 2 : Στάδια Καρκινικής Καχεξίας²⁰.

2.2 Σαρκοπενία

Στους ογκολογικούς ασθενείς η καρκινική καχεξία φαίνεται να συνδέεται με τη σαρκοπενία και τη δυσθρεψία δημιουργώντας το αλληλένδετο πολυπαραγοντικό σύνδρομο καχεξίας – σαρκοπενίας – δυσθρεψίας.

2.2.1 Ορισμός

Η σαρκοπενία έχει ελληνική προέλευση, καθώς αποτελείται από το «σαρξ» (που σημαίνει σάρκα) και το «πενία» (που σημαίνει έλλειψη, ανεπάρκεια) και ορίστηκε για πρώτη φορά από τους Evans et al. το 1993⁸⁹, ως «η σχετιζόμενη με την ηλικία απώλεια σκελετικής μάζας, η οποία οδηγεί σε μειωμένη αντοχή και αερόβια ικανότητα και συνεπώς λειτουργική ικανότητα». Σήμερα συνηθέστερα ορίζεται ως ένα σύνδρομο το οποίο χαρακτηρίζεται από προοδευτική και γενικευμένη απώλεια μυϊκής μάζας και δύναμης, οδηγώντας σε μειωμένη λειτουργικότητα, κακή ποιότητα ζωής και αυξημένη θνησιμότητα⁹⁰.

Το 2010 η European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) δημοσίευσε έναν ορισμό για τη σαρκοπενία που είχε ως στόχο να προωθήσει την πρόοδο στον εντοπισμό και στη φροντίδα των ατόμων με σαρκοπενία. Στις αρχές του 2018, η ομάδα εργασίας συναντήθηκε ξανά (EWGSOP2) για να ενημερώσει τον αρχικό ορισμό, προκειμένου να αντικατοπτρίζει επιστημονικά και κλινικά στοιχεία που έχουν δημιουργηθεί την τελευταία δεκαετία⁹¹.

Στον ορισμό του 2018, το EWGSOP2 χρησιμοποιεί χαμηλή μυϊκή δύναμη ως την κύρια παράμετρο της σαρκοπενίας⁹¹. Η μυϊκή δύναμη είναι σήμερα το πιο αξιόπιστο μέτρο της μυϊκής λειτουργίας (Πίνακας 5). Συγκεκριμένα, η σαρκοπενία είναι πιθανή όταν ανιχνεύεται χαμηλή μυϊκή δύναμη. Η διάγνωση σαρκοπενίας επιβεβαιώνεται από την παρουσία χαμηλής ποσότητας ή ποιότητας μυϊκού ιστού. Όταν ανιχνεύονται χαμηλή μυϊκή δύναμη, χαμηλή ποσότητα / ποιότητα μυϊκού ιστού και χαμηλή φυσική απόδοση, η σαρκοπενία θεωρείται σοβαρή.

Table 1. 2018 operational definition of sarcopenia

Probable sarcopenia is identified by Criterion 1.
Diagnosis is confirmed by additional documentation of Criterion 2.
If Criteria 1, 2 and 3 are all met, sarcopenia is considered severe.

- (1) Low muscle strength
- (2) Low muscle quantity or quality
- (3) Low physical performance

Πίνακας 5: Διαδικασία ορισμού της σαρκοπενίας 2018 ⁹¹.

Σ' αυτή τη δεκαετία ερευνητές, γιατροί και κλινικοί διαιτολόγοι έχουν διερευνήσει πολλές πτυχές της σαρκοπενίας. Ομάδες εμπειρογνομόνων παγκοσμίως έχουν δημοσιεύσει συμπληρωματικούς ορισμούς της σαρκοπενίας ⁹²⁻⁹⁴, και οι ερευνητές έχουν κάνει αξιοσημείωτα βήματα στην κατανόηση των μυών και των ρόλων τους στην υγεία και στις ασθένειες ^{95,96}. Ενδεικτικοί Ορισμοί παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 6).

Definition	Function	Muscle mass
SIG: cachexia-anorexia in chronic wasting disease [3]	Gait speed <0.8 m/s, OR other physical performance test	Low muscle mass (2SD)
EWGSOP [4]	Gait speed <0.8 m/s; grip strength 40 kg males, 30 kg females	Low muscle mass (not defined)
IWGS Sarcopenia Task Force [5]	Gait speed <1.0 m/s, grip strength	Low appendicular lean mass (<7.23 kg/m ² in men, 5.67 in women)
Sarcopenia with limited mobility (SCWD) [6]	6 min walk <400 m, OR gait speed <1.0 m/s	Low appendicular lean mass/height ²
Asian Working Group for Sarcopenia [7]	Gait speed <0.8 m/s; grip strength 26 kg males, 18 kg females	Low appendicular lean mass/height ²
Foundation for the National Institutes of Health [8]	Gait speed <0.8 m/s; grip strength 26 kg males, 16 kg females	Appendicular lean mass/BMI

EWGSOP European Working Group of Sarcopenia in Older Persons, *SCWD* Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders, *IANA* International Association of Nutrition and Aging

Πίνακας 6: Ορισμοί σαρκοπενίας Διεθνών Οργανισμών ⁹⁷.

2.2.2 Επιδημιολογικά Στοιχεία σε Ογκολογικούς Ασθενείς

Η σαρκοπενία εμφανίζεται στους ογκολογικούς ασθενείς σε ποσοστά μεταξύ 20 - 70 % ανάλογα με τον τύπο του καρκίνου και τον ορισμό της σαρκοπενίας που έχει χρησιμοποιηθεί. (καρκίνος παγκρέατος, μεταστατικούς όγκους του παχέως εντέρου) ⁹⁸. Η πλειονότητα των μελετών που περιγράφουν τη σαρκοπενία σε πληθυσμούς ογκολογίας παρομοιάζουν τους ασθενείς αυτούς με υγιείς ηλικιωμένους ηλικίας από τα 70 έως 80 χρονών ⁹⁸.

2.2.3 Συνέπειες σε Ογκολογικούς Ασθενείς

Εάν δεν θεραπευτεί η ακούσια απώλεια βάρους που σχετίζεται με τον όγκο, θα επιδεινωθεί προοδευτικά. Μια τέτοια εξέλιξη είναι ικανή να επηρεάσει αρνητικά τη θεραπευτική πορεία των ασθενών και ιδιαίτερα την επιβίωσή τους ⁹⁸.

Η εμφάνιση σαρκοπενίας πριν την έναρξη συστηματικής θεραπείας έχει συσχετισθεί με δυσμενή αποτελέσματα, όπως μετεγχειρητικές επιπλοκές, εμφάνιση τοξικότητας, μειώσεις δόσεων, μειωμένο διάστημα ελεύθερο υποτροπής της νόσου (PFS) και μειωμένη συνολική επιβίωση (OS) ⁹⁹.

Όσον αφορά την ανθρώπινη υγεία, η σαρκοπενία αυξάνει τον κίνδυνο καταγμάτων ^{100,101}, περιορίζει τις καθημερινές δραστηριότητες ¹⁰², σχετίζεται με καρδιακή ¹⁰³ και αναπνευστική νόσο ¹⁰⁴, οδηγεί σε διαταραχές κινητικότητας ⁹², συμβάλλει στη μείωση της ποιότητας ζωής ¹⁰⁵, στην απώλεια ανεξαρτησίας ή στην ανάγκη για μακροχρόνια περίθαλψη ¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ και στη χειρότερη περίπτωση οδηγεί στον θάνατο ¹⁰⁹.

Η σαρκοπενία αποτελεί πρόκληση για τους επιστήμονες που ασχολούνται μαζί της, γιατί είναι ένα φαινόμενο που μπορεί να συγκαλυφθεί από το υψηλό σωματικό βάρος ή τον υψηλό Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) ⁹⁸. Η αναγνώριση των ασθενών με σαρκοπενία -που είναι υπερβολικά ευάλωτοι και ευαίσθητοι- είναι σημαντική, επειδή σχετίζεται με αυξημένη τοξικότητα στη χημειοθεραπεία ¹¹⁰⁻¹¹⁶.

Επίσης, έχει αναφερθεί ότι η σαρκοπενία είναι ανεξάρτητα προγνωστική της χαμηλότερης επιβίωσης σε παχύσαρκους ασθενείς με συμπαγείς όγκους του πνεύμονα και του γαστρεντερικού σωλήνα ⁹⁸. Ο Prado και οι συνεργάτες του ¹¹⁷ ανέφεραν, ότι οι ασθενείς που πάσχουν από σαρκοπενική παχυσαρκία είχαν μικρότερη επιβίωση. Η μέση επιβίωση μειώθηκε σε σαρκοπενικούς παχύσαρκους ασθενείς σε 11-3 (95% CI 7-4, 15-2) μήνες σε σύγκριση με 21-6 (95% CI 16-9, 26-3) μήνες σε μη σαρκοπενικούς παχύσαρκους ασθενείς (P <0-0001) ¹¹⁷.

Η Martin και οι συνεργάτες της ¹¹⁸ έδειξαν παρόμοια αποτελέσματα. Πρόκειται για μια μελέτη με μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος καρκινοπαθών (n=1473). Το πιο εντυπωσιακό χαρακτηριστικό αυτής

της ανάλυσης είναι η συντομότερη συνολική επιβίωση σε ασθενείς με απώλεια βάρους, σαρκοπενία και χαμηλή μυϊκή πυκνότητα 8-4 μήνες (95% CI 6-5, 10-3) σε σύγκριση με μια συνολική επιβίωση 28-4 μηνών (95% CI 24-2, 32-6, $P < 0.001$) σε άλλους ασθενείς ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος ¹¹⁸.

2.2.4 Ορισμός της Σαρκοπενίας βάσει Διεθνών Διαγνωστικών Κριτηρίων

Η σαρκοπενία πολλές φορές έχει αγνοηθεί στην επικρατούσα κλινική πράξη ¹¹⁹, προφανώς λόγω της πολυπλοκότητας του προσδιορισμού των μεταβλητών που πρέπει να μετρηθούν, του τρόπου μέτρησής τους, ποια κατωφλικά όρια είναι ο καλύτερος οδηγός διάγνωσης και θεραπείας και πώς να αξιολογηθούν καλύτερα τα αποτελέσματα θεραπευτικών παρεμβάσεων ¹²⁰. Για το σκοπό αυτό, το EWGSOP2 στοχεύει να παρέχει σαφή συλλογιστική πορεία για την επιλογή των διαγνωστικών μέτρων και των κατωφλικών ορίων που θα χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη.

2.2.4.1 Ερωτηματολόγιο SARC-F

Το EWGSOP2 συνιστά τη χρήση του ερωτηματολογίου SARC-F ως τρόπο για να εκμαιεύσει πληροφορίες από ασθενείς με συμπτώματα που είναι χαρακτηριστικά της σαρκοπενίας. Το SARC-F μπορεί να χρησιμοποιηθεί εύκολα σε κλινικά περιβάλλοντα. Το SARC-F είναι ένα ερωτηματολόγιο 5 στοιχείων που συμπληρώνεται από τους ασθενείς για την αξιολόγηση του κινδύνου σαρκοπενίας ¹⁰². Οι απαντήσεις βασίζονται στην αντίληψη του ασθενούς για μειωμένη δύναμη, την ικανότητα περπατήματος, την άνοδο από μια καρέκλα, το ανέβασμα σκαλοπατιών και αν είχε κάποια πτώση.

Το SARC-F έχει χαμηλή έως μέτρια ευαισθησία και πολύ υψηλή ειδικότητα για την πρόβλεψη χαμηλής μυϊκής δύναμης ¹²¹. Ως εκ τούτου, το SARC-F ανιχνεύει κυρίως σοβαρές περιπτώσεις ⁹¹. Συνιστάται το SARC-F ως τρόπος εισαγωγής της αξιολόγησης και της θεραπείας της σαρκοπενίας στην κλινική πράξη. Το SARC-F είναι μια οικονομική και βολική μέθοδος για τον έλεγχο κινδύνου σαρκοπενίας. Δεδομένου ότι το ερωτηματολόγιο SARC-F αποτελεί ένα εργαλείο που αξιολογεί την προσωπική εκτίμηση του εκάστοτε ασθενούς, τα αποτελέσματα αντικατοπτρίζουν τις αντιλήψεις για τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν σημασία για τον ασθενή ⁹¹.

2.2.4.2 Χειροδυναμομέτρηση

Η χαμηλή ένδειξη χειροδυναμομέτρησης είναι ένας ισχυρός προγνωστικός παράγοντας για τα δυσμενή αποτελέσματα των ασθενών, όπως η μεγαλύτερη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο, ο αυξημένος βαθμός λειτουργικών περιορισμών, η κακή ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία και στη χειρότερη περίπτωση ο θάνατος ¹²²⁻¹²³. Η ακριβής μέτρηση της χειροδυναμομέτρησης απαιτεί τη χρήση

βαθμονομημένου δυναμόμετρου χειρός υπό καλά καθορισμένες συνθήκες δοκιμής με ερμηνευτικά δεδομένα από κατάλληλους πληθυσμούς αναφοράς ¹²⁴.

Η χειροδυναμομέτρηση εμφανίζει μέτρια συσχέτιση με τη δύναμη σε άλλα μέρη του σώματος, οπότε χρησιμεύει ως μία αξιόπιστη εναλλακτική/συμπληρωματική μέτρηση για πιο περίπλοκες μετρήσεις δύναμης στα χέρια και στα πόδια. Επειδή αποτελεί εύκολη μέθοδο, η χειροδυναμομέτρηση συνιστάται σε κλινικό και νοσοκομειακό περιβάλλον ^{122,123,125-127}.

2.2.4.3 Δοκιμασία καθισμάτων

Η δοκιμασία καθισμάτων μετρά το χρονικό διάστημα που απαιτείται για έναν ασθενή να σηκωθεί 5 φορές από μια καθιστή θέση χωρίς να χρησιμοποιήσει τα χέρια του. Δεδομένου ότι η δοκιμασία καθισμάτων απαιτεί δύναμη και αντοχή, αυτή η δοκιμή είναι ένα κατάλληλο μέτρο δύναμης ⁹¹.

2.2.4.4 Μυϊκή Μάζα

Η μυϊκή μάζα μπορεί να αξιολογηθεί με μια ποικιλία μεθόδων, διορθώνοντας το αποτέλεσμα για το ύψος ή για τον ΔΜΣ ¹²⁸⁻¹³⁰. Η μυϊκή μάζα μπορεί να αναφερθεί ως total body Skeletal Muscle Mass (SMM), ή Appendicular Skeletal Muscle Mass (ASM) ⁹¹.

Μαγνητική Τομογραφία (MRI) – Αξονική Τομογραφία (CT)

Η μαγνητική τομογραφία (MRI) και η αξονική τομογραφία (CT) θεωρούνται χρυσές σταθερές για μη επεμβατική εκτίμηση της μυϊκής μάζας ¹²⁷. Ωστόσο, αυτά τα εργαλεία δεν χρησιμοποιούνται συνήθως στην πρωτοβάθμια φροντίδα, λόγω του υψηλού κόστους του εξοπλισμού, της έλλειψης φορητότητας και της απαίτησης ειδικά εκπαιδευμένου προσωπικού που θα χρησιμοποιήσει τον εξοπλισμό ¹²⁷.

Απορροφησιμετρία ακτίνων X διπλής ενέργειας (DXA)

Η απορροφησιμετρία ακτίνων X διπλής ενέργειας (DXA) είναι ένα ευρύτερα διαθέσιμο εργαλείο για τον μη επεμβατικό προσδιορισμό της μυϊκής μάζας, αλλά διαφορετικές μάρκες οργάνων DXA δεν παρέχουν σταθερά αποτελέσματα ¹³¹⁻¹³³.

Βασικά, η μυϊκή μάζα σχετίζεται με το μέγεθος του σώματος, δηλαδή άτομα με μεγαλύτερο μέγεθος σώματος έχουν συνήθως μεγαλύτερη μυϊκή μάζα. Έτσι, κατά τον ποσοτικό προσδιορισμό της μυϊκής μάζας, το απόλυτο επίπεδο SMM ή ASM μπορεί να ρυθμιστεί για το μέγεθος του σώματος με διαφορετικούς τρόπους, δηλαδή χρησιμοποιώντας το τετράγωνο ύψους (ASM / ύψος²), το βάρος (ASM / βάρος) ή το δείκτη μάζας σώματος (ASM / BMI) ¹³⁴. Υπάρχει μια συνεχιζόμενη συζήτηση σχετικά με

την προτιμώμενη προσαρμογή και εάν η ίδια μέθοδος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για όλους τους πληθυσμούς⁹¹.

Ένα πλεονέκτημα του DXA είναι, ότι μπορεί να παρέχει μια αναπαραξίμη εκτίμηση της ASM σε λίγα λεπτά, όταν χρησιμοποιείται το ίδιο όργανο και τα ίδια κατωφλικά όρια. Ένα μειονέκτημα είναι ότι το DXA δεν είναι ακόμη φορητό για ευρεία χρήση στο κοινωνικό σύνολο. Οι μετρήσεις DXA μπορούν επίσης να επηρεαστούν από την κατάσταση ενυδάτωσης του ασθενούς.

Βιοηλεκτρική εμπέδηση (BIA)

Η βιοηλεκτρική εμπέδηση (BIA)¹²⁵ έχει διερευνηθεί για την εκτίμηση της συνολικής ή της ASM. Ο εξοπλισμός BIA δεν μετρά άμεσα τη μυϊκή μάζα, αλλά αντ' αυτού αντλεί μια εκτίμηση της μυϊκής μάζας βάσει της ηλεκτρικής αγωγιμότητας ολόκληρου του σώματος. Το BIA χρησιμοποιεί μια εξίσωση μετατροπής που βαθμονομείται με μια αναφορά της άπαχης μάζας που μετράται με DXA σε έναν συγκεκριμένο πληθυσμό¹³⁵⁻¹³⁸. Ο εξοπλισμός BIA είναι προσιτός, ευρέως διαθέσιμος και φορητός, ειδικά τα μονοσυχνотικά όργανα.

Επιπλέον, οι μετρήσεις BIA μπορούν επίσης να επηρεαστούν από την κατάσταση ενυδάτωσης του ασθενούς. Λόγω οικονομικής προσιτότητας και φορητότητας, οι προσδιορισμοί της μυϊκής μάζας με βάση το BIA μπορεί να είναι προτιμότεροι από το DXA. Ωστόσο, απαιτείται περισσότερη μελέτη για την επικύρωση των εξισώσεων πρόβλεψης για συγκεκριμένους πληθυσμούς^{138,139}.

Παρόλο που η ανθρωπομετρία μερικές φορές χρησιμοποιείται για να αντικατοπτρίζει τη διατροφική κατάσταση σε ηλικιωμένους, δεν αποτελεί καλό δείκτη της μυϊκής μάζας¹⁴⁰. Η περιφέρεια της γαστροκνημίας έχει αποδειχθεί ότι προβλέπει τη λειτουργική κατάσταση και την επιβίωση σε ηλικιωμένους (κατωφλικό όριο <31 cm)¹⁴¹. Ως εκ τούτου, τα μέτρα περιφέρειας γαστροκνημίας μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως διαγνωστικός δείκτης για ηλικιωμένους σε περιβάλλον, όπου δεν είναι διαθέσιμη κάποια άλλη διαγνωστική μέθοδος μυϊκής μάζας.

Απεικόνιση 3^{ου} οσφυϊκού σπονδύλου με αξονική τομογραφία (L3-CT)

Για ασθενείς με καρκίνο, η CT χρησιμοποιήθηκε για την απεικόνιση όγκων και την ανταπόκρισή τους στη θεραπεία και αυτή η τεχνική έχει επίσης αποδειχθεί, ότι δίνει πρακτικά και ακριβή στοιχεία για τη σύσταση του σώματος. Συγκεκριμένα, οι αξονικές τομογραφίες ενός συγκεκριμένου οσφυϊκού σπονδύλου (L3) συσχετίστηκαν σημαντικά με τη συνολική μυϊκή μάζα⁹¹. Ως αποτέλεσμα, αυτή η απεικονιστική μέθοδος έχει χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση χαμηλής μυϊκής μάζας, ακόμη και σε ασθενείς με φυσιολογικό ή υψηλό βάρος σώματος, και μπορεί επίσης να έχει προγνωστική αξία⁹¹.

Η απεικόνιση L3-CT δεν περιορίζεται σε ασθενείς με καρκίνο. Αυτή η παράμετρος έχει χρησιμοποιηθεί ως δείκτης πρόβλεψης της θνησιμότητας και άλλων αποτελεσμάτων στη μονάδα εντατικής θεραπείας και σε αυτούς τους ασθενείς που πάσχουν από ηπατική νόσο ⁹¹. Ο υπολογισμός της περιοχής της 3^{ης} οσφυϊκής μοίρας (L3) γίνεται επίσης και μέσω μαγνητικής τομογραφίας ⁹¹.

2.2.4.5 Λειτουργική κατάσταση

Η λειτουργική κατάσταση έχει οριστεί ως αντικειμενικά μετρημένη λειτουργία ολόκληρου του σώματος που σχετίζεται με την κίνηση. Πρόκειται για μια πολυδιάστατη έννοια που περιλαμβάνει όχι μόνο τους μύες αλλά και την κεντρική και περιφερειακή νευρική λειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της ισορροπίας ¹⁴². Η λειτουργική κατάσταση μπορεί να μετρηθεί με ποικίλους τρόπους, με την ταχύτητα βάδισης, με το Short Physical Performance Battery (SPPB), και το Timed-Up and Go test (TUG), μεταξύ άλλων δοκιμών. Δεν είναι πάντοτε δυνατό να χρησιμοποιηθούν συγκεκριμένα μέτρα λειτουργικής κατάστασης, όπως όταν η απόδοση των εξετάσεων ενός ασθενούς επηρεάζεται από άνοια, διαταραχή βάδισης ή διαταραχή ισορροπίας.

Τεστ Ταχύτητας Βάδισης – Gait speed

Η ταχύτητα βάδισης θεωρείται ένα γρήγορο, ασφαλές και εξαιρετικά αξιόπιστο τεστ για τη σαρκοπενία και χρησιμοποιείται ευρέως στην πράξη ¹⁴³. Η ταχύτητα βάδισης έχει αποδειχθεί ότι προβλέπει δυσμενείς επιπτώσεις που σχετίζονται με τη σαρκοπενία όπως αναπηρία, μείωση της νοητικής λειτουργίας, αυξημένο αριθμό πτώσεων και θνησιμότητα ¹⁴⁴⁻¹⁴⁷. Ένα τεστ ταχύτητας βάδισης που χρησιμοποιείται συνήθως ονομάζεται τεστ ταχύτητας βάδισης 4 μέτρων, με ταχύτητα που μετράται, είτε χειροκίνητα με χρονόμετρο, είτε με ηλεκτρονική συσκευή για τη μέτρηση του χρόνου βάδισης ^{148,149}. Χάριν ευκολίας, το κατωφλικό όριο $<0,8 \text{ m/s}$ συνιστάται από το EWGSOP2 ως ένδειξη σοβαρής σαρκοπενίας ⁹¹.

Short Physical Performance Battery (SPPB)

Το SPPB είναι ένα σύνθετο τεστ που περιλαμβάνει αξιολόγηση της ταχύτητας βάδισης, δοκιμή ισορροπίας και δοκιμασίας καθισμάτων ¹⁵⁰. Η μέγιστη βαθμολογία είναι 12 πόντοι και η βαθμολογία <8 πόντους δείχνει μειωμένη λειτουργική κατάσταση ^{127,151}.

Timed-Up and Go test (TUG)

Το TUG αξιολογεί επίσης τη λειτουργική κατάσταση. Για το TUG τεστ, τα άτομα καλούνται να σηκωθούν από μια κανονική καρέκλα, να περπατήσουν 3 μέτρα μακριά, να κάνουν στροφή 180°, να περπατήσουν μέχρι πίσω και να καθίσουν ξανά στην καρέκλα ¹⁵².

Τεστ βάδισης 400 μέτρων

Το τεστ βάδισης 400 μέτρων αξιολογεί την αντοχή και την ικανότητα του περπατήματος. Για αυτό το τεστ, οι συμμετέχοντες καλούνται να ολοκληρώσουν 20 γύρους των 20 μέτρων, κάθε γύρο όσο το δυνατόν γρηγορότερα και επιτρέπονται έως και δύο στάσεις ανάπαυσης κατά τη διάρκεια του τεστ ⁹¹. Καθένα από αυτά τα τεστ λειτουργικής κατάστασης (ταχύτητα βάδισης, SPPB, TUG, τεστ βάδισης 400 μέτρων) μπορεί να πραγματοποιηθεί στα περισσότερα κλινικά περιβάλλοντα. Όσον αφορά την ευκολία στη χρήση και την ικανότητα πρόβλεψης των αποτελεσμάτων που σχετίζονται με τη σαρκοπενία, η ταχύτητα βάδισης συνιστάται από το EWGSOP2 για την αξιολόγηση της λειτουργικής κατάστασης ¹⁵³.

Το SPPB προβλέπει επίσης τη σαρκοπενία ¹⁵⁴, αλλά χρησιμοποιείται συχνότερα στην έρευνα παρά στην κλινική πράξη, διότι το διαρκεί τουλάχιστον 10 λεπτά. Ομοίως, το τεστ βάδισης 400 μέτρων παρέχει προγνωστική ικανότητα, αλλά απαιτείται διάδρομος μήκους άνω των 20 μέτρων για τη διεκπεραίωση του τεστ ¹⁵⁵. Το TUG βρέθηκε επίσης να έχει καλή προγνωστική αξία ¹⁵⁶.

2.2.4.6 Πρακτικός αλγόριθμος: σαρκοπενία, ανίχνευση περιπτώσεων, διάγνωση και σοβαρότητα

Εδώ, το EWGSOP2 ενημερώνει τον αλγόριθμό του (Εικόνα 3) για την εύρεση περιπτώσεων σαρκοπενίας, τη διάγνωση και τον προσδιορισμό της σοβαρότητας ⁹¹. Ο λόγος για αυτήν την ενημέρωση είναι λογικός και πρακτικός - για να είναι ο αλγόριθμος σύμφωνος με τον ενημερωμένο ορισμό της σαρκοπενίας για το 2018 και πιο απλός, ώστε να είναι εύκολη η χρήση του σε κλινικό περιβάλλον ⁹¹. Συγκεκριμένα, προτείνεται μια πορεία εύρεσης-αξιολόγησης-επιβεβαίωσης-σοβαρότητας (Find-Assess-Confirm-Severity : F-A-C-S, Εικόνα 3) για χρήση στην κλινική πράξη και σε ερευνητικές μελέτες ⁹¹. Στην κλινική πράξη, το EWGSOP2 συμβουλεύει τη χρήση του ερωτηματολογίου SARC-F για την εύρεση ατόμων με πιθανή σαρκοπενία ⁹¹. Συνιστάται η χρήση χειροδυναμομέτρησης και η δοκιμασία καθισμάτων για τον εντοπισμό χαμηλής μυϊκής δύναμης ⁹¹. Για την αξιολόγηση της μυϊκής μάζας ποσοτικά και ποιοτικά συνιστάται η μέθοδος της DXA, καθώς και η μέθοδος της BIA στο καθημερινό κλινικό περιβάλλον και οι μέθοδοι DXA, MRI ή CT για ερευνητικούς σκοπούς, αλλά και στο κλινικό περιβάλλον σε ασθενείς που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο υγείας που σχετίζεται με αυτές τις παραμέτρους. Επίσης, τα παρακάτω τεστ λειτουργικής κατάστασης (SPPB, TUG και τεστ βάδισης 400 μέτρων) συνιστώνται για την εκτίμηση της σοβαρότητας της σαρκοπενίας ⁹¹. Τέλος το EWGSOP2 επέλεξε να παρέχει συστάσεις για τα κατωφλικά όρια διαφόρων δεικτών της σαρκοπενίας (Πίνακας 7) ⁹¹.

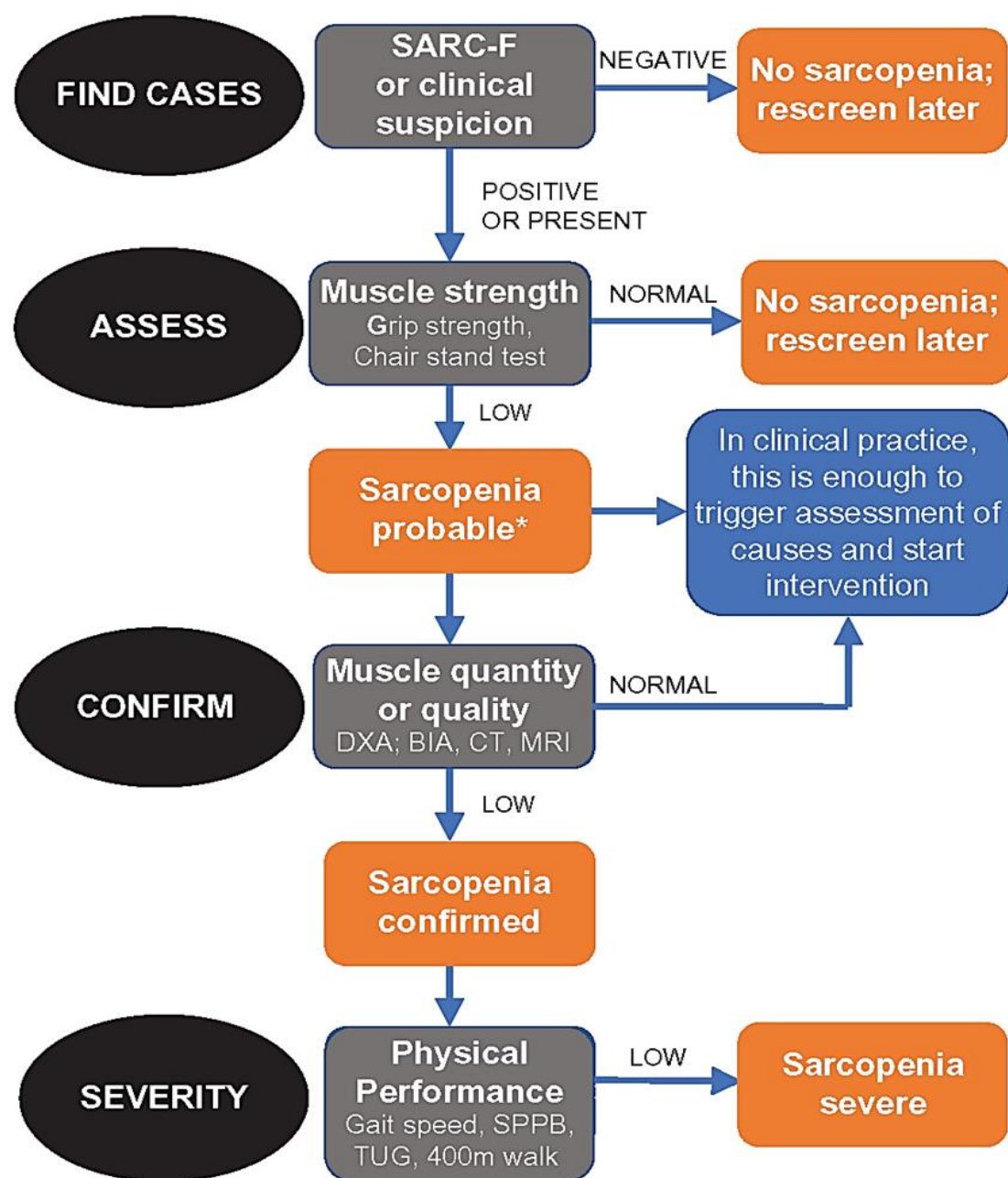


Figure 1. Sarcopenia: EWGSOP2 algorithm for case-finding, making a diagnosis and quantifying severity in practice. The steps of the pathway are represented as Find-Assess-Confirm-Severity or F-A-C-S. *Consider other reasons for low muscle strength (e.g. depression, stroke, balance disorders, peripheral vascular disorders).

Εικόνα 3: Αλγόριθμος Σαρκοπενίας EWGSOP2 ⁹¹.

Table 3. EWGSOP2 sarcopenia cut-off points

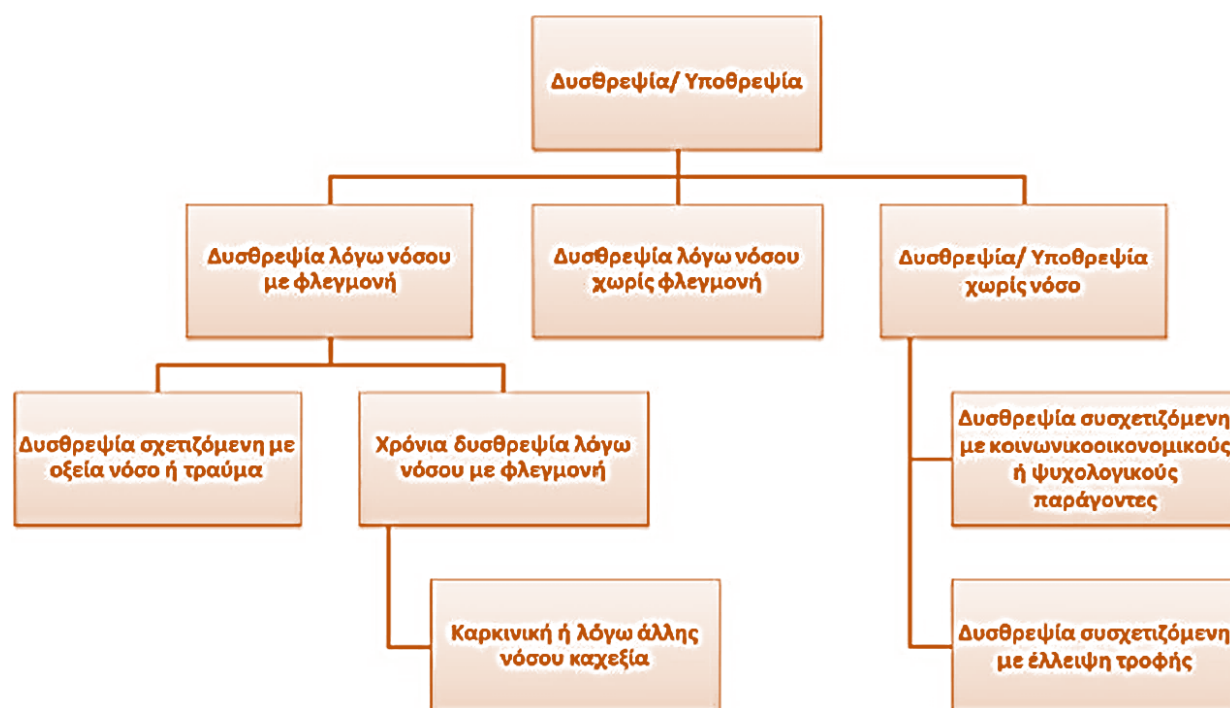
Test	Cut-off points for men	Cut-off points for women	References
EWGSOP2 sarcopenia cut-off points for low strength by chair stand and grip strength			
Grip strength	<27 kg	<16 kg	Dodds (2014) [26]
Chair stand	>15 s for five rises		Cesari (2009) [67]
EWGSOP2 sarcopenia cut-off points for low muscle quantity			
ASM	<20 kg	<15 kg	Studenski (2014) [3]
ASM/height ²	<7.0 kg/m ²	<6.0 kg/m ²	Gould (2014) [125]
EWGSOP2 sarcopenia cut-off points for low performance			
Gait speed	≤0.8 m/s		Cruz-Jentoft (2010) [1] Studenski (2011) [84]
SPPB	≤8 point score		Pavasini (2016) [90] Guralnik (1995) [126]
TUG	≥20 s		Bischoff (2003) [127]
400 m walk test	Non-completion or ≥6 min for completion		Newman (2006) [128]

Πίνακας 7: Τα κατωφλικά όρια των διαφόρων δεικτών της σαρκοπενίας σύμφωνα με το EWGSOP2 ⁹¹.

2.3 Δυσθρεψία

2.3.1 Ορισμός

Ως δυσθρεψία (malnutrition) ορίζεται η κατάσταση που οφείλεται σε υποσιτισμό (είτε λόγω μειωμένης πρόσληψης, είτε και απορρόφησης ενέργειας ή και πρωτεϊνών) και οδηγεί σε διαταραγμένη σύσταση σώματος (μειωμένη άλιπη μάζα σώματος) και κυτταρική μάζα που με τη σειρά τους περιορίζουν τη φυσική και πνευματική λειτουργία και επηρεάζουν την κλινική πρόγνωση. Υπάρχει περίπτωση να είναι αποτέλεσμα ανεπαρκούς σίτισης, κάποιου νοσήματος ή προχωρημένης ηλικίας. Αν η δυσθρεψία είναι συνέπεια κάποιου νοσήματος, μπορεί να υπάρχει υποκείμενη φλεγμονή ή όχι. Η παρουσία φλεγμονώδους κατάστασης μπορεί να είναι χρόνια, όπου τίθεται η διάγνωση καχεξίας (cachexia), ή οξεία λόγω οξείας νόσου ή τραύματος. Η παραπάνω διάκριση των δυσθρεπτικών συνδρόμων σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Εταιρία Κλινικής Διατροφής και Μεταβολισμού (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism - ESPEN) παρουσιάζεται παραστατικά και στην Εικόνα 4, όπου φαίνεται χαρακτηριστικά και η ταύτιση του όρου δυσθρεψία με την υποθρεψία (undernutrition)¹⁵⁷.



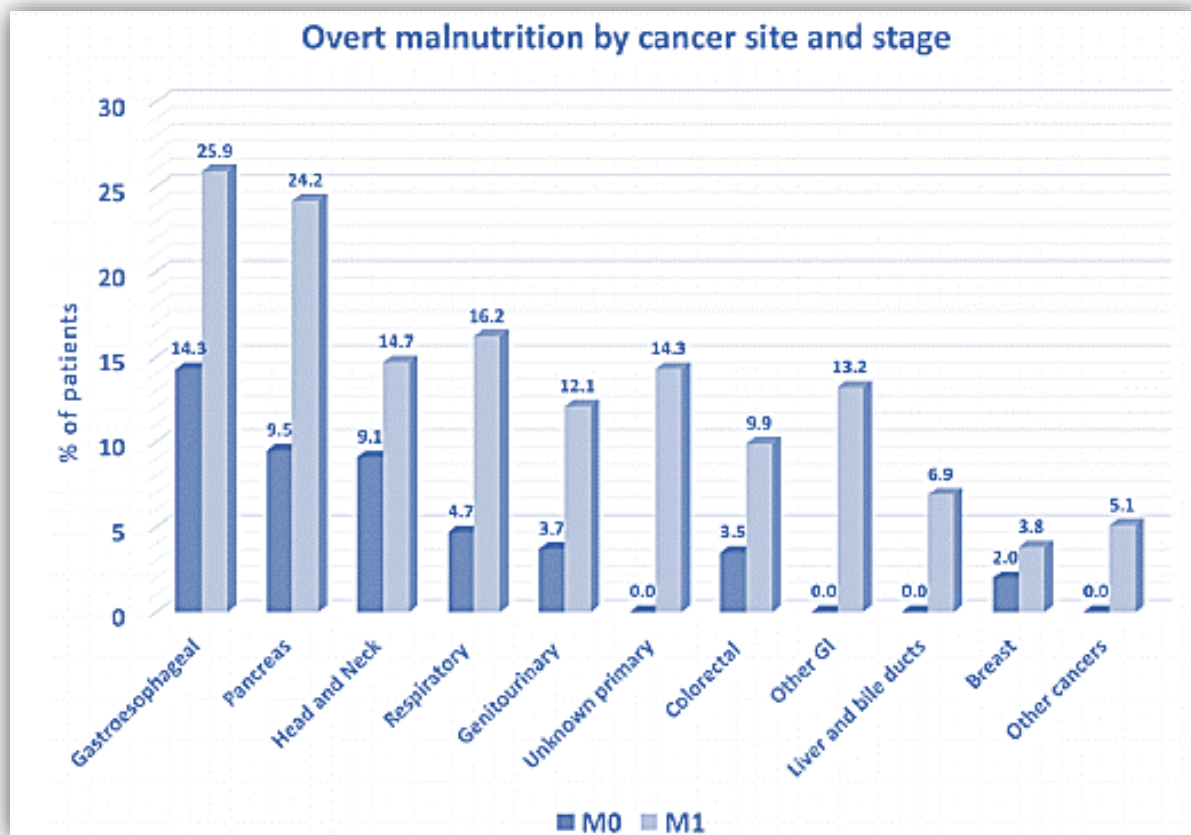
Εικόνα 4: Κατηγορίες δυσθρεψίας σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση της ESPEN¹⁵⁷.

2.3.2 Επιδημιολογικά Στοιχεία σε Ογκολογικούς Ασθενείς

Ο υψηλός επιπολασμός της δυσθρεψίας που σχετίζεται με τον καρκίνο και οι αρνητικές συνέπειές της δεν λαμβάνονται πολύ σοβαρά υπ' όψιν στις περισσότερες ογκολογικές μονάδες.

Μελέτες από τη Γερμανία ¹⁵⁸, τη Γαλλία ¹⁵⁹⁻¹⁶¹, την Ισπανία ¹⁶² και τη Βραζιλία ¹⁶³ ανέφεραν ότι ο επιπολασμός της δυσθρεψίας κυμαινόταν από 25% έως πάνω από 70% με βάση τις διατροφικές αξιολογήσεις. Πράγματι, τα άτομα με καρκίνο είναι από τα πιο υποσιτισμένα από όλες τις ομάδες ασθενών ¹⁶⁴. Η δυσθρεψία σε ασθενείς με καρκίνο φαίνεται να είναι ιδιαίτερα εμφανής, όταν χρησιμοποιείται ακριβής μέτρηση της σύστασης του σώματος για την ανίχνευση της (π.χ. CT). Σε τέτοιες μελέτες, το 50% έως 80% των ασθενών είχαν χαμηλή άλιπη μάζα σώματος, που συσχετίζεται με τη δυσθρεψία ¹⁶⁴.

Δυστυχώς, συχνά γιατροί και κλινικοί διαιτολόγοι υποεκτιμούν τον κίνδυνο δυσθρεψίας σε ασθενείς με καρκίνο ¹⁵⁹, όπως και πολλοί ασθενείς και οι φροντιστές τους ¹⁶⁵. Ακόμα και όταν αναγνωρίζεται ο κίνδυνος δυσθρεψίας, δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί επαρκώς. Νοσοκομειακές μελέτες στην Ευρώπη έδειξαν, ότι μόνο 1 στους 3 ασθενείς με καρκίνο που διατρέχουν κίνδυνο δυσθρεψίας λάμβαναν πράγματι διατροφική υποστήριξη ^{160,162}.



Prevalence of overt malnutrition by cancer site (% of patients with specified tumor type), with malnutrition defined as MNA score <17 (N=1925). M0 = stage I-III, M1 = stage IV. $P<0.001$ among cancer site groups.

Πίνακας 8: Εμφανής Δυσθρεψία ανάλογα με την εστία και το στάδιο του καρκίνου ¹⁶⁶.

2.3.3 Συνέπειες σε ογκολογικούς ασθενείς

Η δυσθρεψία σε καρκινικούς ασθενείς εμφανίζεται, όταν μειώνεται η ενεργειακή και πρωτεϊνική τους πρόσληψη σύμφωνα με αυτή που χρειάζεται το σώμα τους για να ανταποκριθεί στις διάφορες βιολογικές λειτουργίες του. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ακούσια απώλεια βάρους, μείωση του σωματικού λίπους και της μυϊκής μάζας. Σε σύγκριση με τον υπόλοιπο πληθυσμό, τα άτομα με καρκίνο διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο υποσιτισμού. Είναι σημαντικό να εντοπισθεί νωρίς και να αντιμετωπισθεί κατάλληλα η δυσθρεψία, καθώς μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο το σώμα ανταποκρίνεται στη θεραπεία του καρκίνου και στην ανάρρωση ¹⁶⁷.

Πολλοί παράγοντες μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο υποσιτισμού στον καρκίνο, όπως ο ίδιος ο καρκίνος και το μέρος του σώματος που εμπλέκεται. Εάν ο καρκίνος περιλαμβάνει το κεφάλι και τον λαιμό ή γαστρεντερικές περιοχές (συμπεριλαμβανομένου του στομάχου και του εντέρου) μπορεί να είναι πιο δύσκολη η κατάποση και η απορρόφηση των τροφίμων. Επίσης, οι αντινεοπλασματικές θεραπείες όπως η χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία και η χειρουργική επέμβαση μπορούν να αυξήσουν τις ανάγκες σε ενέργεια και πρωτεΐνες, ενώ οι παρενέργειες αυτών μπορεί να δυσκολέψουν την κατανάλωση φαγητού. Σημαντικό ρόλο παίζει και η συναισθηματική κατάσταση του ασθενούς, ανάλογα με το πόσο αγχωμένος είναι λόγω της ασθένειας ή πόσο επηρεασμένος εξαιτίας του νοσοκομειακού περιβάλλοντος. Τέλος, η κόπωση και η απώλεια ενέργειας μπορούν να μεταβάλλουν τη διατροφική του πρόσληψη ¹⁶⁷.

Η δυσθρεψία μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη ανταπόκριση στις θεραπείες του καρκίνου, αυξημένες παρενέργειες και πιθανώς μειωμένη επιβίωση. Μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο μόλυνσης και να παρατείνει τη διάρκεια της νοσηλείας. Η δυσθρεψία μπορεί επίσης να μειώσει τη δύναμη και την ποιότητα ζωής. Ακόμα κι αν είναι υπέρβαροι κάποιοι καρκινικοί ασθενείς, η απώλεια βάρους κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της ανάρρωσης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υποσιτισμού. Η σωστή και επαρκής πρόσληψη τροφής είναι επομένως πολύ σημαντική για την υγεία πριν, κατά τη διάρκεια και μετά από τις αντινεοπλασματικές θεραπείες ¹⁶⁷.

2.3.4 Ορισμός Δυσθρεψίας βάσει Διεθνών Διαγνωστικών Κριτηρίων

Η δυσθρεψία όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα, παρατηρείται συχνά σε καρκινοπαθείς και μπορεί να είναι η πρώτη ένδειξη της παρουσίας της νόσου. Επιπλέον, οι απαιτήσεις μακρο-θρεπτικών και μικρο-θρεπτικών ουσιών μπορεί να αυξηθούν στον καρκίνο¹⁶⁸. Οι παρενέργειες των θεραπειών του καρκίνου μπορούν να προκαλέσουν απώλεια βάρους και να οδηγήσουν σε δυσθρεψία. Ωστόσο, ο μηχανισμός είναι διαφορετικός από αυτόν της καχεξίας¹⁶⁹.

Όλοι οι υποσιτισμένοι ασθενείς δεν είναι καχεκτικοί, αλλά όλοι οι ασθενείς με καχεξία υποσιτίζονται⁸⁸. Η δυσθρεψία είναι αναστρέψιμη, όταν παρέχεται επαρκής διατροφή. Ωστόσο, όπως ήδη έχει αναφερθεί η καχεξία δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί με αυτήν την προσέγγιση. Η δυσθρεψία, ίσως προκαλείται από μειωμένη πρόσληψη ή απορρόφηση θρεπτικών ουσιών, αλλά υπάρχει αυξανόμενη εκτίμηση, ότι μπορεί επίσης να προκληθεί από φλεγμονώδεις ή άλλους μηχανισμούς που σχετίζονται με ασθένειες¹⁷⁰.

Η δυσθρεψία που σχετίζεται με ασθένειες ή τραυματισμούς αποτελείται πάντοτε από έναν συνδυασμό μειωμένης πρόσληψης τροφής ή απορρόφησης και ποικίλους βαθμούς οξείας ή χρόνιας φλεγμονής, που οδηγεί σε αλλοίωση της σύστασης του σώματος και μειωμένη βιολογική λειτουργία¹⁷¹⁻¹⁷³.

Η φλεγμονή συμβάλλει στον υποσιτισμό μέσω της σχετικής ανορεξίας και της μειωμένης πρόσληψης τροφής, καθώς και του μεταβολισμού με την αύξηση της ενεργειακής δαπάνης ηρεμίας και τον αυξημένο καταβολισμό των μυών. Η τροποποιημένη σύσταση του σώματος εκδηλώνεται ως μείωση σε οποιοδήποτε δείκτη μυϊκής μάζας. Έτσι, η δυσθρεψία σχετίζεται με δυσμενείς λειτουργικές και κλινικές εκβάσεις¹⁷⁰.

Αν και η δυσθρεψία αποτελεί παγκόσμια ανησυχία που σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα, θνησιμότητα και κόστος, υπήρξε μια θεμελιώδης έλλειψη συναίνεσης σχετικά με τα διαγνωστικά κριτήρια για εφαρμογή σε κλινικά περιβάλλοντα. Καμία μεμονωμένη προσέγγιση δεν έχει εξασφαλίσει ευρεία παγκόσμια αποδοχή^{20,63,171,174-176}.

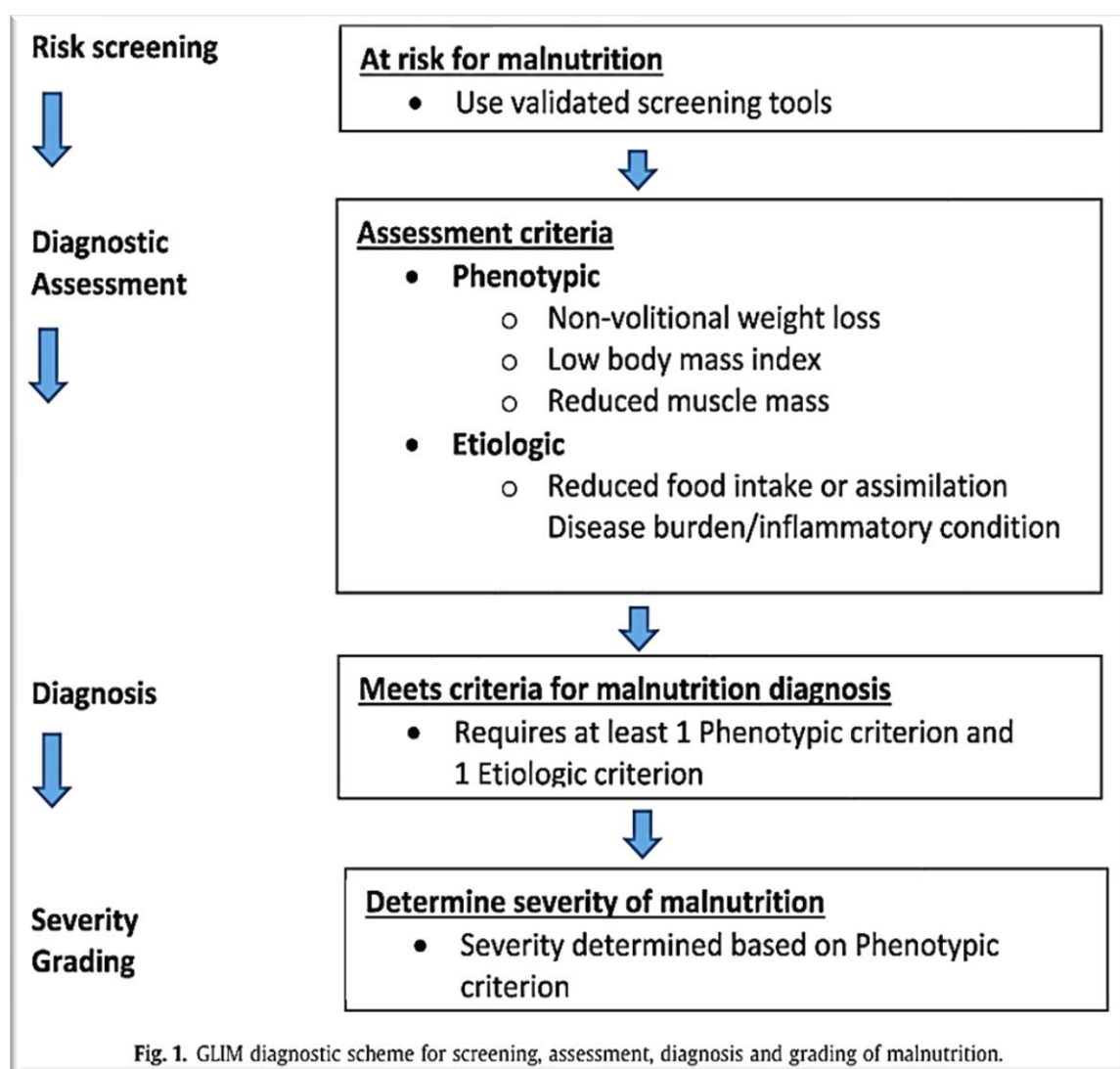
2.3.4.1 Κριτήρια GLIM – Προτεινόμενος Αλγόριθμος

Προκειμένου να ανταποκριθεί στις ανάγκες της κλινικής διατροφής και των ιατρικών κοινοτήτων, συστήθηκε τον Ιανουάριο του 2016 το Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM), του οποίου στόχος είναι η υιοθέτηση κοινώς και παγκοσμίως αποδεκτών κριτηρίων για την ανίχνευση δυσθρεψίας σε ενήλικες ασθενείς σε κλινικό περιβάλλον.

Επιδιώκουν επίσης να διευκρινίσουν τις επικαλύψεις με σχετικές ταξινομήσεις ασθενειών, συμπεριλαμβανομένης της καχεξίας¹⁷⁰.

Όσον αφορά την προσέγγιση των κριτηρίων GLIM, προτείνεται ένας αλγόριθμος αποτελούμενος από 4 βήματα (Εικόνα 5).

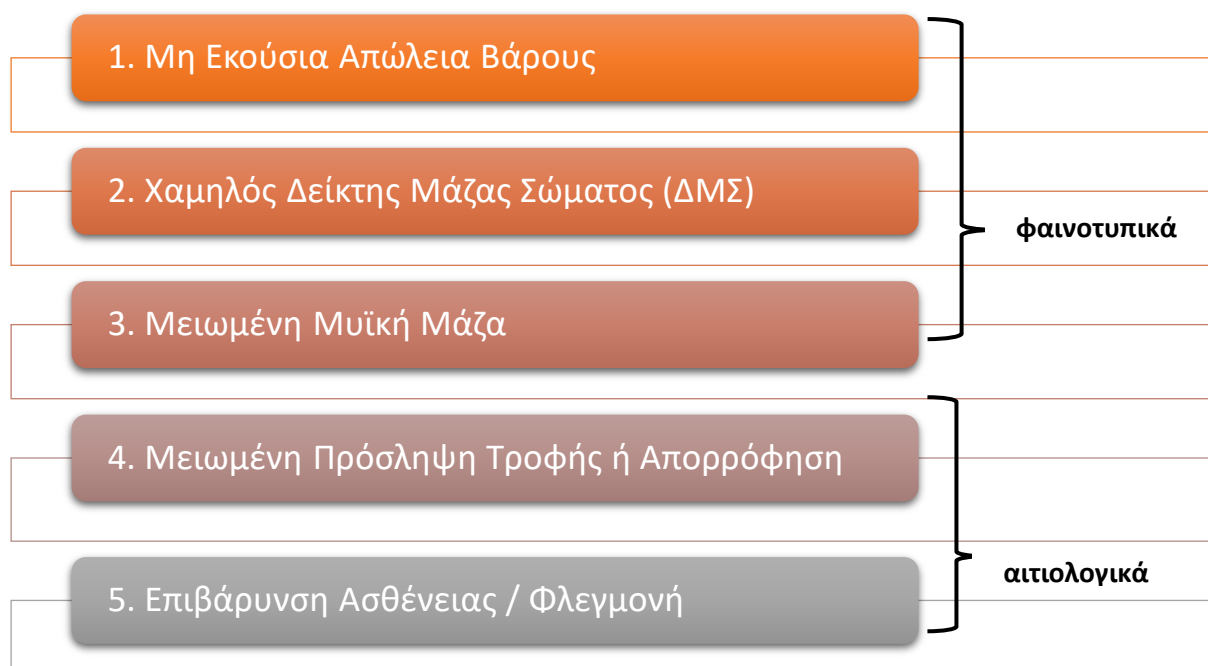
Το 1^ο βήμα περιλαμβάνει μια αναγνωριστική εξέταση με τη χρήση οποιουδήποτε επικυρωμένου εργαλείου ανίχνευσης διατροφικού κινδύνου. Στο 2^ο βήμα πραγματοποιείται μια αξιολόγηση της διάγνωσης της δυσθρεψίας. Στο επόμενο βήμα (3^ο) γίνεται η επιβεβαίωση της διάγνωσης, μέσω των φαινοτυπικών και αιτιολογικών κριτηρίων και στο 4^ο και τελευταίο βήμα καθορίζεται η σοβαρότητα της δυσθρεψίας.



Εικόνα 5: Διαγνωστικό σχήμα GLIM για έλεγχο, αξιολόγηση, διάγνωση και ταξινόμηση της δυσθρεψίας¹⁷⁰.

Αναλυτικότερα το βασικό 1^ο βήμα στην αξιολόγηση της διατροφικής κατάστασης ενός ασθενούς είναι ο έλεγχος κινδύνου δυσθρεψίας, για τον εντοπισμό της κατάστασης "σε κίνδυνο" με τη χρήση οποιουδήποτε επικυρωμένου εργαλείου ανίχνευσης διατροφικού κινδύνου¹⁷⁷⁻¹⁷⁹.

Ακολουθεί το 2^ο βήμα για την αξιολόγηση της διάγνωσης δυσθρεψίας με γνώμονα τα 5 κορυφαία ταξινομημένα κριτήρια που επιλέχθηκαν από τη συντριπτική πλειοψηφία των συμμετεχόντων στο GLIM και είναι τα εξής:



1. Μη Εκούσια Απώλεια Βάρους

Οι συμμετέχοντες στο GLIM θεώρησαν, ότι είναι ιδιαίτερα σημαντικό να αναγνωριστεί ο ρυθμός απώλειας βάρους σε αρχικό στάδιο της νόσου ή του τραυματισμού και να τονιστεί ότι πολλοί ασθενείς έχουν σημαντική απώλεια βάρους πριν από την παρουσία τους στην υγειονομική περίθαλψη.

2. Χαμηλός Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ)

Σχετικά με τη χρήση χαμηλού ΔΜΣ ως φαινοτυπικού κριτηρίου για της δυσθρεψίας, οι απόψεις των συμμετεχόντων στο GLIM διίστανται. Εκπρόσωποι GLIM της Βόρειας Αμερικής ανέφεραν, ότι ο χαμηλός ΔΜΣ σπάνια χρησιμοποιείται ως δείκτης κλινικού υποσιτισμού σε αυτές τις περιοχές κι αυτό γιατί στον τρέχοντα αμερικανικό πληθυσμό οι άνθρωποι είναι συχνά υπέρβαροι ή παχύσαρκοι. Δεδομένου ότι άλλες περιοχές του κόσμου κάνουν χρήση του ΔΜΣ

ως κριτήριο για την αναγνώριση του υποσιτισμού, συνυπολογίζεται τελικά στα κριτήρια GLIM. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την εξασφάλιση συναφών δεδομένων αναφοράς ΔΜΣ για ασιατικούς πληθυσμούς σε κλινικές συνθήκες.

3. Μειωμένη Μυϊκή Μάζα

Η μειωμένη μυϊκή μάζα αποτελεί ένα ισχυρό φαινοτυπικό κριτήριο των GLIM. Ωστόσο, δεν υπάρχει συναίνεση σχετικά με τον καλύτερο τρόπο μέτρησης και ορισμού της μειωμένης μυϊκής μάζας, ιδιαίτερα σε κλινικές συνθήκες. Ως εκ τούτου, τα GLIM συνιστούν μέτρηση με απορροφησιομετρία ακτίνων Χ διπλής ενέργειας ή άλλες επικυρωμένες μεθόδους ανάλυσης σύστασης σώματος, όπως βιοηλεκτρική εμπέδηση, αξονική τομογραφία ή μαγνητική τομογραφία¹⁷⁰. Συνήθως αυτές οι μέθοδοι δεν είναι διαθέσιμες, λόγω του υψηλού κόστους. Ως εναλλακτικές μέθοδοι χρησιμοποιούνται η περιφέρεια του βραχίονα ή της γαστροκνημίας.

Όσον αφορά τα κατωφλικά όρια για τα επίπεδα της μυϊκής μάζας τα GLIM αναφέρονται σε συστάσεις της European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)¹⁵¹, της πρωτοβουλίας The Foundation of National Institute of Health (FNIH)⁹³, και της Asian Working Group on Sarcopenia (AWGS)¹⁸⁰ (Πίνακας 9).

Table 2

Examples of recommended thresholds for reduced muscle mass.

	Males	Females
Appendicular Skeletal Muscle Index (ASMI, kg/m ²) [15]	<7.26	<5.25
ASMI, kg/m ² [24] ^a	<7	<6
ASMI, kg/m ² [17] ^b		
DXA	<7	<5.4
BIA	<7	<5.7
Fat free mass index (FFMI, kg/m ²) [8]	<17	<15
Appendicular lean mass (ALM, kg) [25]	<21.4	<14.1
Appendicular lean mass adjusted for BMI = ALM/BMI [26]	<0.725	<0.591

DXA = dual energy x-ray absorptiometry, BIA = bioelectrical impedance analysis.
BMI = body mass index.

^a Recommendations from European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2); personal communication Alfonso Cruz-Jentoft.

^b Recommendations from Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS) for Asians.

Πίνακας 9: Κατωφλικά όρια για τα επίπεδα μυϊκής μάζας από Διεθνείς Οργανισμούς¹⁷⁰.

Τα πρότυπα αναφοράς για τη μυϊκή μάζα μπορεί να απαιτούν προσαρμογή για τη φυλή και το φύλο. Ανεξάρτητα από την αιτιολογία, η σημαντική απώλεια μυϊκής μάζας συνοδεύεται γενικά από μειωμένη μυϊκή λειτουργία. Σε καταστάσεις όπου η μυϊκή μάζα δεν μπορεί να εκτιμηθεί

εύκολα, τότε η μυϊκή δύναμη, π.χ. χειροδυναμομέτρηση, είναι ένας κατάλληλος και αντιπροσωπευτικός δείκτης.

4. Μειωμένη Πρόσληψη Τροφής ή Απορρόφηση

Η μειωμένη πρόσληψη τροφής είναι ένα καθιερωμένο αιτιολογικό κριτήριο για τον υποσιτισμό που έχει μεγάλη εγκυρότητα. Μπορεί να έχει πολλαπλές αιτίες όπως κακή στοματική υγεία, παρενέργειες φαρμάκων, κατάθλιψη, δυσφαγία, γαστρεντερικές ενοχλήσεις, ανορεξία και ανεπαρκή διατροφική υποστήριξη. Η μειωμένη απορρόφηση τροφής / θρεπτικών ουσιών σχετίζεται με δυσαπορροφητικές διαταραχές, όπως σύνδρομο βραχέος εντέρου, παγκρεατική ανεπάρκεια και μετά από βαριατρική χειρουργική επέμβαση. Συνδέεται επίσης με διαταραχές, όπως οισοφαγική στένωση, γαστροπάρεση και εντερική ψευδοαπόφραξη, καθώς και με γαστρεντερικά συμπτώματα, όπως δυσφαγία, ναυτία, έμετο, διάρροια, δυσκοιλιότητα και κοιλιακό άλγος.

5. Επιβάρυνση Ασθένειας ή Φλεγμονή

Η κλινική διάγνωση παρέχει μια απλή προσέγγιση για την αναγνώριση σοβαρής, χρόνιας ή συχνά επαναλαμβανόμενης φλεγμονής^{171,172,181}. Παραδειγματικά, σημαντικές λοιμώξεις, εγκαύματα και τραύματα σχετίζονται με οξεία φλεγμονή σοβαρού βαθμού. Ο πυρετός, το αρνητικό ισοζύγιο αζώτου καθώς και ο αυξημένος ενεργειακός ρυθμός ηρεμίας επηρεάζονται από τη συστηματική φλεγμονώδη απάντηση του οργανισμού. Οι περισσότερες χρόνιες ασθένειες οργάνων, όπως και ο καρκίνος, σχετίζονται με χρόνια ή υποτροπιάζουσα φλεγμονή ήπιου έως μέτριου βαθμού. Δείκτες φλεγμονής αποτελούν η C- αντιδρώσα πρωτεΐνη ορού (CRP), η αλβουμίνη ή η προ-αλβουμίνη.

Στο 3ο βήμα του αλγόριθμου των GLIM πραγματοποιείται η διάγνωση του υποσιτισμού για την οποία θα πρέπει να υπάρχει τουλάχιστον ένα φαινοτυπικό κριτήριο και ένα αιτιολογικό κριτήριο. Τα κορυφαία πέντε ταξινομημένα κριτήρια GLIM περιλαμβάνουν τρία φαινοτυπικά κριτήρια (μη εκούσια απώλεια βάρους, χαμηλός δείκτης μάζας σώματος, και μειωμένη μυϊκή μάζα) και δύο αιτιολογικά κριτήρια (μειωμένη πρόσληψη τροφής ή απορρόφηση και φλεγμονή ή επιβάρυνση της νόσου) (Πίνακας 10).

Table 3

Phenotypic and etiologic criteria for the diagnosis of malnutrition.

Phenotypic Criteria ^g			Etiologic Criteria ^g	
Weight loss (%)	Low body mass index (kg/m ²)	Reduced muscle mass ^a	Reduced food intake or assimilation ^{b,c}	Inflammation ^{d-f}
>5% within past 6 months, or >10% beyond 6 months	<20 if < 70 years, or <22 if >70 years Asia: <18.5 if < 70 years, or <20 if >70 years	Reduced by validated body composition measuring techniques ^a	≤50% of ER > 1 week, or any reduction for >2 weeks, or any chronic GI condition that adversely impacts food assimilation or absorption ^{b,c}	Acute disease/injury ^{d,f} or chronic disease-related ^{e,f}

Πίνακας 10: Φαινοτυπικά και Αιτιολογικά Κριτήρια για τη διάγνωση της δυσθρεψίας (GI = gastrointestinal, ER = energy requirements) ¹⁷⁰.

Table 4

Thresholds for severity grading of malnutrition into Stage 1 (Moderate) and Stage 2 (Severe) malnutrition.

	Phenotypic Criteria ^a		
	Weight loss (%)	Low body mass index (kg/m ²) ^b	Reduced muscle mass ^c
Stage 1/Moderate Malnutrition (Requires 1 phenotypic criterion that meets this grade)	5–10% within the past 6 mo, or 10–20% beyond 6 mo	<20 if < 70 yr, <22 if ≥ 70 yr	Mild to moderate deficit (per validated assessment methods – see below)
Stage 2/Severe Malnutrition (Requires 1 phenotypic criterion that meets this grade)	>10% within the past 6 mo, or >20% beyond 6 mo	<18.5 if < 70 yr, <20 if ≥ 70 yr	Severe deficit (per validated assessment methods – see below)

Πίνακας 11: Ταξινόμηση της σοβαρότητας της δυσθρεψίας σε 2 στάδια ¹⁷⁰.

Καταληκτικά στο 4^ο βήμα ταξινομείται σε 2 στάδια η σοβαρότητα της δυσθρεψίας (Πίνακας 11) :

-  Στάδιο 1 (μέτρια)
-  Στάδιο 2 (σοβαρή)

Είναι κλινικά χρήσιμο να κατηγοριοποιηθεί η σοβαρότητα της δυσθρεψίας ανάλογα με τον βαθμό εκτροπής από τα καθορισμένα κατώτατα όρια. Όμως, ενώ προτείνονται μόνο τα φαινοτυπικά κριτήρια για τη βαθμολογία της σοβαρότητας, η συμπερίληψη των αιτιολογικών κριτηρίων για τη διάγνωση υποσιτισμού θεωρείται προτεραιότητα για την καθοδήγηση της κατάλληλης παρέμβασης και των αναμενόμενων αποτελεσμάτων.

Κεφάλαιο 3 - Ειδικό Μέρος

3.1 Μεθοδολογία

3.1.1 Συμμετέχοντες (κριτήρια ένταξης)

Στην παρούσα μελέτη έχουν ενταχθεί όλοι οι ασθενείς άνω των 18 ετών, ανεξαρτήτου πρωτοπαθούς εστίας οι οποίοι και εκτιμήθηκαν για έναρξη ακτινοθεραπείας ή/και συστηματικής θεραπείας στο Ογκολογικό Τμήμα της Γενικής Κλινικής του Ομίλου Υγείας «Ε. Πατισίδη», στην πόλη της Λάρισας.

3.1.2 Κριτήρια αποκλεισμού

Ασθενείς με ιστορικό πρόσφατης (εντός μηνός) νοσηλείας για οποιονδήποτε λόγο, μείζονος χειρουργικής επέμβασης τους τελευταίους 6 μήνες, καθώς και ασθενείς με αιματολογικούς καρκίνους εξαιρέθηκαν από τη μελέτη.

Οι ασθενείς, αφού ενημερώθηκαν λεπτομερώς για τους σκοπούς και τη μεθοδολογία της μελέτης με σχετικό φυλλάδιο, κλήθηκαν να παρέχουν την ενυπόγραφη συγκατάθεσή τους για τη συμμετοχή τους στη μελέτη, στην οποία θα τηρηθεί η ανωνυμία των συμμετεχόντων και το απόρρητο των αποτελεσμάτων.

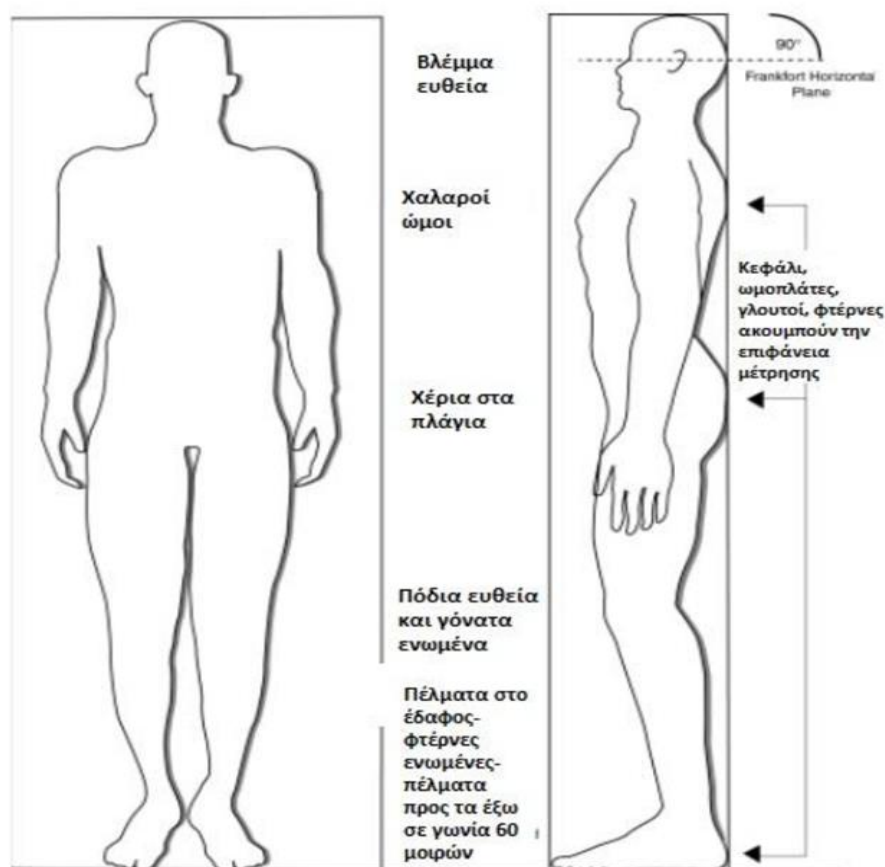
Η παρούσα μελέτη έχει λάβει την έγκριση της επιτροπής Ηθικής και Δεοντολογίας της έρευνας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

3.1.3 Βασική (baseline) καταγραφή

Τα δεδομένα που καταγράφηκαν πριν την έναρξη της αντινεοπλασματικής θεραπείας είναι τα παρακάτω:

- ✚ **Βασικά δημογραφικά στοιχεία:** φύλο, ηλικία, τόπος διαμονής, ιστορικό καπνίσματος, οικογενειακή κατάσταση.
- ✚ **Ανθρωπομετρία:** Το σωματικό βάρος μετρήθηκε σε κιλά (kg) με ακρίβεια ενός δεκαδικού ψηφίου με ηλεκτρονικό ζυγό – λιπομετρητή ζυγό TANITA BC-418. Ο κάθε εθελοντής αφαίρεσε παπούτσια, βαριά ενδύματα (παλτό, ζακέτα, πουλόβερ κ.α.) και αντικείμενα που μπορεί να προσθέτουν βάρος και αφαιρέθηκε ένα κιλό για το βάρος των ρούχων των ασθενών.

Στη συνέχεια, ζητήθηκε από τον εθελοντή να σταθεί σωστά επάνω στον ζυγό – λιπομετρητή, με τα πόδια ελαφρώς ανοιχτά και να παραμείνει ακίνητος μέχρι να ολοκληρωθεί η μέτρηση ¹⁸². Επίσης καταγράφηκε το αυτοδηλούμενου ιστορικό απώλειας σωματικού βάρους (%) κατά τους προηγούμενους 3 και 6 μήνες. **Το ύψος** μετρήθηκε σε εκατοστά (cm) με ακρίβεια 1 δεκαδικού (0,1cm) σε σταθερό αναστημόμετρο τύπου Seca 222. Η διαδικασία εξελισσόταν ως εξής: ο κάθε εθελοντής αφαιρούσε παπούτσια και παρέμενε με ελαφρύ ρουχισμό. Ζητούνταν από τον εθελοντή να σταθεί με την πλάτη στην σταθερή κολώνα και τα πόδια ελαφρώς ανοιχτά, με τις φτέρνες ενωμένες και ακουμπώντας στο κέντρο της βάσης του ζυγού. Οι ώμοι και τα χέρια έπρεπε να είναι χαλαρά και σε ευθεία. Το πίσω μέρος του κεφαλιού του εθελοντή, οι ωμοπλάτες, οι γλουτοί, οι γάμπες και οι φτέρνες έπρεπε να ακουμπούν την κάθετη κολώνα του αναστημόμετρου. Τα πόδια έπρεπε να μην λυγίζουν. Ο εθελοντής έπρεπε να κοιτάει ευθεία μπροστά, σύμφωνα με την Εικόνα 6 ¹⁸³.



Εικόνα 6: Στάση σώματος εθελοντή για μέτρηση ύψους ¹⁸³.

Ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) εκτιμήθηκε με βάση την εξίσωση Quetelet [$\Delta\text{ΜΣ} (\text{kg}/\text{m}^2) = \text{βάρος} (\text{kg}) / \text{ύψος} (\text{m})$] ¹⁸⁴. Ο ΔΜΣ κατηγοριοποιήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization-WHO) ¹⁸⁵. Οι κατηγορίες είναι:

- λιποβαρείς ($\Delta\text{ΜΣ} < 18,5 \text{ kg/m}^2$),
- φυσιολογικού βάρους ($\Delta\text{ΜΣ} 18.5 - 24.9 \text{ kg/m}^2$),
- υπέρβαροι ($\Delta\text{ΜΣ} > 25 \text{ kg/m}^2$ και $< 30 \text{ kg/m}^2$) και
- παχύσαρκοι ($\Delta\text{ΜΣ} > 30 \text{ kg/m}^2$).

✚ **Αξιολόγηση Λειτουργικής Κατάστασης:** Η λειτουργική κατάσταση των ασθενών αξιολογήθηκε με το **εργαλείο** υποκειμενικής αξιολόγησης της λειτουργικής κατάστασης **Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS)**.

ECOG Performance Status

These scales and criteria are used by doctors and researchers to assess how a patient's disease is progressing, assess how the disease affects the daily living abilities of the patient, and determine appropriate treatment and prognosis. They are included here for health care professionals to access.

ECOG PERFORMANCE STATUS*	
Grade	ECOG
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead

* As published in Am. J. Clin. Oncol.:

Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982.

Εικόνα 7: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS).

✚ **Αξιολόγηση Μυϊκής Δύναμης:** Η αξιολόγηση της μυϊκής δύναμης έγινε με τη μέθοδο της χειροδυναμομέτρησης Handgrip Strength (HGS), με τη χρήση του ψηφιακού χειροδυναμόμετρου Takei 5401.

Η διαδικασία της χειροδυναμομέτρησης ήταν η ακόλουθη ¹²⁴ :

Ο εθελοντής κάθισε σε σταθερή καρέκλα, με την πλάτη στην υποστήριξη και τα πόδια να πατάνε καλά κάθετα στο πάτωμα. Χρησιμοποιήθηκε η ίδια καρέκλα για όλες τις μετρήσεις. Οι ώμοι του εθελοντή ήταν κλειστοί και ο αγκώνας του χεριού στο οποίο επρόκειτο να γίνει η μέτρηση σε γωνία 90ο . Ο ερευνητής πραγματοποίησε σύντομη επίδειξη του τρόπου χρήσης και επεξήγησε τη διαδικασία.



Εικόνα 8: Σωστή τοποθέτηση του χεριού του ασθενή κατά την χειροδυναμομέτρηση ¹⁸⁶.

✚ **Ανάλυση σύστασης σώματος:** Η ανάλυση σύστασης σώματος πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο της Βιοηλεκτρικής Εμπέδησης (Bioelectric Impedance BIA), με τη χρήση της συσκευής Tanita Model BC – 418. Η μέθοδος αυτή προσφέρει δεδομένα για την ανάλυση της σύστασης σώματος του εθελοντή αναφορικά με τη μυϊκή και λιπώδη μάζα και γίνεται ο υπολογισμός του δείκτη Άλιπης Μάζας Σώματος - Fat Free Mass Index [FFMI (kg/m^2)]. Ζητήθηκε από τον κάθε ασθενή να αφαιρέσει παπούτσια, κάλτσες, βαριά ενδύματα (παλτό, ζακέτα, πουλόβερ κ.α.) και αντικείμενα που μπορεί να προσθέτουν βάρος, ενώ επίσης αφαιρέθηκε 1 κιλό για το βάρος των ρούχων των ασθενών. Στη συνέχεια, ζητήθηκε από τον εθελοντή να σταθεί στη μέση της επιφάνειας του ζυγού εφαρμόζοντας τα γυμνά πόδια του στις μεταλλικές πλάκες της συσκευής και να παραμείνει ακίνητος μέχρι να ολοκληρωθεί ο

υπολογισμός της σύστασης σώματος του ασθενή και να καταγραφεί από τον ερευνητή. Δείκτης άλιπης μάζας σώματος $< 17 \text{ kg/m}^2$ για άνδρες και $< 15 \text{ kg/m}^2$ για γυναίκες υποδεικνύει χαμηλή μυϊκή μάζα¹⁷⁶.

Κλινικά χαρακτηριστικά: Επίσης αξιολογήθηκαν τα παρακάτω κλινικά χαρακτηριστικά :

- Το **ιατρικό ιστορικό** με τη χρήση του Charlson Comorbidity Index.
- Η **χρόνια φαρμακευτική αγωγή**
- Η **λειτουργική κατάσταση – Μυϊκή Δύναμη** (χειροδυναμομέτρηση, Performance Status –ECOG)
- Η **συμπτωματολογία** (Edmonton Symptom Assessment Scale)¹⁸⁷
- Η **ογκολογική εκτίμηση**
 - εντόπιση και στάδιο της νόσου
 - ιστολογικός τύπος και grade
- **Ανάλυση σύστασης σώματος** (body composition analysis)
 - Free Fat Mass Index (FFMI) Δείκτης Άλιπης Μάζας Σώματος με τη μέθοδο της Βιοηλεκτρικής Εμπέδησης (Bioelectric Impedance BIA), Tanita Model BC- 418¹⁸⁸
- **Ανίχνευση διατροφικού κινδύνου και αξιολόγηση κατάστασης θρέψης:** Χρησιμοποιήθηκε κατάλληλο ερωτηματολόγιο (Mini Nutritional Assessment- MNA).

3.1.4 Στατιστική ανάλυση

Το συνολικό δείγμα υπολογίστηκε σε 112 ασθενείς. Η επεξεργασία των δεδομένων έγινε με τη χρήση του στατιστικού λογισμικού IBM SPSS Statistics for Windows (version 21.0 IBM Corp. Armonk, NY). Τα περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος παρουσιάστηκαν ως μέση τιμή (+/- τυπική απόκλιση) για τις ποσοτικές μεταβλητές, που ακολουθούσαν την κανονική κατανομή ή ως διάμεσος (1^ο -3^ο τεταρτημόριο) όταν δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή. Ο έλεγχος της κανονικής κατανομής της των μεταβλητών αξιολογήθηκε με το Shapiro Wilk test. Οι ποιοτικές μεταβλητές παρουσιάστηκαν ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες και η σύγκριση μεταξύ των υποομάδων πραγματοποιήθηκε με τη δοκιμασία χ^2 (chi square test). Η σύγκριση των μέσων όρων ανάμεσα σε δύο υποομάδες πραγματοποιήθηκε με τη δοκιμασία t-τεστ για ανεξάρτητα δείγματα (independent samples t-test) για τις μεταβλητές με κανονική κατανομή και με το Mann-Whitney τεστ για ποσοτικές μεταβλητές με μη κανονική κατανομή.

3.2 Αποτελέσματα / Επεξεργασία

3.2.1 Γενικά χαρακτηριστικά δείγματος

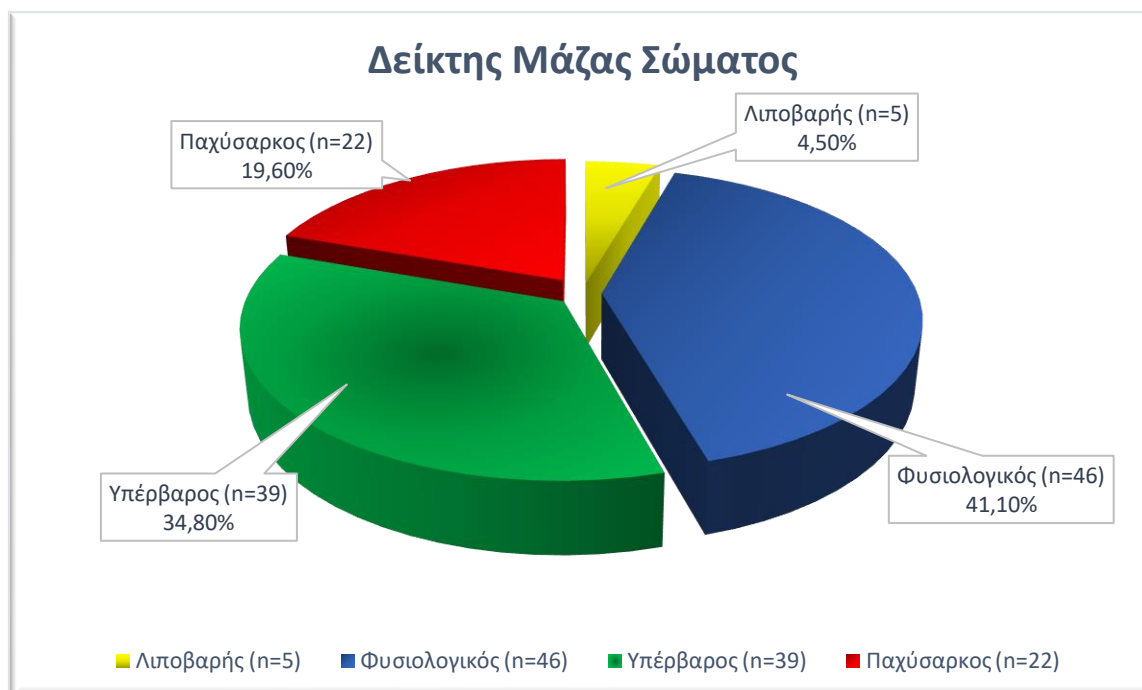
Οι ασθενείς της παρούσας μελέτης ήταν 112 στο σύνολό τους, ανεξαρτήτου εστίας. Πιο αναλυτικά, την πλειοψηφία κατείχαν οι άνδρες (n=76), όσον αφορά την ηλικία υπερίσχυσαν οι «άνω των 65 χρονών» (n=68), ενώ με βάση την εντόπιση της κακοήθειας το μεγαλύτερο ποσοστό έπασχε από νεοπλάσματα του πνεύμονα (20.5%) και κολοορθικούς καρκίνους (17,9%). Τα βασικά χαρακτηριστικά του δείγματος (ηλικία, βάρος, ΔΜΣ, κτλ.) παρουσιάζονται στον Πίνακα 12.

Γενικά χαρακτηριστικά (baseline)		N (%)
Δείγμα		112
Φύλο	Άνδρες	76 (67.9%)
	Γυναίκες	36 (32.1%)
Ηλικία (>65, <65 years)	Κάτω των 65	44 (39.3%)
	Άνω των 65	68 (60.7%)
Εντόπιση νεοπλάσματος	Πνεύμονα	23 (20.5%)
	Κολοορθικός	20 (17.9%)
	Κεφαλής Τραχήλου	18 (16.1%)
	Προστάτη	18 (16.1%)
	Μαστού	12 (10.7%)
	Παγκρέατος	6 (5.4%)
	Άλλοι	15 (13,4%)
Μετάσταση	Μεταστατικοί	22 (19.6%)
	Μη Μεταστατικοί	90 (80.4%)
		Mean Value ± SD, Median(1st-3rd quartile)
Ηλικία (years)		66.7 ± 11.3
Απώλεια σωματικού βάρους (ανάκληση 3μήνου) (kg)		-2.5 [-5.8 - (-0.3)]
Απώλεια σωματικού βάρους (ανάκληση 6μήνου) (kg)		-3.0 [-10.8 - (-0.4)]
Δείκτης Μάζας Σώματος (kg/m ²)		25.7 ± 4.4
Fat Free Mass Index (kg/m ²)		18.6 ± 2.2
Χειροδυναμομέτρηση (kg)		28.6 ± 9.8
MNA total score		24.0 (19.5 - 26.0)
ESAS score		17.0 (12.0 - 26.0)

Πίνακας 12: Χαρακτηριστικά δείγματος κατά τη baseline καταγραφή.

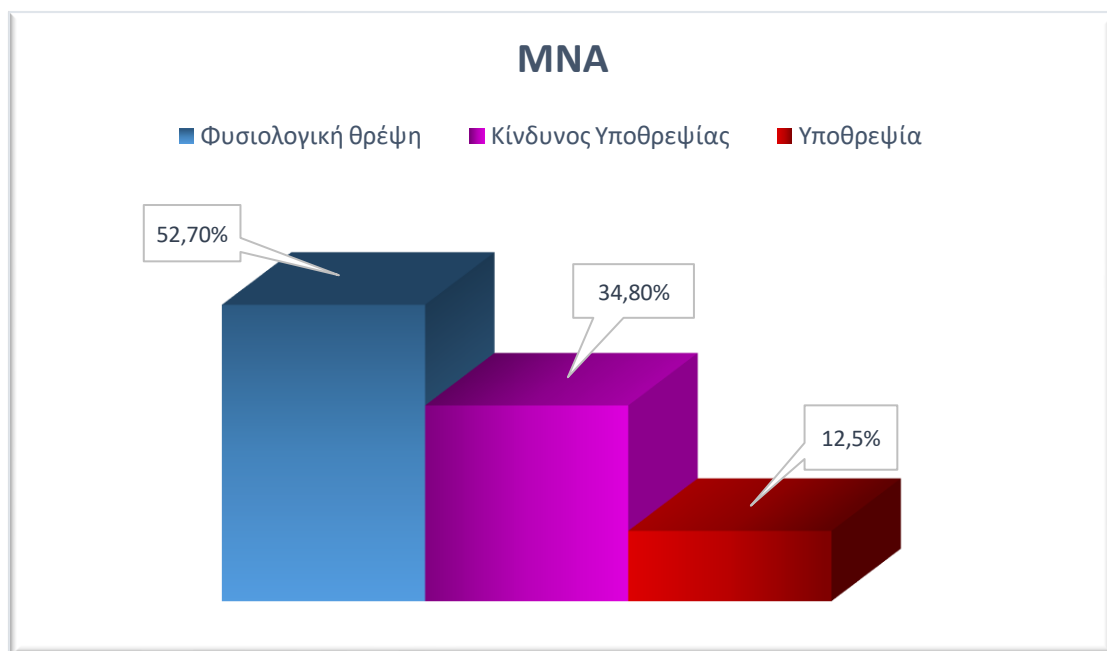
3.2.2 Αξιολόγηση κατάστασης θρέψης – Επιπολασμός υποθρεψίας

Ο μέσος όρος του ΔΜΣ του δείγματος ήταν $25.7 \pm 4.4 \text{ kg/m}^2$. Το μεγαλύτερο ποσοστό των συμμετεχόντων (41,1%) είχαν φυσιολογικό ΔΜΣ, ενώ ένα επίσης μεγάλο μέρος του δείγματος (34.8%) ήταν υπέρβαροι, οι οποίοι είχαν αυξημένο ΔΜΣ. Λιποβαρείς με ΔΜΣ $<18,5 \text{ kg/m}^2$ ήταν μόλις το 4,5% των ασθενών. Αναλυτικότερα, η κατανομή του δείγματος με βάση το ΔΜΣ παρουσιάζεται στο Γράφημα 1 παρακάτω.



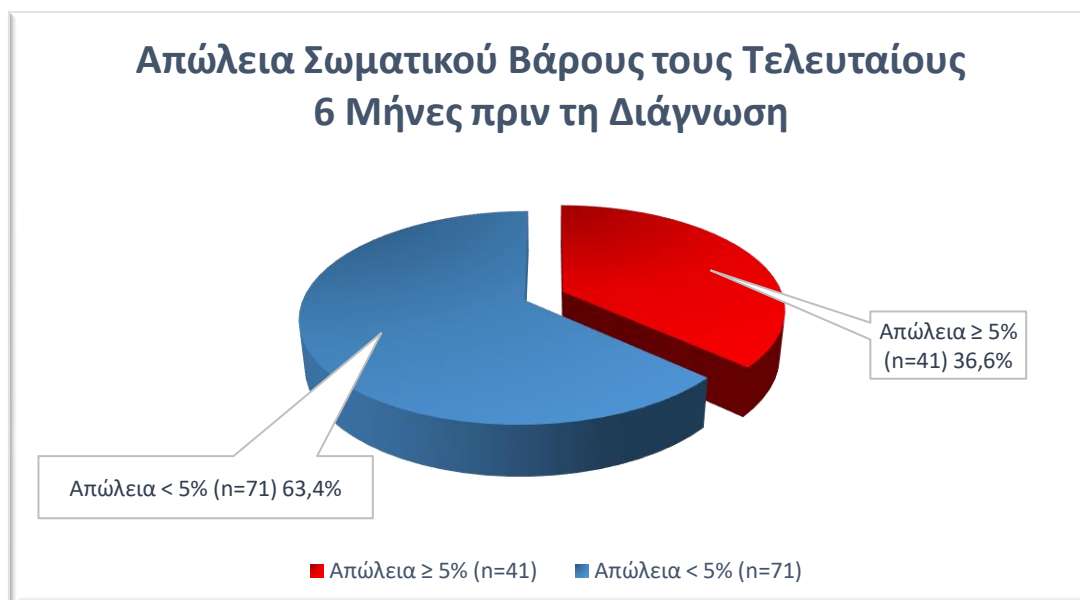
Γράφημα 1: Ποσοστιαία κατανομή δείγματος με βάση το ΔΜΣ.

Ο κίνδυνος υποθρεψίας αξιολογήθηκε μέσω του ερωτηματολογίου MNA. Με χρήση της πλήρους μορφής του MNA (total) το 52.7% του συνολικού δείγματος (n=59) αξιολογήθηκε με φυσιολογική κατάσταση θρέψης, ενώ το 34.8% (n=39) των ασθενών βρισκόταν σε κίνδυνο υποθρεψίας και το 12,5% (n=14) ήταν ήδη υποσιτισμένοι (Γράφημα 2).



Γράφημα 2: Αξιολόγηση κατάστασης θρέψης δείγματος με βάση το MNA.

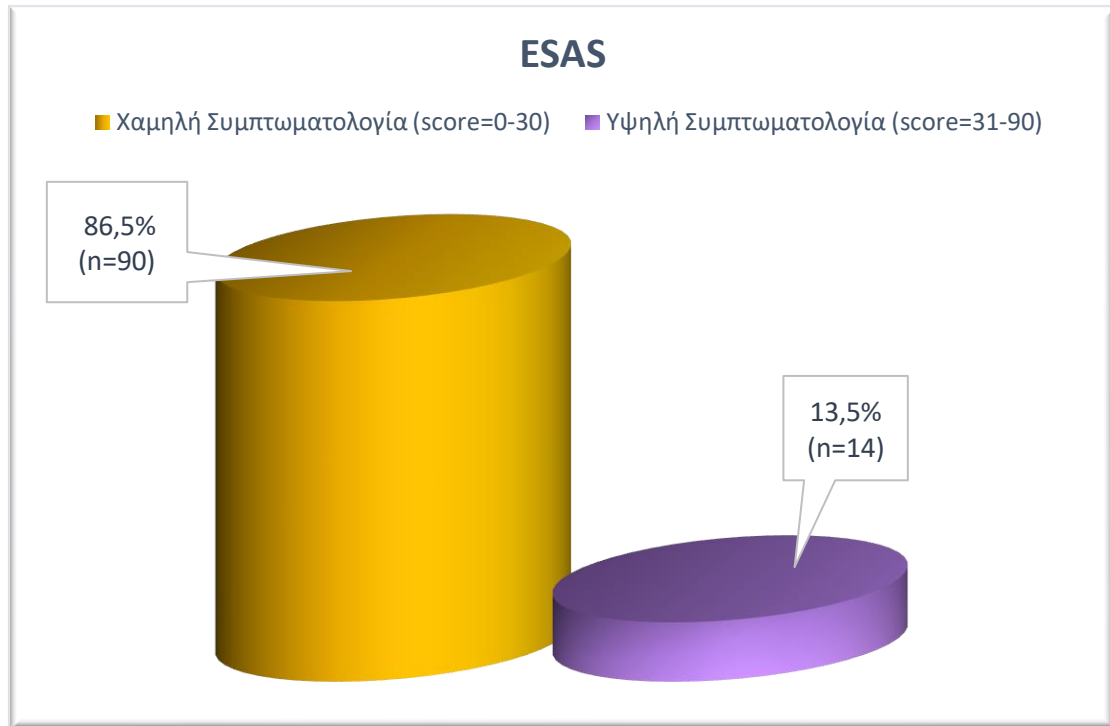
Όσον αφορά την αυτοδηλούμενη απώλεια σωματικού βάρους τους τελευταίους 6 μήνες πριν τη διάγνωση, 41 ασθενείς (36.6%) εμφάνισαν απώλεια βάρους $\geq 5\%$ (Γράφημα 3).



Γράφημα 3: Απώλεια σωματικού βάρους τους τελευταίους 6 μήνες πριν τη διάγνωση.

3.2.3 Αξιολόγηση συμπτωματολογίας

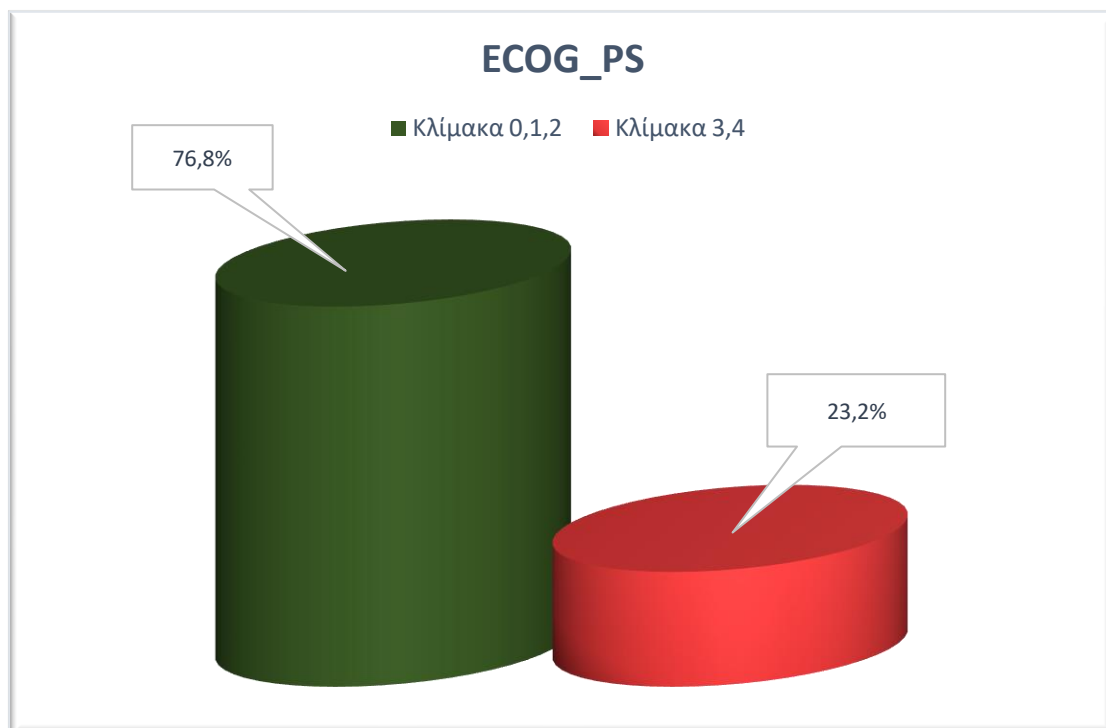
Η αξιολόγηση της συμπτωματολογίας των ασθενών έγινε με τη χρήση του Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS), σύμφωνα με το οποίο το 13,5% (n=14) των ασθενών εκδήλωσαν υψηλή συμπτωματολογία (Γράφημα 4).



Γράφημα 4: Αξιολόγηση της συμπτωματολογίας με τη χρήση του ESAS.

3.2.4 Αξιολόγηση λειτουργικής κατάστασης

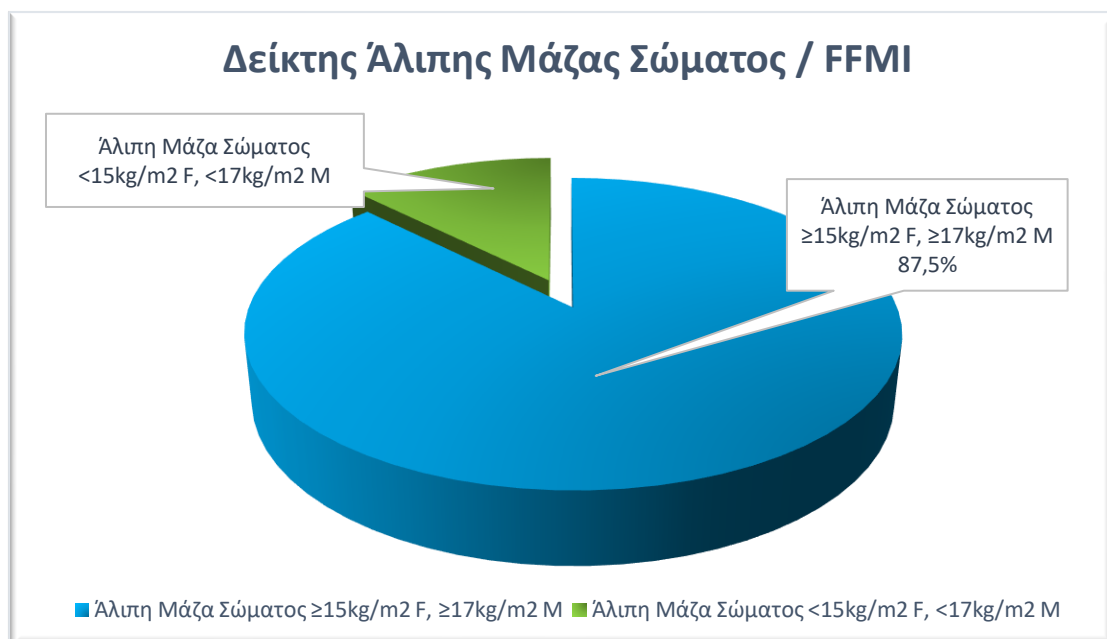
Η λειτουργική κατάσταση των ασθενών αξιολογήθηκε μέσω της κλίμακας ECOG-PS. Οι 86 από τους 112 ασθενείς (76.8%) του δείγματος βρίσκονταν στις τρεις πρώτες κλίμακες που υποδηλώνουν καλή λειτουργική κατάσταση. Στις κλίμακες 3 και 4 του ECOG-PS, ανιχνεύτηκαν 26 ασθενείς (23,2%) με χαμηλή λειτουργική κατάσταση, περιορισμένη αυτοεξυπηρέτηση και καθιστική ζωή > 50% των ωρών που δεν κοιμούνται (Γράφημα 5).



Γράφημα 5: Αξιολόγηση της λειτουργικής κατάστασης μέσω της κλίμακας ECOG_PS.

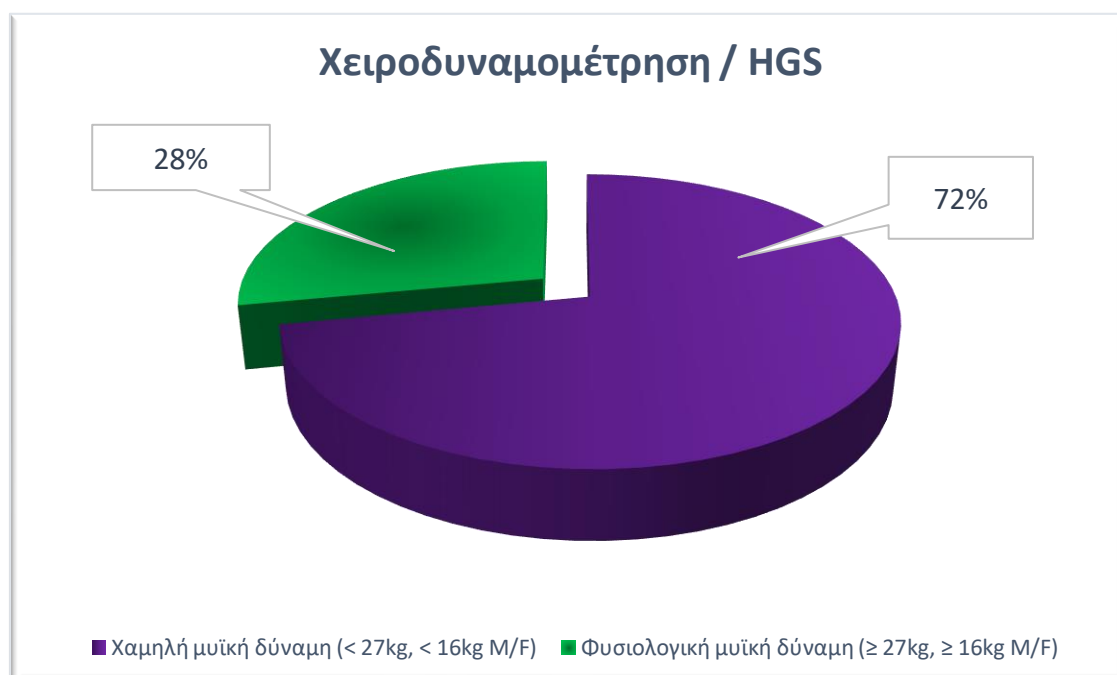
3.2.5 Αξιολόγηση Μυϊκής Μάζας και Δύναμης

Για την αξιολόγηση της άλιπης μάζας σώματος χρησιμοποιήθηκαν τα κατωφλικά όρια των 15 kg/m² για τους άντρες και των 17 kg/m² για τις γυναίκες. Βάσει αυτών μόνο ένα ποσοστό της τάξης του 12.5% (n = 14) εμφάνισε χαμηλή άλιπη μάζα σώματος, ενώ το 87.5% (n=98) ήταν πάνω από τα όρια (Γράφημα 6).



Γράφημα 6: Αξιολόγηση της Άλιπης Μάζας Σώματος.

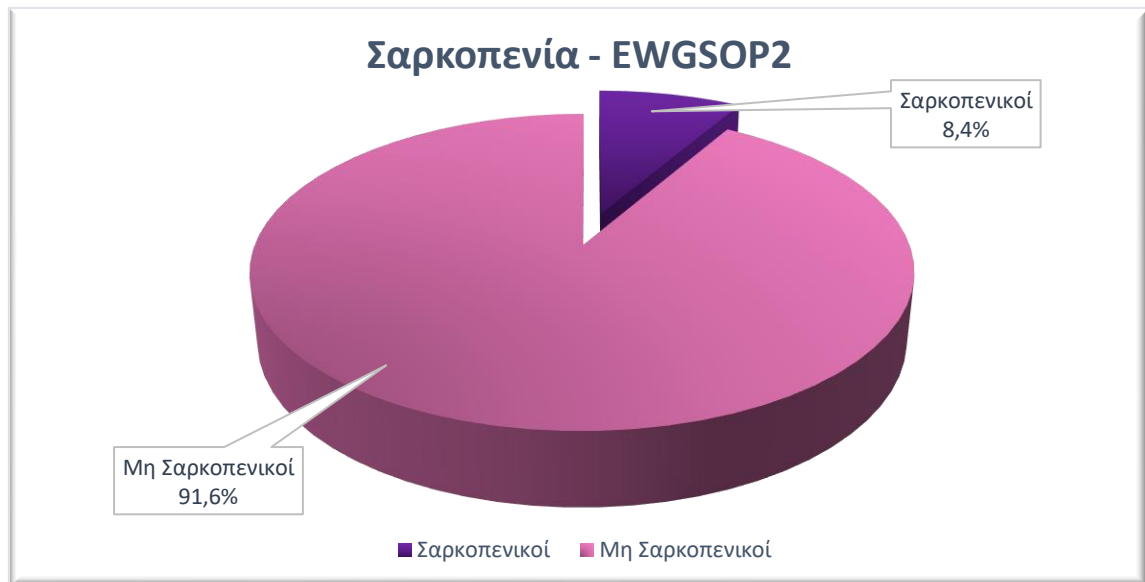
Από τη χειροδυναμομέτρηση προέκυψε, πως η πλειοψηφία του δείγματος (72%, $n=77$) είχε φυσιολογική απόδοση εντός των ορίων που έχουν τεθεί. Αντίθετα, το 28% ($n=30$) του δείγματος είχε χαμηλότερα επίπεδα δύναμης από τα κατωφλικά όρια (27kg για άνδρες και 16kg για γυναίκες αντίστοιχα) (Γράφημα 7).



Γράφημα 7: Αξιολόγηση της μυϊκής δύναμης μέσω χειροδυναμομέτρησης.

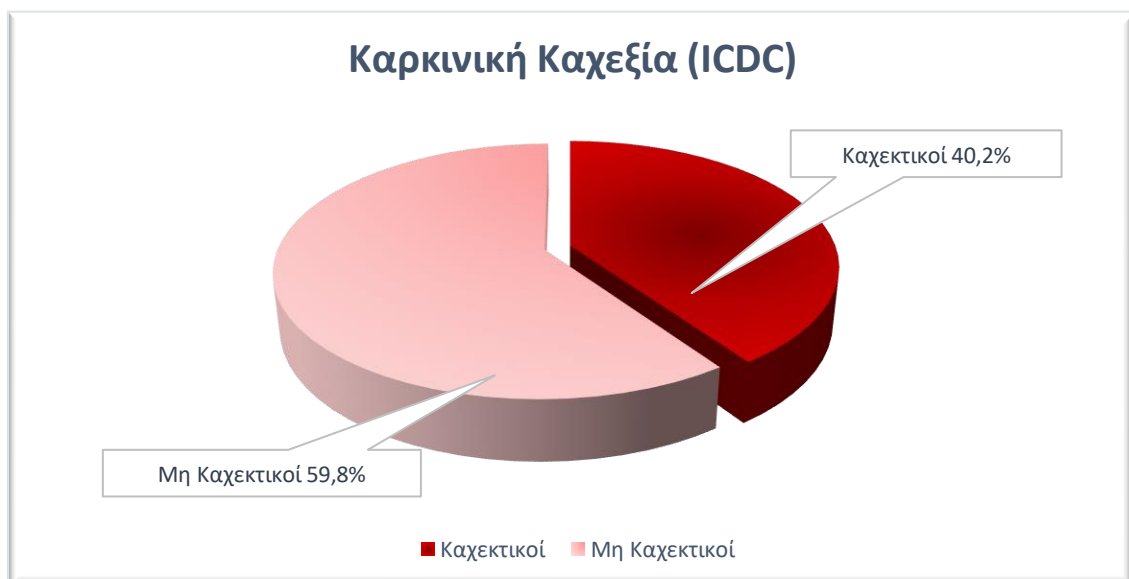
3.2.6 Αξιολόγηση Δεικτών Σαρκοπενίας – Καχεξίας βάσει διεθνών κριτηρίων.

Με τη χρήση των κριτηρίων διάγνωσης του οργανισμού EWGSOP2, 8.4% (n=9) των ασθενών διαγνώστηκαν ως σαρκοπενικοί, ενώ το 91.6% ως μη σαρκοπενικοί (n=98) (Γράφημα 8).



Γράφημα 8: Διάγνωση σαρκοπενίας με τα κριτήρια EWGSOP2.

Σύμφωνα με τα κριτήρια διάγνωσης της καχεξίας, 40.2% (n=45) των ασθενών διαγνώστηκαν ως καχεκτικοί (Γράφημα 9).



Γράφημα 9: Αξιολόγησης της καρκινικής καχεξίας με τα κριτήρια ICDC.

Στο παρακάτω γράφημα παρουσιάζεται ο επιπολασμός της καχεξίας ανάλογα με την εντόπιση του όγκου, με τους καρκίνους παγκρέατος, κολοορθικούς, κεφαλής τραχήλου και πνευμόνων να εμφανίζουν τα μεγαλύτερα ποσοστά (Γράφημα 10).



Γράφημα 10: Εμφάνιση καρκινικής καχεξίας ανάλογα με την εντόπιση του όγκου.

3.3 Συζήτηση / Συμπεράσματα

Στην παρούσα συγχρονική (cross-sectional study) μελέτη επιπολασμού, διερευνήθηκε ο επιπολασμός της καχεξίας και της σαρκοπενίας μέσω διεθνών κριτηρίων διάγνωσης σε ασθενείς με νεοπλασματικά νοσήματα πριν την έναρξη θεραπείας πρώτης γραμμής. Δευτερεύων στόχος ήταν η διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης μεταξύ της εμφάνισης αυτών των καταστάσεων με κλινικούς δείκτες της νόσου όπως η συμπτωματολογία, η λειτουργική κατάσταση, η κατάσταση θρέψης κ.α.

Ο επιπολασμός της καχεξίας βάσει των κριτηρίων ICDC φάνηκε να είναι υψηλός (40.2%) στο συγκεκριμένο δείγμα με μέσω όρο ηλικίας 66.7 έτη (>65 ετών), ήδη κατά τη διάγνωση της νόσου και να εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την εντόπιση του όγκου.

Τα αποτελέσματα όσον αφορά στον επιπολασμό της καχεξίας έρχονται σε συμφωνία και με άλλες παρόμοιες μελέτες, όπου τα ποσοστά καρκινικής καχεξίας φαίνεται να κυμαίνονται σε ανάλογα υψηλά επίπεδα ανάλογα με την εντόπιση και το στάδιο του καρκίνου με τους ασθενείς υψηλότερων σταδίων και με καρκίνους του ανώτερου γαστρεντερικού, του παγκρέατος και του αναπνευστικού να εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά¹⁸⁹⁻¹⁹³.

Σε μία παρόμοια μελέτη του Poisson και συν. σε 1030 ασθενείς με μέση ηλικία >65 έτη, 51.8% των ασθενών εμφάνισαν καρκινική καχεξία σύμφωνα με τα κριτήρια ICDC. Επίσης, εμφανίστηκε ισχυρή συσχέτιση της παρουσίας της καχεξίας με την εντόπιση του όγκου με καρκίνους του ανώτερου πεπτικού και μεταστατικούς καρκίνους να εμφανίζουν τα υψηλότερα ποσοστά. Ακόμη, η καρκινική καχεξία συσχετίστηκε με χαμηλή λειτουργική κατάσταση σύμφωνα με το ECOG-PS.

Αντίθετα, όσον αφορά τη διάγνωση της σαρκοπενίας με τα προσφάτως αναθεωρημένα κριτήρια του Οργανισμού EWGSOP2, ο επιπολασμός της σαρκοπενίας ήταν αρκετά χαμηλός. Η αξιολόγηση της σαρκοπενίας με τα συγκεκριμένα κριτήρια αξιολόγησης φαίνεται να μην ανιχνεύει επαρκώς τους ασθενείς με κακή κατάσταση θρέψης και τους καχεκτικούς ασθενείς, υποεκτιμώντας τις συγκεκριμένες καταστάσεις στο συγκεκριμένο δείγμα ασθενών. Αυτό το αποτέλεσμα έρχεται σε αντίθεση με άλλες μελέτες που έχουν δείξει πως η σαρκοπενία εμφανίζεται σε υψηλά ποσοστά ανάλογα με τον τύπο του καρκίνου.

Τέτοιες μελέτες έχουν δείξει πως η σαρκοπενία εμφανίζεται στους ογκολογικούς ασθενείς σε ποσοστά μεταξύ 20 - 70 % ανάλογα με τον τύπο του καρκίνου και τον ορισμό της σαρκοπενίας που έχει χρησιμοποιηθεί, με τα μεγαλύτερα ποσοστά να εμφανίζονται σε ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος, καθώς και μεταστατικούς όγκους του παχέος εντέρου¹⁶⁴.

Κρίνεται απαραίτητη η διεξαγωγή περισσότερων μελετών σε ογκολογικούς ασθενείς και σε μεγαλύτερους πληθυσμούς, έτσι ώστε να αξιολογηθεί πιο αποτελεσματικά ο επιπολασμός της καχεξίας και της σαρκοπενίας μέσω των διεθνών κριτηρίων, αλλά και η συσχέτισή τους με κλινικούς δείκτες της νόσου.

Βιβλιογραφία

1. Yokota J. Tumor progression and metastasis. *Carcinogenesis*. 2000 March; 21(3): p. 497-503.
2. Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nature Reviews Cancer*. 2002 August; 2(8): p. 563-572.
3. Gibney M. J., Margetts B.M., Kearney J. M., Arab L. (2004) *Public Health Nutrition*. Blackwell Publishing LTD: Oxford
4. Gandy J. (2014), *Manual of Dietetic Practice 5th Edition*. Wiley Blackwell. In conjunction with The British Dietetic Association
5. Ζαμπέλας Α. (2011) *Κλινική Διαιτολογία και Διατροφή με στοιχεία παθολογίας*. Broken Hill publishers LTD: Cyprus.
6. <https://www.wcrf.org/>
7. Schattner M, Shike M: Nutrition support of the patient with cancer. In Shils ME et al, editors: *Modern nutrition in health and disease*, ed 10, Philadelphia, 2006, Lippincott, Williams & Wilkins.
8. Goldman A et al: Symptoms in children/young people with progressive malignant disease United Kingdom Children's Cancer Study Group/Paediatric Oncology Nurses Forum survey, *Pediatrics* 117(6) el 179, 2006
9. Bozzetti F. Nutritional support of the oncology patient. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2013 August; 87(2): p. 172-200.
10. Katz A, Katz R (1962) Diseases of the heart in the works of Hippocrates. *British Heart Journal* 24: 257-264.
11. Doehner W, Anker S. (2002) Cardiac cachexia in early literature: a review of research prior to Medline. *International Journal of Cardiology* 85: 7-14
12. Mondello P, Mian M, Aloisi C, Fama F, Mondello S, Pitini V. Cancer Cachexia Syndrome: Pathogenesis, Diagnosis, and New Therapeutic Options. *Nutrition and Cancer*. 2015 January; 67(1): p. 12-26.
13. Diffie GM, Kalfas K, Al-Majid S, McCarthy DO. Altered expression of skeletal muscle myosin isoforms in cancer cachexia. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2002; 283: C1376-82.
14. Tijerina AJ. The biochemical basis of metabolism in cancer cachexia. *Dimens Crit Care Nurs*. 2004; 23: 237-43
15. Teunissen SCCM, Wesker W, Kruitwagen C, et al. Symptom prevalence in patients with incurable cancer a systematic review. *J Pain Symptom Manag*. 2007; 34: 94-104.
16. Argilés JM. Cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs*. 2005; 9 Suppl 2:S39-50

17. Skipworth RJE, Stewart GD, Dejong CHC, et al. Pathophysiology of cancer cachexia: much more than host-tumour interaction? *Clin Nutr.* 2007; 26: 667-76
18. Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer.* 2002; 2: 862-71.
19. Tisdale M. (2009) Mechanisms of cancer cachexia. *Physiology Review* 89: 381-410.
20. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. *The Lancet Oncology.* 2011 February; 12(5): p. 489-495.
21. Baracos V (2006) Cancer-associated cachexia and underlying biological mechanisms. *Annual Reviews of Nutrition* 26: 435-461.
22. Tisdale M. (2008) Catabolic mediators of cancer cachexia. *Current Opinion in Supportive Palliative Care* 2(4): 256-261.
23. Mondello P, Mian M, Aloisi C, Famà F, Mondello S, Pitini V. Cancer cachexia syndrome: pathogenesis, diagnosis, and new therapeutic options. *Nutr Cancer.* 2015;67(1):12-26.
24. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: are neuropeptides the key? *Cancer Res.* 1999;59(18):4493–4501.
25. Haslett PA. Anticytokine approaches to the treatment of anorexia and cachexia. *Semin Oncol.* 1998;25(2 Suppl 6):53–57.
26. Mantovani G, Maccio A, Lai P, Massa E. Cytokine activity in cancer-related anorexia/cachexia: role of megestrol acetate and medroxyprogesterone acetate. *Semin Oncol.* 1998;25:45–52.
27. Sternberg EM. Neural-immune interactions in health and disease. *J Clin Invest.* 1997;100(11):2641–2647.
28. Licinio J, Wong ML. Pathways and mechanisms for cytokine signaling of the central nervous system. *J Clin Invest.* 1997;100(12):2941–7.
29. Hopkins SJ, Rothwell NJ. Cytokines and the nervous system. I: expression and recognition. *Trends Neurosci.* 1995;18(2):83–88.
30. Rothwell NJ, Hopkins SJ. Cytokines and the nervous system II: actions and mechanisms of action. *Trends Neurosci.* 1995;18(3):130–136.
31. Donohoe CL, Ryan AM, Reynolds JV. Cancer Cachexia: Mechanisms and Clinical Implications. *Gastroenterology Research and Practice.* 2011 June; 2011.
32. Argiles JM et al: Cytokines in the pathogenesis of cancer cachexia *Curr Opin Nutr Metabol Care* 6:401, 2003.
33. Lenk K, Schuler G, Adams V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training. *J Cachex Sarcopenia Muscle.* 2010;1(1):9–21.
34. Baracos V (2001) Management of muscle wasting in cancer associated cachexia: understanding gained from experimental studies. *Cancer* 92: 1669-1677.

35. Tisdale MJ: Pathogenesis of cancer cachexia, *J Support Oncol* 1:159,2003.
36. Dodson S, Baracos VE, Jatoi A, et al. (2011) Muscle wasting in cancer cachexia: clinical implications, diagnosis, and emerging treatment strategies. *Annual Review of Medicine* 62: 265-279.
37. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340(6):448–454.
38. McMillan DC. An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. *Proc Nutr Soc*. 2008;67(03):257–262.
39. McMillan DC. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12(3):223–226.
40. Marsik C, Kazemi-Shirazi L, Schickbauer T, Winkler S, Joukhadar C, Wagner OF, et al. C-reactive protein and all-cause mortality in a large hospital-based cohort. *Clin Chem*. 2008;54(2):343–349.
41. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998;395(6704):763–770.
42. Flier JS, Maratos-Flier E. Obesity and the hypothalamus: novel peptides for new pathways. *Cell*. 1998;92(4):437–440.
43. Schwartz MW, Figlewicz DP, Baskin DG, Woods SC, Porte D. Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance. *Endocr Rev*. 1992;13(3):387–414.
44. Inui A. Feeding and body-weight regulation by hypothalamic neuropeptides—mediation of the actions of leptin. *Trends Neurosci*. 1999;22(2):62–67.
45. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: are neuropeptides the key? *Cancer Res*. 1999;59(18):4493–4501.
46. Lenk K, Schuler G, Adams V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training. *J Cachex Sarcopenia Muscle*. 2010;1(1):9–21.
47. Buck M, Chojkier M. Muscle wasting and dedifferentiation induced by oxidative stress in a murine model of cachexia is prevented by inhibitors of nitric oxide synthesis and antioxidants. *EMBO J*. 1996;15(8):1753–1765.
48. Laviano A, Meguid MM, Preziosa I, Fanelli FR. Oxidative stress and wasting in cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10(4):449–56.
49. Guttridge DC. The biology of cancer cachexia and the role of TNF- α . In: Caligiuri MA, Lotze MT, editors. *Cytokines in the genesis and treatment of cancer*. Totowa, NJ: Humana Press; 2007. p. 285–303.
50. Costa G. Cachexia, the metabolic component of neoplastic diseases. *Cancer Res* 1977;37:2327-35.

51. Tayek JA: A review of cancer cachexia and abnormal glucose metabolism in humans with cancer../ Am Coll Nutr 11, 445-456, 1992.
52. Parekh N, Lin Y, Hayes RB, Albu JB, and Lu-Yao GL: Longitudinal associations of blood markers of insulin and glucose metabolism and cancer mortality in the third National Health and Nutrition Examination Survey. Cancer Causes Control 21, 631-642, 2010.
53. Feinstein R, Kanety H, Papa MZ, Lunenfeld B, and Karasik A: Tumor necrosis factor- α suppresses insulin-induced tyrosine phosphorylation of insulin receptor and its substrates. ./ Biol Chem 268, 26055-26058, 1993.
54. Jasani B, Donaldson LJ, Ratcliffe JG, and Sokhi GS: Mechanism of impaired glucose tolerance in patients with neoplasia. Br J Cancer 38, 287-292, 1978.
55. Norton JA, Maher M, Wesley R, White D, and Brennan MF: Glucose intolerance in sarcoma patients. Cancer 54(12), 3022-3027, 1984.
56. Elkina Y, Haehling S, Anker SD, Springer J. The role of myostatin in muscle wasting: an overview. J Cachex Sarcopenia Muscle. 2011;2(3):143–151. doi: 10.1007/s13539-011-0035-5.
57. Trendelenburg AU, Meyer A, Rohner D, Boyle J, Hatakeyama S, Glass DJ. Myostatin reduces Akt/TORC1/p70S6K signaling, inhibiting myoblast differentiation and myotube size. Am J Physiol Cell Physiol. 2009;296(6):C1258–70.
58. Amirouche A, Durieux A-C, Banzet S, Koulmann N, Bonnefoy R, Mouret C, et al. Down-regulation of Akt/mammalian target of rapamycin signaling pathway in response to myostatin overexpression in skeletal muscle. Endocrinology. 2009;150(1):286–294.
59. Morissette MR, Cook SA, Buranasombati C, Rosenberg MA, Rosenzweig A. Myostatin inhibits IGF-I-induced myotube hypertrophy through Akt. Am J Physiol Cell Physiol. 2009;297(5):C1124–C1132.
60. Chlebowski RT, Heber D. Hypogonadism in male patients with metastatic cancer prior to chemotherapy. Cancer Res. 1982;42(6):2495–2498.
61. Zitzmann M. Hormone substitution in male hypogonadism. Mol Cell Endocrinol. 2000;200(161):73–88.
62. Lobo RA. Androgens in postmenopausal women: production, possible role, and replacement options. Obstet Gynecol Surv. 2001;56(6):361–376.
63. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: a new definition. Clin Nutr. 2008;27(6):793–799.
64. Hein L, Barsh G, Pratt R, Dzau V. Behavioural and cardiovascular effects of disrupting the angiotensin II type-2 receptor gene in mice. Nature. 1995;377(6207):744–747.
65. Garcia J, Li H, Mann D, Epner D, Hayes T. Hypogonadism in male patients with cancer. Cancer. 2006;106(10):2583–2591.

66. Blum D, Omlin A, Baracos VE, Solheim TS, Tan BHL, Stone P, et al. Cancer cachexia: A systematic literature review of items and domains associated with involuntary weight loss in cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2011 October; 80(1): p. 114-144.
67. Bye A, Jordhøy MS, Skjegstad , Ledsaak , Iversen PO, Hjermstad MJ. Symptoms in advanced pancreatic cancer are of importance for energy intake. *Supportive Care in Cancer*. 2013 January; 21(1): p. 219-227.
68. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/cachexia>
69. Copeland WC, Wachsmann JT, Johnson FM, et al. Mitochondrial DNA alterations in cancer. *Cancer Invest* 2002; 20: 557-569.
70. Vaughan VC, Martin P, Lewandowski PA. Cancer cachexia: impact, mechanisms and emerging treatments. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2013 June; 4(2): p. 95-109.
71. Holroyde CP, Skutches CL, Boden G, et al. Glucose metabolism in cachectic patients with colorectal cancer. *Cancer Res* 1984; 44: 5910-5913.
72. Suzuki H, Asakawa A, Amitani H, Nakamura N, Inui A. Cancer cachexia—pathophysiology and management. *Journal of Gastroenterology*. 2013 May; 48(5): p. 574-594.
73. Agustsson T, Ryden M, Hoffstedt J, et al. Mechanism of increased lipolysis in cancer cachexia. *Cancer Res* 2007; 67(11): 5531-7.
74. Baracos VE. Regulation of skeletal-muscle protein turnover in cancer-associated cachexia. *Nutrition* 2000; 16:1015-8.
75. Nixon DW, Heymsfield SB, Cohen AE, et al. Protein-calorie undernutrition in hospitalized cancer patients. *Am J Med* 1980; 68: 683-90.
76. Preston T, Slater C, McMillan DC, et al. Fibrinogen synthesis is elevated in fasting cancer patients with an acute phase response. *J Nutr* 1998; 128:1355-1360.
77. Tisdale MJ. Cancer anorexia and cachexia. *Nutrition* 2001; 17:438-42.
78. Nicolini A, Ferrari P, Masoni MC, et al. Malnutrition, anorexia and cachexia in cancer patients: A mini-review on pathogenesis and treatment. *Biomed & Pharmacother* 2013; article in press.
79. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Medicine*. 1980 October; 69(4): p. 491–497.
80. Argiles JM, Busquets S, Stemmer B & Lopez-Soriano FJ (2014) Cancer cachexia: understanding the molecular basis. *Nat Rev Cancer* 14, 754-762.
81. Prado CMM, Baracos VE, McCargar LJ, Reiman T, Mourtzakis M, Tonkin K, et al. Sarcopenia as a Determinant of Chemotherapy Toxicity and Time to Tumor Progression

- in Metastatic Breast Cancer Patients Receiving Capecitabine Treatment. *Clinical Cancer Research*. 2009 April; 15(8): p. 2920-2926.
82. Fearon K, Dahele M, Skipworth R. Citation information. In: Nicholson J, Hofbauer K, Anker S, Inui A, editors. *Pharmacotherapy of Cachexia*. Boca Raton: CRC Press; 2009. p. 117–42.
 83. Bozzetti F. Basics in clinical nutrition: nutritional support in cancer. *Eur J Clin Nutr Metab (e-SPEN)*. 5(3):e148–52.
 84. Tohgo A, Kumazawa E, Akahane K, Asakawa A, Inui A. Anticancer drugs that induce cancer-associated cachectic syndromes. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2002;2(1):121–129.
 85. McClement S. Cancer anorexia-cachexia syndrome: psychological effect on the patient and family. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2005; 32: 264-8.
 86. Hopkinson JB. Psychosocial impact of cancer cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014 June; 5(2): p. 89-94.
 87. Raison CL, Miller AH. Depression in cancer: new developments regarding diagnosis and treatment. *Biol Psychiatry*. 2003; 54: 283-94.
 88. Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. 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*. 2010 April; p. 154-159.
 89. Evans WJ & Campbell WW (1993) Sarcopenia and age-related changes in body composition and functional capacity. *J Nutr* 123, 465-468.
 90. Maddocks M, Murton AJ & Wilcock A (2012) Therapeutic exercise in cancer cachexia. *Crit Rev Oncol* 17, 285-292.
 91. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis [published correction appears in *Age Ageing*. 2019 Jul 1;48(4):601]. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31.
 92. Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM et al. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. *J Am Med Dir Assoc* 2011; 12: 403-9.
 93. Studenski SA, Peters KW, Alley DE et al. The FNIH sarco-penia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69: 547-58.
 94. Chen LK, Liu LK, Woo J et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian working group for sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2014; 15: 95-101.
 95. Argiles JM, Campos N, Lopez-Pedrosa JM et al. Skeletal muscle regulates metabolism via interorgan crosstalk: roles in health and disease. *J Am Med Dir Assoc* 2016; 17: 789-96.
 96. Frontera WR, Ochala J. Skeletal muscle: a brief review of structure and function. *Calcif Tissue Int* 2015; 96: 183-95.

97. Morley JE, Anker SD, von Haehling S. Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology-update 2014 [published correction appears in J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2015 Jun;6(2):192]. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2014;5(4):253-259.
98. Ryan AM, Power DG, Daly L, Cushen SJ, Ni Bhuachalla E and Prado CM. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: the skeleton in the hospital closet 40 years later. Proc Nutr Soc. 2016:1-13.
99. Pamoukdjian F., Bouillet Th., Lévy V. et al. (2018) Prevalence and predictive value of pre-therapeutic sarcopenia in cancer patients: A systematic review. Clin Nutr 37, Issue 4, 1101-1113.
100. Bischoff-Ferrari HA, Orav JE, Kanis JA et al. Comparative performance of current definitions of sarcopenia against the prospective incidence of falls among community-dwelling seniors age 65 and older. Osteoporos Int 2015; 26: 2793-802.
101. Schaap LA, van Schoor NM, Lips P et al. Associations of sar-copenia definitions, and their components, with the incidence of recurrent falling and fractures: the longitudinal aging study Amsterdam. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2018; 73: 1199-204.
102. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM et al. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2016; 7: 28-36
103. Bahat G, Ilhan B. Sarcopenia and the cardiometabolic syndrome: a narrative review. Eur Geriatr Med 2016; 6: 220-23.
104. Bone AE, Hepgul N, Kon S et al. Sarcopenia and frailty in chronic respiratory disease. Chron Respir Dis 2017; 14: 85-99.
105. Beaudart C, Biver E, Reginster JY et al. Validation of the SarQoL(R), a specific health-related quality of life questionnaire for Sarcopenia. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2017; 8: 238-44.
106. Dos Santos L, Cyrino ES, Antunes M et al. Sarcopenia and physical independence in older adults: the independent and synergic role of muscle mass and muscle function. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2017; 8: 245-50.
107. Akune T, Muraki S, Oka H et al. Incidence of certified need of care in the long-term care insurance system and its risk factors in the elderly of Japanese population-based cohorts: the ROAD study. Geriatr Gerontol Int 2014; 14: 695-701.
108. Steffl M, Bohannon RW, Sontakova L et al. Relationship between sarcopenia and physical activity in older people: a systematic review and meta-analysis. Clin Interv Aging 2017; 12: 835-45.

109. De Buyser SL, Petrovic M, Taes YE et al. Validation of the FNIH sarcopenia criteria and SOF frailty index as predictors of long-term mortality in ambulatory older men. *Age Ageing* 2016; 45: 602-8.
110. Solheim TS & Laird B (2012) Evidence base for multimodal therapy in cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care* 6, 424-431.
111. Balstad TR, Kaasa S & Solheim TS (2014) Multimodal nutrition/anabolic therapy for wasting conditions. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 17, 226-235.
112. Ries A, Trottenberg P, Elsner F et al. (2012) A systematic review on the role of fish oil for the treatment of cachexia in advanced cancer: an EPCRC cachexia guidelines project. *Palliat Med* 26, 294-304.
113. Solheim TS, Fearon KC, Blum D & Kaasa S (2013) Non-steroidal anti-inflammatory treatment in cancer cachexia: a systematic literature review. *Acta Oncol* 52, 6-17.
114. Bozzetti F (2013) Nutritional support of the oncology patient. *Crit Rev Oncol Hematol* 87, 172-200.
115. Nittenberg G & Raynard B (2000) Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. *Crit Reviews in oncology Haematology* 34, 137-168.
116. Barrera R (2002) Nutritional support in cancer patients. *JPEN - J Parent Enteral Nutr* 26(Suppl. 5), 563-571.
117. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ et al. (2008) Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastro-intestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol* 9, 629-635.
118. Martin L, Birdsell L, MacDonald N et al. (2013) Cancer cachexia in the Age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol* 31, 1539-1547.
119. Keller K. Sarcopenia. *Wien Med Wochenschr* 2018. [Epub ahead of print].
120. Han A, Bokshan SL, Marcaccio SE et al. Diagnostic criteria and clinical outcomes in sarcopenia research: a literature review. *J Clin Med* 2018; 7.
121. Bahat G, Yilmazi O, Kilic C et al. Performance of SARC-F in regard to sarcopenia definitions, muscle mass and functional measures. *J Nutr Health Aging* 2018. doi:10.1007/s12603-018-1067-8; Epub ahead of print.
122. Ibrahim K, May C, Patel HP et al. A feasibility study of implementing grip strength measurement into routine hospital practice (GRImP): study protocol. *Pilot Feasibility Stud* 2016; 2: 27.
123. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet* 2015; 386: 266—73.

124. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age Ageing* 2011; 40: 423-9.
125. Rossi AP, Fantin F, Micciolo R et al. Identifying sarcopenia in acute care setting patients. *J Am Med Dir Assoc* 2014; 15: 303.e7-12.
126. Steiber N. Strong or weak handgrip? Normative reference values for the German population across the life course stratified by sex, age, and body height. *PLoS One* 2016; 11: e0163917.
127. Beaudart C, McCloskey E, Bruyere O et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr* 2016; 16: 170.
128. Maden-Wilkinson TM, Degens H, Jones DA et al. Comparison of MRI and DXA to measure muscle size and age-related atrophy in thigh muscles. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2013; 13: 320—8.
129. Cooper C, Fielding R, Visser M et al. Tools in the assessment of sarcopenia. *Calcif Tissue Int* 2013; 93: 201—10.
130. Cawthon PM, Peters KW, Shardell MD et al. Cutpoints for low appendicular lean mass that identify older adults with clinically significant weakness. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69: 567-75.
131. Buckinx F, Landi F, Cesari M et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018; 9: 269—78.
132. Masanes F, Rojano ILX, Salva A et al. Cut-off points for muscle mass—not grip strength or gait speed—determine variations in sarcopenia prevalence. *J Nutr Health Aging* 2017; 21: 825-29.
133. Hull H, He Q, Thornton J et al. iDXA, Prodigy, and DPXL dual-energy X-ray absorptiometry whole-body scans: a crosscalibration study. *J Clin Densitom* 2009; 12: 95—102.
134. Kim KM, Jang HC, Lim S. Differences among skeletal muscle mass indices derived from height-, weight-, and body mass index-adjusted models in assessing sarcopenia. *Korean J Intern Med* 2016; 31: 643-50.
135. Yamada Y, Nishizawa M, Uchiyama T et al. Developing and validating an age-independent equation using multi-frequency bioelectrical impedance analysis for estimation of appendicular skeletal muscle mass and establishing a cutoff for sarcopenia. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14.
136. Kyle UG, Genton L, Hans D et al. Validation of a bioelectrical impedance analysis equation to predict appendicular skeletal muscle mass (ASMM). *Clin Nutr* 2003; 22: 537—43.

137. Sergi G, De Rui M, Veronese N et al. Assessing appendicular skeletal muscle mass with bioelectrical impedance analysis in free-living Caucasian older adults. *Clin Nutr* 2015; 34: 667-73.
138. Gonzalez MC, Heymsfield SB. Bioelectrical impedance analysis for diagnosing sarcopenia and cachexia: what are we really estimating? *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017; 8: 187-89.
139. Reiss J, Iglseder B, Kreutzer M et al. Case finding for sarco-penia in geriatric inpatients: performance of bioimpedance analysis in comparison to dual X-ray absorptiometry. *BMC Geriatr* 2016; 16: 52.
140. Tosato M, Marzetti E, Cesari M et al. Measurement of muscle mass in sarcopenia: from imaging to biochemical markers. *Aging Clin Exp Res* 2017; 29: 19-27.
141. Landi F, Onder G, Russo A et al. Calf circumference, frailty and physical performance among older adults living in the community. *Clin Nutr* 2014; 33: 539-44.
142. Beaudart C, Rolland Y, Cruz-Jentoft A et al. Assessment of muscle function and physical performance in daily clinical practice. Submitted 2018.
143. Bruyere O, Beaudart C, Reginster J-V et al. Assessment of muscle mass, muscle strength and physical performance in clinical practice: an international survey. *Eur Geriatr Med* 2016; 7: 243-46.
144. Abellan van Kan G, Rolland Y, Andrieu S et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in communitydwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (LANA) Task Force. *J Nutr Health Aging* 2009; 13: 881-9.
145. Peel NM, Kuys SS, Klein K Gait speed as a measure in geriatric assessment in clinical settings: a systematic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013; 68: 39-46.
146. Studenski S, Perera S, Patel K et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA* 2011; 305: 50-8.
147. Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF et al. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55: M221-31.
148. Maggio M, Ceda GP, Ticinesi A et al. Instrumental and noninstrumental evaluation of 4-meter walking speed in older individuals. *PLoS One* 2016; 11: e0153583.
149. Rydwik E, Bergland A, Forsen L et al. Investigation into the reliability and validity of the measurement of elderly people's clinical walking speed: a systematic review. *Physiother Theory Pract* 2012; 28: 238-56.
150. <https://www.nia.nih.gov/research/labs/leps/short-physical-performance-battery-sppb>. Short Physical Performance Battery. [cited 2018 March 19].

151. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on sarcopenia in older people. *Age Ageing* 2010; 39: 412-23.
152. Podsiadlo D, Richardson S. The timed 'Up & Go': a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 142-8.
153. Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB et al. Added value of physical performance measures in predicting adverse health-related events: results from the Health, Aging And Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 251—9.
154. Pavasini R, Guralnik J, Brown JC et al. Short physical performance battery and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2016; 14: 215.
155. Vestergaard S, Patel KV, Bandinelli S et al. Characteristics of 400-meter walk test performance and subsequent mortality in older adults. *Rejuvenation Res* 2009; 12: 177—84.
156. Bergland A, Jorgensen L, Emaus N et al. Mobility as a predictor of all-cause mortality in older men and women: 11.8 year follow-up in the Tromso study. *BMC Health Serv Res* 2017; 17: 22.
157. Cederholni T. Barazzoi R. Austin P. Ballmer P. Biolo G. Bischoff SC, Compiler C. Correia I. Higashiigucii T. Holst M. et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clinical nutrition* 2016.
158. Maasberg S, Knappe-Drzikova B, Vonderbeck D, Jann H, Weylandt KH, Grieser C, Pascher A, Schefold JC, Pavel M, Wiedenmann B, Sturm A and Pape UF. Malnutrition Predicts Clinical Outcome in Patients with Neuroendocrine Neoplasias. *Neuroendocrinology*. 2015
159. Attar A, Malka D, Sabate JM et al. Malnutrition is high and underestimated during chemotherapy in gastrointestinal cancer: an AGEO prospective cross-sectional multicenter study. *Nutr Cancer*. 2012; 64:535-542.
160. Hebuterne X, Lemaire E, Michallet M, de Montreuil CB, Schneider SM and Goldwasser F. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014; 38:196-204.
161. Pressoir M, Desne S, Berchery D, Rossignol G, Poiree B, Meslier M, Traversier S, Vittot M, Simon M, Gekiere JP, Meuric J, Serot F, Falewee MN, Rodrigues I, Senesse P, Vasson MP, et al. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. *Br J Cancer*. 2010; 102:966-971.
162. Planas M, Alvarez-Hernandez J, Leon-Sanz M, Celaya-Perez S, Araujo K, Garcia de Lorenzo A and researchers PR. Prevalence of hospital malnutrition in cancer patients: a sub-analysis of the PREDyCES study. *Support Care Cancer*. 2016; 24:429-435.

163. Silva FR, de Oliveira MG, Souza AS, Figueroa JN and Santos CS. Factors associated with malnutrition in hospitalized cancer patients: a cross-sectional study. *Nutr J*. 2015; 14:123.
164. Ryan AM, Power DG, Daly L, Cushen SJ, Ni Bhuachalla E and Prado CM. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: the skeleton in the hospital closet 40 years later. *Proc Nutr Soc*. 2016:1-13.
165. Gyan E, Raynard B, Durand JP, Lacau Saint Guily J, Gouy S, Movschin ML, Khemissa F, Flori N, Oziel-Taieb S, Bannier Braticovic C, Zeanandin G, Hebert C, Savinelli F, Goldwasser F, Hebuterne X and NutriCancer Investigator G. Malnutrition in Patients With Cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017:Epub ahead of print.
166. Muscaritoli M., Lucia S., Farcomeni Al. et al. (2017). Prevalence of malnutrition in patients at first medical oncology visit: The PreMiO study. *Oncotarget*. 8. 10.18632/oncotarget.20168.
167. <https://www.cancervic.org.au/living-with-cancer/nutrition/malnutrition>
168. Fearon K, Voss A, Hustead I. (2006) Cancer Cachexia Study Group. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *American Journal of Clinical Nutrition* 83(6): 1345-1350.
169. Coss C, Bohl C, Dalton J. (2011) Cancer cachexia therapy: a key weapon in the fight against cancer. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 14: 268-273.
170. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clinical Nutrition*. 2019 February: p. 1-9.
171. Jensen GL, Mirtallo J, Compber C, Dhaliwal R, Forbes A, Grijalba RF, et al., International Consensus Guideline Committee. Adult starvation and disease-related malnutrition: a proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee. *J Parenter Enter Nutr* 2010;34:156-9. *Clin Nutr* 2010;29:151-3.
172. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr* 2017;36:49-64.
173. Soeters PB, Reijven PL, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Schols JM, Halfens RJ, Meijers JM, et al. A rational approach to nutritional assessment. *Clin Nutr* 2008;27:706-16.
174. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *J Parenter Enter Nutr* 1987;11:8-13.
175. White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M, Academy Malnutrition Work Group; A.S.P.E.N. Malnutrition Task Force; A.S.P.E.N. Board of Directors. 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). *J Parenter Enter Nutr* 2012;36:275-83.
176. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition - an ESPEN consensus statement. *Clin Nutr* 2015;34:335-40.
 177. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M, Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003;22:415-21.
 178. Skipper A, Ferguson M, Thompson K, Castellanos VH, Porcari J. Nutrition screening tools: an analysis of the evidence. *J Parenter Enter Nutr* 2012;36(3):292-8.
 179. van Bokhorst-de van der Schueren MA, Guaitoli PR, Jansma EP, de Vet HC. Nutrition screening tools: does one size fit all? A systematic review of screening tools for the hospital setting. *Clin Nutr* 2014;33:39-58.
 180. Chen LK, Lee WJ, Peng LN, Liu LK, Arai H, Akishita M, Asian working group for sarcopenia. Recent advances in sarcopenia research in Asia: updat from the Asian working group for sarcopenia. *JAMDA* 2016;17:767.e1-7.
 181. Jensen GL, Hsiao PY, Wheeler D. Adult nutrition assessment tutorial. *J Parenter Enter Nutr* 2012;36:267-74.
 182. Tolonen H, Koponen P, Aromaa A, Conti S, Graff-Iversen S, Grøtvedt L, Kaniëff M, Mindell J, Natunen S, Primatesta P, et al. Recommendations for the Health Examination Surveys in Europe, Helsinki: National Public Health Institute of Finland. Report No.: B21/2008. 2008. Internet: www.thl.fi accessed Date Accessed).
 183. Survey) NNHaNE. Anthropometry procedures manual. 2004;3/21-3/3. Internet: http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes_03_04/BM.pdf. accessed Date Accessed).
 184. Garrow JS, Webster J. Quetelet's index (W/H²) as a measure of fatness. *International journal of obesity* 1985;9(2):147-53.
 185. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. World Health Organization technical report series 2003;916:i-viii, 1-149, backcover.
 186. 2013-2014 National Health and Nutrition Examination Survey Muscle Strength Procedures Manual
 187. Chang VT, Hwang SS, Feuerman M. Validation of the Edmonton Symptom Assessment Scale. *Cancer*. 2000 May 1;88 (9):2164-71.
 188. Grundmann O, Yoon SL, Williams JJ. The value of bioelectrical impedance analysis and phase angle in the evaluation of malnutrition and quality of life in cancer patients--a comprehensive review. *Eur J Clin Nutr*. 2015 Dec;69 (12):1290-7.
 189. Kruizenga H, van Keeken S, Weijs P, Bastiaanse L, Beijer S, Jager-Wittenaar H, 6t al. Undernutrition screening survey in 564,063 patients: patients with a positive undernutrition screening score stay in hospital 1.4 d longer. *Am Nutr* 2016;103:1026-1032.

190. Stratton RJ, Green G, Elia M. Disease-related Malnutrition: An Evidence-based Approach to Treatment Cabi; 2003.
191. Bozzetti F, Group SW. Screening the nutritional status in oncology: a preliminary report on 1,000 outpatients. *Support Care Cancer* 2009;17:279-284.
192. Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, Antoun S, Bozzetti F, Deans C, et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *J Clin Oncol* 2015;33:90-99.
193. Poisson J, Martinez-Tapia C, Heitz D, Geiss R, Albrand G, Falandry C, Gisselbrecht M, Couderc AL, Boulahssass R, Liuu E, Boudou-Rouquette P, Chah Wakilian A, Gaxatte C, Pamoukdjian F, de Decker L, Antoine V, Cattenoz C, Solem-Laviec H, Guillem O, Medjenah H, Natella PA, Canouï-Poitaine F, Laurent M, Paillaud E. Prevalence and prognostic impact of cachexia among older patients with cancer: a nationwide cross-sectional survey (NutriAgeCancer). *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021 Dec;12(6):1477-1488. doi: 10.1002/jcsm.12776.

Mini Nutritional Assessment MNA®

Nestlé
Nutrition Institute

Last name:		First name:		
Sex:	Age:	Weight, kg:	Height, cm:	Date:

Complete the screen by filling in the boxes with the appropriate numbers.
Add the numbers for the screen. If score is 11 or less, continue with the assessment to gain a Malnutrition Indicator Score.

Screening	
A Has food intake declined over the past 3 months due to loss of appetite, digestive problems, chewing or swallowing difficulties? 0 = severe decrease in food intake 1 = moderate decrease in food intake 2 = no decrease in food intake	☐
B Weight loss during the last 3 months 0 = weight loss greater than 3kg (6.6lbs) 1 = does not know 2 = weight loss between 1 and 3kg (2.2 and 6.6 lbs) 3 = no weight loss	☐
C Mobility 0 = bed or chair bound 1 = able to get out of bed / chair but does not go out 2 = goes out	☐
D Has suffered psychological stress or acute disease in the past 3 months? 0 = yes 2 = no	☐
E Neuropsychological problems 0 = severe dementia or depression 1 = mild dementia 2 = no psychological problems	☐
F Body Mass Index (BMI) (weight in kg) / (height in m²) 0 = BMI less than 19 1 = BMI 19 to less than 21 2 = BMI 21 to less than 23 3 = BMI 23 or greater	☐
Screening score (subtotal max. 14 points) 12-14 points: Normal nutritional status 8-11 points: At risk of malnutrition 0-7 points: Malnourished For a more in-depth assessment, continue with questions G-R	☐ ☐
Assessment	
G Lives independently (not in nursing home or hospital) 1 = yes 0 = no	☐
H Takes more than 3 prescription drugs per day 0 = yes 1 = no	☐
I Pressure sores or skin ulcers 0 = yes 1 = no	☐
J How many full meals does the patient eat daily? 0 = 1 meal 1 = 2 meals 2 = 3 meals	☐
K Selected consumption markers for protein intake • At least one serving of dairy products (milk, cheese, yoghurt) per day yes ☐ no ☐ • Two or more servings of legumes or eggs per week yes ☐ no ☐ • Meat, fish or poultry every day yes ☐ no ☐ 0.0 = if 0 or 1 yes 0.5 = if 2 yes 1.0 = if 3 yes	☐ ☐
L Consumes two or more servings of fruit or vegetables per day? 0 = no 1 = yes	☐
M How much fluid (water, juice, coffee, tea, milk...) is consumed per day? 0.0 = less than 3 cups 0.5 = 3 to 5 cups 1.0 = more than 5 cups	☐ ☐
N Mode of feeding 0 = unable to eat without assistance 1 = self-fed with some difficulty 2 = self-fed without any problem	☐
O Self view of nutritional status 0 = views self as being malnourished 1 = is uncertain of nutritional state 2 = views self as having no nutritional problem	☐
P In comparison with other people of the same age, how does the patient consider his / her health status? 0.0 = not as good 0.5 = does not know 1.0 = as good 2.0 = better	☐ ☐
Q Mid-arm circumference (MAC) in cm 0.0 = MAC less than 21 0.5 = MAC 21 to 22 1.0 = MAC 22 or greater	☐ ☐
R Calf circumference (CC) in cm 0 = CC less than 31 1 = CC 31 or greater	☐
Assessment (max. 16 points)	☐ ☐ ☐ ☐
Screening score	☐ ☐ ☐ ☐
Total Assessment (max. 30 points)	☐ ☐ ☐ ☐
References 1. Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. Overview of the MNA® - Its History and Challenges. <i>J Nutr Health Aging</i> . 2006; 10 :456-465. 2. Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). <i>J Geront</i> . 2001; 56A : M366-377 3. Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? <i>J Nutr Health Aging</i> . 2006; 10 :466-487. © Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners © Nestlé, 1994, Revision 2009. N67200 12/99 10M For more information: www.mna-elderly.com	
Malnutrition Indicator Score 24 to 30 points ☐ Normal nutritional status 17 to 23.5 points ☐ At risk of malnutrition Less than 17 points ☐ Malnourished	