Patofiziologija kaheksije

Magličić, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:950144

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Ana Magličić

Patofiziologija kaheksije

Diplomski rad



Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za patofiziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof.dr.sc. Zdenka Kovača i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015/2016.

SADRŽAJ

1. UVOD **1**

1.1. Kaheksija i podhranjenost 3

1.2. Najvažniji upalotvorni citokini u kaheksiji 5

1.3. Hipermetabolizam 8

1.4. Mehanizmi kontrole gladi i potrošnje energije 8

1.5. Glavni anabolički i katabolički signalni putevi u mišićima 9

1.5.1. Proteasomska razgradnja bjelančevina 11

1.5.2. Autofagni mehanizmi razgradnje podstaničnih struktura 11

1.6. Glavni signalni putevi u održavanju masnog tkiva 12

1.7.Umor u kaheksiji 13

2. KAHEKSIJA U TUMORSKIM BOLESTIMA **14**

2.1. Aktivacija imunosnog sustava u tumorskim bolestima 14

2.2. Hipermetabolizam u tumorskoj kaheksiji 16

2.3. Anoreksija u tumorskoj kaheksiji 17

2.4. Utjecaj tumorske kaheksije na skeletni mišić 19

2.5. Utjecaj tumora na masno tkivo 22

3. KAHEKSIJA U KRONIČNOM ZATAJENJU SRCA **24**

3.1. Imunosna i neurohormonalna aktivacija 25

3.2. Utjecaj KZS na mišićno tkivo 26

3.3. Uloga miostatina u atrofiji skeletnih mišića 27

3.4. Metabolizam masnog tkiva u KZS 28

3.5. Anoreksija u KZS 29

4. KAHEKSIJA U KRONIČNOJ BUBREŽNOJ BOLESTI **29**

4.1.Srčano-bubrežni sindromi 29

4.2. Aktivacija imunosnog sustava u KBB 30

5. KAHEKSIJA U KOPB-u **31**

5.1. Aktivacija imunosnog sustava u KOPB-u 32

5.2. Poremećaj prehrane u KOPB-u 32

5.3. Gubitak mišićnog tkiva u KOPB-u 33

5.4. Promjene u masnom tkivu u KOPB-u 34

6. PROTURJEČNOST PRETILOSTI U KAHEKSIJI **34**

7. LIJEČENJE KAHEKSIJE **37**

8. ZAKLJUČAK **39**

9. ZAHVALE **40**

10. LITERATURA **41**

11. ŽIVOTOPIS **67**

KRATICE I SIMBOLI

AIDS – sindrom stečene imunodeficijencije, od engl. *acquired immune deficiency syndrome*

ALS – autofago-lizosomalni sustav

BMI – indeks tjelesne mase, od engl. *body mass index*

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

HIF – čimbenik induciran hipoksijom, od engl. *Hypoxia Inducable Factor*

HL – Hodgkinov limfom

IL – interleukin

KBB – kronična bubrežna bolest, od engl. *chronic kidney disease*, (CKD)

KOPB – kronično opstruktivna plućna bolest, od engl. *chronic obstructive pulmonary disease*, (COPD)

KZS – kronično zatajenje srca , od engl. *chronic heart failure*, (CHF)

LDH – laktatna dehidrogenaza

LMF – čimbenik koji mobilizira lipide, od engl. *Lipid Mobilizing Factor*

LPS – lipopolisaharid

NFκB – nuklearni čimbenik, od engl. *Nuclear Factor κB*

NK – prirodnoubilačke stanice, od engl. *Natural Killer*

PIF – proteoliza inducirajući čimbenik, od engl. *Proteolysis Inducing Factor*

RAAS – renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

SŽS – središnji živčani sustav

TLR – od engl. *toll-like receptor*

TNF – čimbenik tumorske nekroze, od engl. *Tumor Necrosis Factor*

UPS – ubikvitin-proteasomski sustav

VEGF – žilnoendotelni čimbenik rasta, od engl. *Vascular Endothelial Growth Factor*

SAŽETAK

Patofiziologija kaheksije

Ana Magličić

Kaheksija je kompleksan metabolički sindrom povezan s drugom temeljnom bolesti i karakteriziran gubitkom mišićne mase sa ili bez gubitka masnog tkiva. Kaheksija se najčešće pojavljuje u sklopu tumorske bolesti, kroničnog zatajenja srca (KZS), kronične bubrežne bolesti (KBB) i kronične opstrukcijske bolesti pluća (KOPB). Njena prevalencija se kreće od 5-15% u KZS do 50-80% u uznapredovalim tumorskim bolestima. Mortalitet bolesnika raste s pojavom kaheksije. U središtu patogeneze kaheksije jest pojačano oslobađanje upalotvornih citokina, od kojih su najvažniji IL-6, IL-1 i TNFα. Gubitak mišićne mase nastaje zbog povećane razgradnje proteina, njihove smanjene sinteze i smanjene diferencijacije miocita, dok je glavni mehanizam gubitka masnog tkiva pojačana lipoliza. Prepisivački čimbenici NFκB, p38 i FOXO imaju najvažniju ulogu u razgradnji bjelančevina, dok je aktivacija lipaze ovisne o hormonima bitna za lipolizu. Uz katabolizam, anoreksija i hipermetabolizam pridonose gubitku tjelesne mase. Kaheksija nije uzrokovana samo povišenjem upalotvornih citokina, već i drugim medijatorima koji se javljaju u navedenim bolestima i potenciraju njen razvoj: u KZS su povišene razine cirkulirajućeg miostatina i Ang II, u KBB upalu dodatno potiču uremijski toksini, tumorska tkiva luče PIF, HIF, ZAG i LMF, dok hipoksemija pojačava termogenezu u KOPB-u. Kaheksija se, za razliku od podhranjenosti, ne može izliječiti nadomjeskom kalorija, no njena slika se pokušava ublažiti tvarima koji pojačavaju tek. Među najčešće spominjanima su megestrol acetat, grelin i kanabinoidi.

Ključne riječi: kaheksija, citokini, proteoliza, lipoliza, hipermetabolizam.

SUMMARY

Pathophysiology of cachexia

Ana Magličić

Cachexia is a complex metabolic syndrome associated with underlying illness and characterized by loss of muscle with or without loss of fat mass. Cachexia most often accompanies tumors, chronic heart failure (CHF), chronic kidney disease (CKD), and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Its prevalence ranges from 5-15% in chronic heart failure to 50-80% in advanced cancer. The mortality of patients increases with the onset of cachexia. At the focal point of cachexia pathogenesis is an increased release of proinflammatory cytokines with IL-6, IL-1, and TNFα being the most important ones. The loss of muscle mass occurs due to increased protein degradation, its decreased synthesis, and decreased differentiation of myocytes, while the main mechanism of fat tissue loss is increased lipolysis. Transcription factors NFκB, p38, and FOXO have the most important role in proteolyisis, while the activation of hormone sensitive lipase is important for lipolysis. Additionally, catabolism, anorexia, and hypermetabolism add up to loss of body mass. Cachexia is not only caused by proinflammatory cytokines, but also by other mediators that arise in illnesses mentioned above and intensify its development: in CHF the levels of circulatory myostatin and Ang II; in CKD the inflammation is intensified by uremic toxins, tumor tissues secrete PIF, HIF, ZAG, and LMF; in COPD hypoxemia increases thermogenesis. Cachexia, unlike malnutrition, cannot be cured by caloric supplementation, but its presentation is trying to be mitigated by substances that increase appetite. Most frequently mentioned are megestrol acetate, ghrelin, and cannabinoids.

Key words: cachexia, cytokines, proteolysis, lipolysis, hypermetabolism.

UVOD

Riječ "kaheksija" vuče korjenoslovno podrijetlo iz grčkog jezika, od pojmova *κακοσ, kakos* (loše) i *ηεξισ, hexis* (stanje) (1). U medicinsku literaturu dijagnozu kaheksija je uveo Hipokrat spomenuvši ju u opisu bolesnika sa zatajenjem srca : " Stariji čovjek teško diše, kašlje, …, ima bolove u zglobovima, bolest bubrega, kaheksiju, nesanicu…''(2). Definiramo ju kao kompleksno metaboličko stanje povezano s drugom temeljnom bolesti i karakterizirano progresivnim gubitkom mišićne mase s ili bez gubitka masnog tkiva. Najuočljivija značajka kaheksije je gubitak tjelesne težine u odraslih (ne uzimajući u obzir zadržavanje vode) ili zastoj u rastu kod djece (isključujući hormonalne premećaje)(3). Za potvrdu dijagnoze kaheksije potreban je gubitak tjelesne težine veći od 5% (bez prisutnosti edema) unatrag godinu dana ili BMI <20 kg/m2 te prisutnost najmanje 3 značajke od nabrojenih: umor, anoreksija, smanjena mišićna snaga, nizak indeks nemasnog tkiva, anemija (Hb<12g/dl, hipoalbuminemija (<3.2 g/dl) i povišeni upalni parametri (CRP>5 mg/L, IL-6> 4 pg/mL), tablica 1 (3).

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji za kaheksiju . Za postavljenje dijagnoze potrebna je prisutnost jednog glavnog i najmanje 3 sporedna kriterija. Modificirano prema (3).

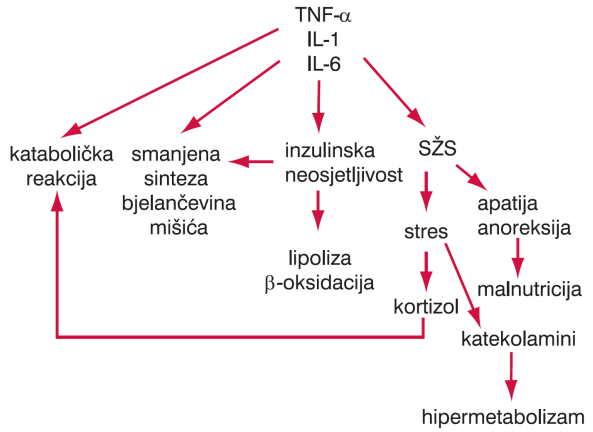
Glavni kriteriji	Sporedni kriteriji
- gubitak najmanje 5% tjelesne mase u zadnjih 12 mjeseci (u slučaju tumora 3-6 mjeseci) ili - BMI < 20 kg/m^2	- smanjena mišićna masa(4,5) - smanjena mišićna snaga(6,7) - umor - anoreksija - Laboratorijski nalazi: a) povišeni upalni parametri CRP > 5 mg/L, IL-6 > 4 pg/mL(8) b) anemija (Hb<12 g/dL) c) hipoalbuminemija (< 3.2 g/dL)

Kaheksija se razvija u bolestima heterogene etiologije, a najčešće se javlja u kroničnom zatajenju srca (KZS), kroničnoj bubrežnoj bolesti (KBB), tumorskim bolestima te kronično opstruktivnoj plućnoj bolesti (KOPB), slika 1(9).



Slika 1. Kaheksija se javlja u sklopu različitih kroničnih bolesti. Preuzeto iz (10)

U središtu patogeneze kaheksije jest pojačano oslobađanje upalotvornih citokina s kataboličkim učinkom. To je poglavito čimbenik tumorske nekroze α (TNFα) te IL-1 i IL-6 koji različitim mehanizmima dovode do očitovanja kaheksije (11). Osim povišenog katabolizma, povišenje upalnih citokina ima za posljedicu hipermetabolizam, inzulinsku rezistenciju, stresni odgovor, anoreksiju s podhranjenosti, depresiju s osjećajem teške iznemoglosti, slika 2 (11). Neovisno o temeljnoj bolesti, njena prevalencija u svijetu je oko 9 milijuna slučajeva (9).

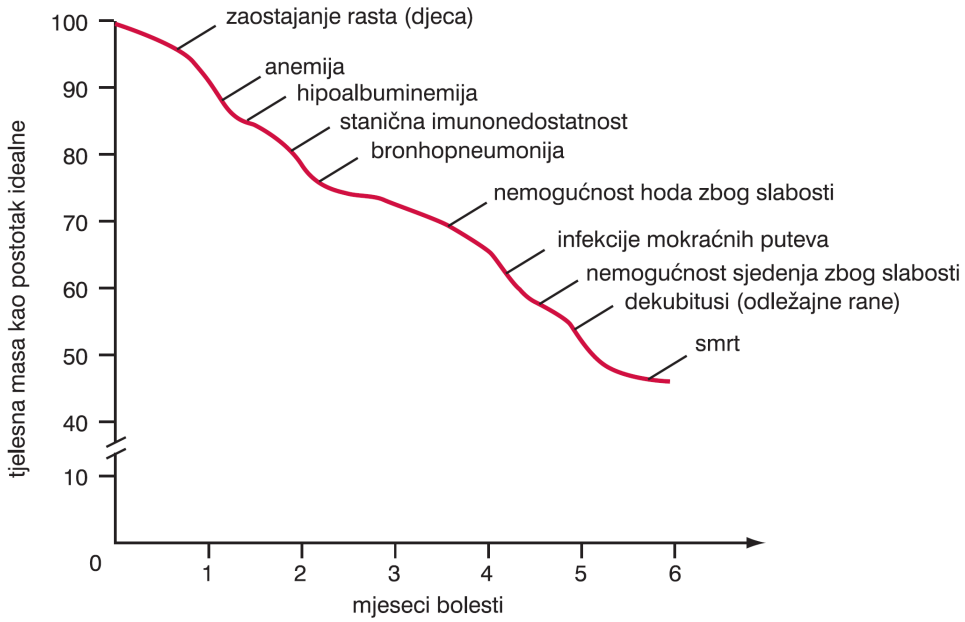


Slika 2. Sudjelovanje upalotvornih citokina u patogenezi kaheksije. Preuzeto iz (11).

1.1. Kaheksija i podhranjenost

Gladovanje, anoreksija nervosa i ostali poremećaji podhranjenosti razlikuju se od kaheksije po tome što se u tim stanjima većinom gubi masno tkivo (12) i endogene bjelančevine (13) te se ta stanja mogu izliječiti pravilnim nadomjeskom kalorija. U gladovanju je bazalni metabolizam i metabolizam u mirovanju kompenzatorno – usporen (14). U gladovanju se može smanjiti za 10, pa čak i do 40% od normalne vrijednosti. Zbog smanjenog bazalnog metabolizma u gladovanju smanjuje se stvaranje topline pa se razvija hipotermija (11). U kaheksiji je, za razliku od toga, povećan bazalni metabolizam. U kaheksiji je pak povećana termogeneza zbog hipermetabolizma i povećanog udjela smeđeg masnog tkiva (15). Također, u kaheksiji nema porasta ketonskih tijela jer zbog prevelikih energetskih potreba nema akumulacije acetil CoA u jetri potrebnog za sintezu acetoacetata i β hidroksibutirata (16). U gladovanju mozak troši ketonska tijela, čime se smanjuje potreba za glukozom i potrošnja bjelančevina za glukoneogenezu. Zbog te prilagodbe i činjenice da se hranom najčešće unose minimalne količine bjelančevina, često pri kroničnom gladovanju i ne postoji negativna bilanca dušika, nego samo negativna ravnoteža ukupnih kalorija. Dušikova ravnoteža pokazuje odnos između anabolizma i katabolizma bjelančevina. To je razlika između dušika unesenog u organizam bjelančevinama u hrani i dušika izlučenog karbmidom, drugim mokraćnim dušikovim spojevima u znoju i fecesu. Dušikova ravnoteža je negativna u stanjima pojačanog katabolizma, ali i u slučaju kada sinteza bjelančevina nije dostatna da nadoknadi njihov gubitak. Kad se smanji ukupna energetska vrijednost hrane, veći se dio energetskih potreba pokriva iz aminokiselina. Stoga energetski manjak u hrani povećava dnevnu potrebu za bjelančevinama, odnosno čini organizam osjetljivim na manjak bjelančevina. Povećana potreba za bjelančevinama javlja se kod težih infekcija, ozljeda i u kaheksiji (11). Negativnu dušićnu ravnotežu nalazimo u 30 do 100% bolesnika s uznapredovalim stadijem tumora (17,18,19). Waterhouse i sur. su pokazali da kod onkoloških bolesnika deficit kalorija može biti praćen i pozitivnom dušićnom mijenom. To su objasnili činjenicom kako tumorsko tkivo zadržava dušik unesen hranom i oslobođen iz tkiva domaćina (20). Kad je manjak bjelančevina veći, pojavljuje se hipoproteinemija s osobitim smanjenjem albuminske frakcije (11). Zbog manjka bjelančevina u hrani, tijekom gladovanja se razvijaju različiti sekundarni poremećaji, redosljedom prikazanim na slici 3. Uslijed smanjene zalihe bjelančevina razvija se anemija, hipoalbuminemija i imunonedostatnost što za posljedicu ima razvitak raznih infekcija. Smanjenje mišićne mase i

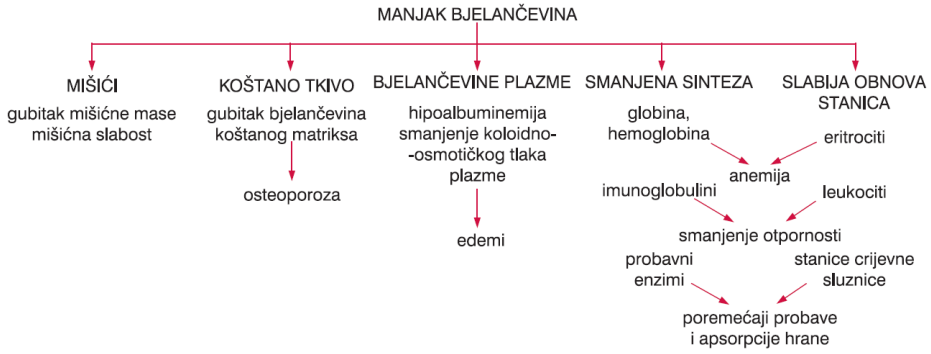
snage dovodi do nepokretnosti što pogoduje razvoju mokraćnih infekcija i dekubitusa. Sekundarni poremećaji u konačnici dovode do smrti.



Slika 3. Tijekom gladovanja s pretežnim manjkom bjelančevina u hrani manjak bjelančevina pokreće sekundarne etiopatogenetske procese. Preuzeto iz (11).

Osim u gladovanju, manjak bjelančevina javlja se i u kaheksiji, posljedično anoreksiji i pokretanju kataboličke reakcije u tijelu, slika 3. Hipoalbuminemija se javlja kod skoro svih onkoloških bolesnika, i, iako je izraženija u naprednijim stadijima bolesti, može se javiti i kod bolesnika s još relativno lokaliziranim tumorom (21,22,23). Pri gubitku 30 g tkivnih bjelančevina izgubi se 1 g bjelančevina plazme. U odraslih se izrazita hipoproteinemija pojavljuje nakon gubitka 2 do 3 kg od ukupno 11 do 12 kg tkivnih bjelančevina. Funkcija albumina je održavanje koloidno-osmotičkog tlaka plazme i pravilne raspodjele izvanstanične tekućine, te vezivanje mnogih tvari (nekonjugirani bilirubin, kalcij, slobodne masne kiseline) (11). Najvažnije posljedice manjka bjelančevina prikazane su na slici 4. Manjak bjelančevina pogađa nekoliko organskih sustava. Lokomotorni sustav je oslabljen uslijed mišićne atrofije i smanjene gustoće kosti. Zbog hipoalbuminemije smanjen je koloidno-osmotički tlak plazme te se razvijaju edemi. Krvotvorni sustav je pogođen smanjenom sintezom hemoglobina i imunoglobulina, te smanjenom obnovom eritrocita i leukocita što dovodi do razvoja anemije i imunonedostatnosti.

Poremećaj probave i smanjena apsorpcija hrane zbog smanjene sinteze probavnih enzima i slabije obnove crijevne sluznice još više pogoršavaju manjak bjelančevina.



Slika 4. Najvažnije posljedice manjka bjelančevina. Preuzeto iz (11).

Također, kaheksiju treba razlikovati od sarkopenije koja se javlja prilikom starenja i definirana je kao napredujući gubitak mišićne mase i snage s rizikom razvijanja onesposobljenosti, loše kvalitete života i smrti. U sarkopeniji se gubitak mišićne mase zbiva zbog procesa starenja i razvijanja ”anaboličke neosjetljivosti” (24) te se za razliku od kaheksije masno tkivo može i nakupljati (25).

1.2. Najvažniji upalotvorni citokini u kaheksiji

IL-6 stvaraju monociti, stanice mezotela, fibroblasti, adipociti i limfociti na poticaj TNFα, IL-1β, bakterijskih endotoksina, tjelovježbe i oksidacijskog stresa , tablica 2 (26).
Povišene koncentracije IL-6 se u humanim studijama konstantno povezuju s gubitkom tjelesne mase i smanjenom stopom preživljenja (27).

Iako IL-6 sudjeluje u cijeljenju i regeneraciji mitotski aktivnih tkiva poput kože i jetre (28-30) te hipertrofiji mišića (29), njegov utjecaj na gubitak mišićne mase, tumorigenezu i proizvodnju bjelančevina akutne faze pripisuje se činjenici da različito djeluje pri akutno i kronično visokim razinama u serumu (31). Akutni stanični odgovor na IL-6 u uvjetima bez upale je ograničen izražajem membranskog receptora za IL-6 (mIL-6R) (32-34). mIL-6R se nalazi samo na hepatocitima i leukocitima, a transmembranski receptor gp130, na koji se veže kompleks IL-6 i IL-6R (35), izražen je na većini stanica (36). Djelovanje IL-6 na sve stanice koje posjeduju gp130

je posredovano topljivim IL-6R (sIL-6R) (37). Predložena su dva mehanizma nastanka sIL-6R (38). Može nastati alternativnim izrezivanjem mRNA za mIL-6R (39,40) ili proteolitičkim cijepanjem veze između izvanstaničnog dijela i transmembranskog dijela IL-6R (41). U proteolitičkom cijepanju, najvažniju ulogu imaju aktivirane CD4+ stanice (42). Na taj način stanica postaje osjetljivija na djelovanje IL-6 što se zbiva pri dugotrajoj izloženosti upalnom okruženju.

IL-1 obuhvaća dvije strukturno i funkcijski slične molekule IL-1α i IL-1β. Djelovanja tih dviju molekula su gotovo istovjetna,tablica 2 (43). IL-1α je konstitutivno izražen u epitelnim stanicama cijelog gastrointestinalnog trakta, stanicama pluća, jetre, bubrega, endotelnim stanicama i astrocitima. Uslijed ishemijskih događaja poput infarkta miokarda, moždanog udara, akutnog bubrežnog zatajenja i tumorske nekroze, oslobađa se prekursor IL-1α (44). Za razliku od njega, IL-1β izražava se samo u patološkim stanjima kada ga izlučuju monociti, makrofazi i dendritičke stanice (45). Gotovo svi mikrobiološki produkti induciraju IL-1β preko aktivacije TLR, ali i sam IL-1, bilo α ili β, potiče svoje oslobađanje pozitivnom povratnom spregom (45). IL-1 djeluje na središnji živčani sustav, gdje aktivira os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (44). U hipotalamusu potiče sintezu prostaglandina E2 koji potom povisuje tjelesnu temperaturu (43). Uslijed povišene temperature povećana je mobilnost leukocita. Također, na endotelnim stanicama potiče izražaj prijanjajućih molekula (44). IL-1 produžuje životni vijek neutrofila i makrofaga (46). Upalotvorna djelovanja IL-1 sinergistična su i uvelike se preklapaju s djelovanjima TNFα (što je posljedica sličnih signalnih puteva), samo što IL-1 ne uzrokuje apoptozu (43).

Glavni izvor TNFα su makrofagi nakon aktivacije TLR. T stanice luče TNF α uslijed stimulacije antigenom, a fibroblasti kao odgovor na virusnu infekciju, tablica 2 (47). Osim što aktivira endotelne stanice i povećava izražaj prijanjajućih molekula, TNFα potiče marginalizaciju neutrofila. U velikim dozama inhibira eritropoezu i mijelopoezu (43). U kaheksiji igra važnu ulogu potičući proteolizu i lipolizu. U ranim stadijama tumorigeneze, sudjeluje u angiogenezi i invaziji (48,49). Prema Arruda i sur. (50), visoke koncentracije TNFα utječu na izražaj neuroprijenosnika i prijenos signala u hipotalamusu na način da se povisi tjelesna temperatura, poveća se omjer potrošnje kisika i stvaranja ugljikovog dioksida i potrošnja energije, a to sve pridonosi gubitku tjelesne mase u kaheksiji.

INFγ luče aktivirani limfociti T i aktivirane NK stanice, a možda i aktivirani makrofagi (43). Nakon prepoznavanja LPS-a i drugih patogenih molekula makrofagi, dendritičke stanice i neutrofile stvaraju IL-12 (51-54) koji potiče antigenom podražene naivne CD4+ T i NK stanice na lučenje INFγ, tablica 2 (55,56). Sam INFγ potiče lučenje IL-12 (57). Kao i brojni citokini, čimbenici rasta i hormoni, INFγ aktivacijom JAK/STAT signalnog puta regulira izražaj gena (58). Od brojnih djelovanja INFγ, najvažnija su ova: aktivacija makrofaga (odavno poznati čimbenik aktivacije makrofaga ili MAF zapravo je INFγ), aktivacija stanica NK, diferencijacija T_H0 u stanice T_H1 te pojačanje izražaja molekula MCH-I i MCH-II. Ima i snažno protuproliferacijsko djelovanje, tj. koči umnožavanje virusa i rast nekih tumorskih stanica (43).

Tablica 2. Mehanizmi djelovanja upalotvornih citokina

Citokin	Pobuda izlučivanja citokina	Mehanizmi djelovanja
IL-6	TNFα IL-1β bakterijski endotoksin tjelovježba oksidacijski stres (59)	- ↑ razgradnja bjelančevina (60) - ↓sinteza bjelančevina (61-63) - ↓ diferencijacija progenitornih mišićnih stanica(64) - ↓ proizvodnja albumina u jetri (65) - učinak na SŽS: anoreksija i povećana potrošnja energije(66)
TNFα	makrofagi(građevni dijelovi mikroorganizama aktiviraju TLR) T stanice (odgovor na antigene) fibroblasti (u virusnoj infekciji) (47)	- ↑ razgradnja bjelančevina (67) - ↓ sinteza bjelančevina (68) - ↓ proizvodnja albumina u jetri (65) - ↑ lipoliza (69) - ↑ IL-6 (43) - anoreksogeno djelovanje na hipotalamus (70) i periferno preko n. vagusa (71,72) - potiče apoptozu mišićnih vlakana tipa II (73) - disfunkcija endotela (74)
IL-1	mikrobiološki produkti preko TLR IL-1 (45)	- snažno anoreksogeno djelovanje (75) - ↑ tjelesnu temperaturu (43) - ↑ izražaj prijanjajućih molekula (44) - ↑ IL-6 (43)
INFγ	IL-12 (nakon pobude makrofaga, dendritičkih stanica i neutrofila LPS-om) (51-54)	- aktivacija makrofaga, NK stanica i poticanje T_H1 odgovora(43) - ↑ IL-12 (57)

1.3. Hipermetabolizam

Oko 70% ukupne potrošnje energije, u osoba koje provode sjedilački način života, odnosi se, metabolizam u mirovanju (REE, prema engl. *resting energy expenditure*) (76). Smeđe masno tkivo svoju boju zahvaljuje mnoštvu mitohondrija i bogatoj žilnoj mreži (77). U mitohondijima smeđeg masnog tkiva oksidacija i fosforilacija nisu spregnute, nego se fosforilacija zbiva na razini supstrata, npr. na razini sukcinat tiokinaze i u glikolizi. Dakle, oksidacija proizvodi mnogo topline, a malo supstratne energije se prevodi u ATP. Bjelančevina termogenin djeluje kao prijenosnik protona, bez spregnute sinteze ATP-a, te kao takav sudjeluje u rasipanju elektrokemijskog potencijala duž mitohondrijske membrane te oksidacijskom fosforilacijom ne dolazi do sinteze ATP-a (78). U skupinu proteina koji ometaju fosforilaciju (rasprezne bjelančevine, engl. *uncoupling protein*), osim termogenina (UCP1) spada ju još i UCP2 i UCP3. UCP1 se nalazi samo u smeđem masnom tkivu , UCP2 u većini tkiva, a UCP3 u smeđem masnom tkivu i skeletnim mišićima (79). U kaheksiji, kako će kasnije biti detaljnije opisano, povećane su razine proteina koji ometaju fosforilaciju te bijelo masno tkivo poprima značajke smeđeg masnog tkiva.

1.4. Mehanizmi kontrole gladi i potrošnje energije

Nekoliko hipotalamičkih živčanih centara sudjeluje u regulaciji unosa hrane. Lateralne jezge hipotalamusa djeluju kao centar za hranjenje, a ventromedijalne kao centar za sitost. U hipotalamičkim arkuatnim jezgrama postoje dvije različite vrste neurona koji su osobito važni u nadzoru nad tekom i potrošnjom energije: proopiomelanokortinski (POMC) neuroni koji proizvode hormon koji stimulira melanocite (αMSH) i prijepis reguliran kokainom i amfetaminom (CART) te neuroni koji proizvode oreksigenične tvari neuropeptid Y (NPY) i bjelančevinu srodnu aguti-proteinu (AGRP). Aktivacija NPY-AGRP-neurona povećava unos hrane i smanjuje potrošnju energije. αMSH djeluje preko melanokortinskih receptora (MCR) nađenih na neuronima paraventrikularnih jezgara hipotalamusa. Aktivacija MCR-3 i MCR-4 smanjuje unos hrane i povećava potrošnju energije aktiviranjem živčanih puteva koji se šire do jezgre solitarnog trakta i potiču simpatički živčani sustav (80). Od upalnih citokina najvažniju ulogu imaju TNFα, IL-1 i IL-6. Primjena ovih citokina na glodavcima je uzrokovala smanjenje unosa hrane (81-83). IL-1 je najpotentniji anoreksični citokin (84), a u njegovom anoreksičnom

učinku veliku ulogu igra neuroprijenosnik serotonin. Serotoninski receptori se nalaze u arkuatnim jezgrama hipotalamusa, 5-HT2cR na anoreksičnim neuronima, a 5-HT1bR na oreksičnim NPYneuronima (85). Na pojačanu serotoninsku aktivnost utječe više čimbenika. Serotonin je prekursor za sintezu melatonina te se smatra kako poremećena sinteza melatonina u kahektičnih bolesnika utječe na nakupljanje serotonina u hipotalamusu.

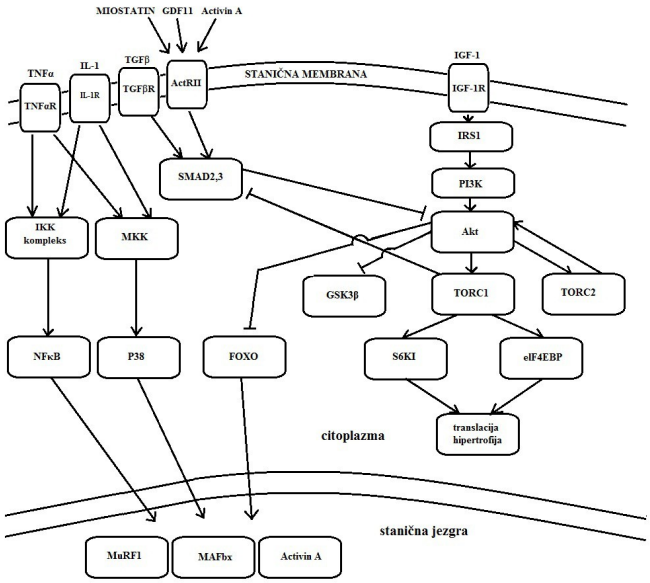
Hormon grelin ima značajnu ulogu u stimuliranju gladi i smanjnju potrošnje energije (86). Grelin se veže na GHSR-1 (prema engl. *growth hormone secretagogue*) u arkuatnim i ventromedijalnim jezgrama hipotalamusa što dovodi do pojačanog izražaja AgRP i neuropeptida Y (87) i smanjenog izražaja proopiomelanokortinskog peptida koji potiskuje osjećaj gladi (88). Luče ga poglavito kiselinske stanice želudca, ali se u manjoj mjeri luči i u crijevu. Koncentracija mu se povisuje tijekom gladovanja (80). Grelin se u krvi nalazi u dva oblika: acetilirani(<10%) i neacetilirani (89,90). Acetilirani grelin potiče unos hrane, a neacetilirani potiče povećanu potrošnju energije.

Suprotno djelovanje od grelina ima adipokin leptin. Aktivirajući svoje receptore u arkuatnim i paraventrikularnim jezgrama hipotalamusa leptin smanjuje razine tvari koje potiču apetit poput NPY i i AgRP, preko POMC neurona oslobađa αMSH, povećava tonus simpatikusa, smanjuje izlučivanje inzulina i povećava proizvodnju tvari koje inhibiraju unos hrane poput hormona koji oslobađa kortikotropin (80).

1.5. Glavni anabolički i katabolički signalni putevi u mišićima

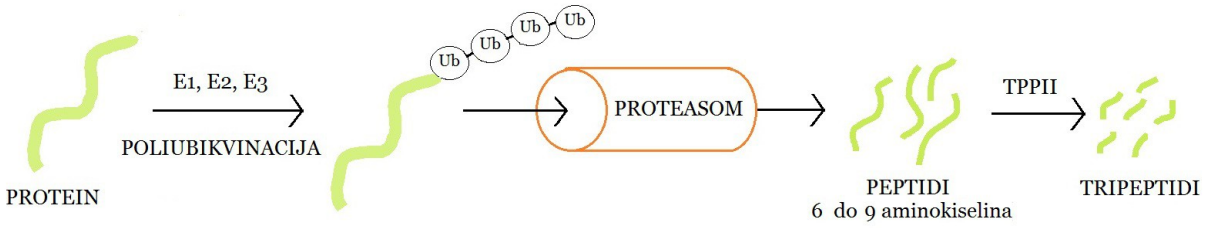
Najznačajniji anabolički signalni put u mišićnim stanicama je PI3K/Akt/mTOR kojeg aktivira inzulin ili IGF-1 preko IRS-1 (prema engl. *insulin receptor substrate -1*), slika 5 (91). Aktivacija Akt, preko mTOR1 kompleksa, ima u konačnici porast izražaja eukariotskog inicijacijskog čimbenika elf4E i ribosomske bjelančevine S6 (92). TOR2 kompleks povratno aktivira Akt (93). Studije na transgeničnim miševima koji pojačano izražavaju IGF-1, pokazale su njegov pozitivan učinak na diferencijaciju miocita i hipetrofiju mišića (94). Katabolizam se odvija preko NFκB, FOXO i p38 transkripcijskih čimbenika koji pojačavaju izražaj gena koji kodiraju sastavnice ubikvitin proteasomskog sustava, E3 ubikvitin ligaze: MAFbx/atrogin1 (prema engl. *muscle atrophy F box*) i MuRF1(prema engl. *muscle RING finger 1*) te gena kodirajućeg za Aktivin A, slika 5 (95,96). MAFbx veže ubikvitin na inicijacijski čimbenik elF3-f i time suprimira sintezu

bjelančevina, (97) a MuRF 1 sudjeluje u razgradnji bjelančevina i njegov glavni supstrat je miozin (98). Anabolički i katabolički signalni putevi su u međusobnoj interakciji, slika 4. Akt inhibira FOXO (99), a prepisivački čimbenici SMAD 2 i 3, koje aktiviraju citokini iz obitelji TGFβ poput miostatina, inhibiraju Akt (100) .



Slika 5. Glavni signalni putevi u kontroli mišićne atrofije i hipertrofije. Modificirano prema (101)

Razgradnja bjelančevina u mišićnoj atrofiji odvija se preko ubikvitin-proteasomskog sustava (UPS) (76, 102) i autofago-lizosomalnog sustava (ALS). Bjelančevine, obilježeni ubikvitinskim lancem, razgrađuju se u proteinskom kompleksu proteasomu do peptida veličine 6 do 9 aminokiselina (103) koje zatim cijepaju proteaze tripeptidil peptidaze II (TPPII) na tripeptide, slika 6 (76). U procesu ubikvitinacije ključna su tri enzima: E1 aktivirajući enzim, E2 ligaza te E3 transferaza (78).



Slika 6. Shematski prikaz razgradnje bjelančevina preko ubikvitin-proteasomskog sustava. Kratice : Ub-ubikvitin

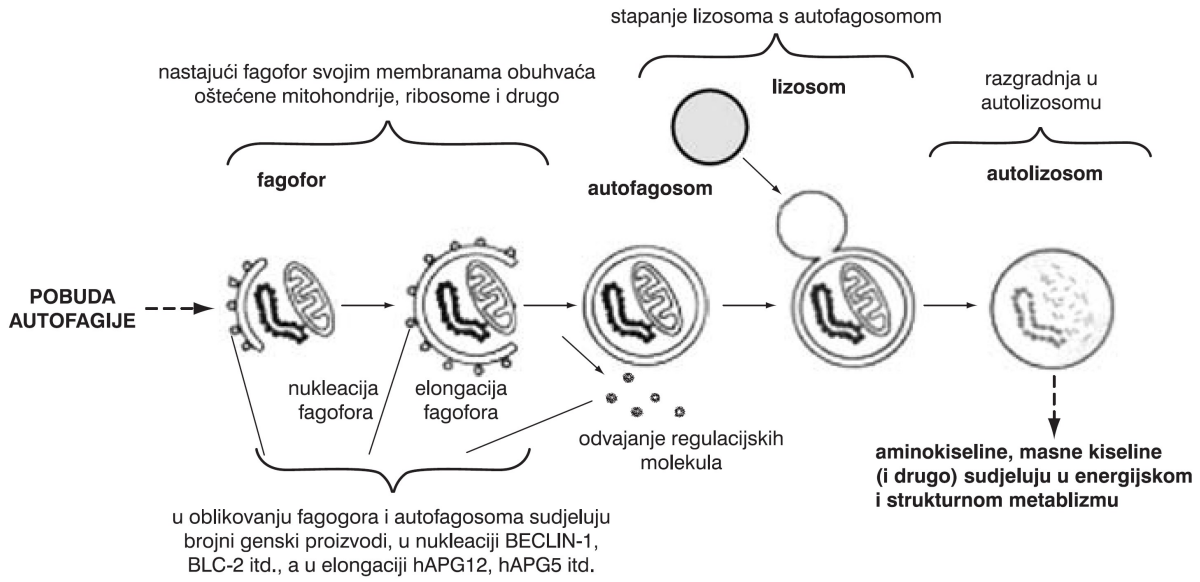
1.5.1. Proteasomska razgradnja bjelančevina

Razgradnja bjelančevina pomoću ubikvitin-proteasomsog sustava (UPS-a), za razliku od ALS-a ovisi o ATP-u. Ubikvitin, nazvan tako jer je prisutan u svim eukariotskim stanicama, maleni je protein (8.5 kDa) koji obilježava mnoge unutarstanične bjelančevine za razgradnju. Nekoliko molekula ubikvitina povezano je ne-α-peptidnim vezama stvorenim između karboksilnog kraja ubikvitina i ε-amino-skupine lizinskog ostatka u ciljanoj bjelančevini (78). Ubikvitin je povezan s uklanjanjem nepravilno nabranih bjelančevina i regulacijskih enzima kratkih vremena poluživota. Također, uključen je u kontrolu staničnog ciklusa (razgradnja ciklina), popravak DNK, aktivaciju NFκB, trošenje mišića, virusne infekcije i u mnoge druge važne fiziološke i patološke procese. U procesu ubikvitinacije ključna su tri enzima: E1 aktivirajući enzim, E2 konjugirajući enzim te E3 ligaza. Potonji enzim je taj koji daje specifičnost za supstrat. Na bjelančevinu koja se usmjeruje na razgradnju u proteasomu mora biti vezano najmanje 4 molekule ubikvitina (78). Proteasom je cilindrična struktura sastavljena od 50 podjedinica (α i β prstenovi) (104). Podjedinice okružuju šuplju srž proteasoma u kojoj se nalazi nekoliko čepova koji sadržavaju ATP-aze koje sudjeluju u razmotavanju bjelančevina (78). Na unutrašnjoj površini β podjedinica nalaze se proteolitički enzimi. U proteasomu se bjelančevine razgrađuju do peptida veličine 6 do 9 aminokiselina (28) koje zatim cijepaju proteaze tripeptidil peptidaze II (TPPII) na tripeptide, slika 6 (76).

1.5.2. Autofagni mehanizmi razgradnje podstaničnih struktura

Autofagija je adaptivni katabolički proces ključan za preživljavanje, diferencijaciju, razvoj i homeostazu, a poremećaj autofagije ima etiopatogenetsku ulogu u brojnim skupinama bolesti. Somatske stanice imaju sposobnost samoproždiranja dijelova citoplazme, organela i citoskeletnih struktura. Pri tome se stvaraju autofagosomi, membranska tjelešca koja se formiraju iz početnog fagofora. Oko 30 gena sudjeluje u nukleaciji, elongaciji i zatvaranju dvoslojne membranske strukture autofagosoma, koji se potom stapaju s lizosomima i stvaraju autolizosom, slika 7. Autofagosomi pri svojem formiranju obuhvaćaju citoplazmatske sadržaje (oštećene mitohondrije, dijelove endoplazmatkog retikula itd.) koji se u autolizosomu razgrađuju do molekularne razine aminokiselina, masnih kiselina (i drugo), a ti se nutrijenti potom ponovno iskorištavaju. Sklonost stvaranju autofagosoma nadzire sustav mTOR kinaza, koja se aktivira pri stimulaciji inzulinom i čimbenicima rasta, te koči autofagiju. Manjak nutrijenata pri gladovanju,

povećanje oksidativnog i drugih oblika staničnog stresa, nakupine denaturiranih bjelančevina, istrošeni organeli i neki farmakološki poticaji (primjerice, rapamicin) pokreću autofagiju (11).



Slika 7. Autofagni mehanizam razgradnje podstaničnih struktura. Preuzeto iz (11).

1.6. Glavni signalni putevi u održavanju masnog tkiva

Masno tkivo je aktivni sekretorni organ koji regulira energijsku ravnotežu, homeostazu, tek, upalu,osjetljivost na inzulin, angiogenezu i metabolizam masti (105). Središnje mjesto u regulaciji lipolize ima hormonski osjetljiva lipaza (HLS, prema engl. *hormone sensitive lipase*). Aktivnost HSL-e reguliraju hormoni inzulin, glukagon, adrenalin, noradrenalin, preko razina cAMP-a (106,107). cAMP aktivira protein kinazu PKA koja aktivira HSL (108). PKA također fosforilira i perlipin (109). Perlipin, bjelančevina koja je uključena u stvaranje lipidnih kapljica u adipocitima, inhibira lipolizu u stanju bazalnog metabolizma spriječavajući lipazama pristup uskladištenim triacilglicerolima. Međutim, na poticaj hormona koji potiču razgradnju triacilglicerola, perlipin navodi HSL na površinu lipidne kapljice i time uzrokuje lipolizu (78). Hormoni koji potiču lipolizu, poput adrenalina i noradrenalina, vežući se na receptor spregnut s G proteinom povisuju razine cAMP-a (110) Citokin TNFα se veže na vlastite receptore (TNF-R1 i TNF-R2) te preko signalnog puta MAP kinaza p44/42 i JUN (prema engl. *c-Jun N-terminal*

kinase) povisuje razine cAMP-a (111) . HSL aktiviraju i natriuretički peptidi preko cGMP i protein kinaze PKG, (112) što ima važnu ulogu u zatajenju srca.

1.7. Umor u kaheksiji

Umor se može definirati kao fizički zamor ili iscrpljenost, potreba za smanjenom aktivnosti, smanjena motivacija i/ili mentalni umor(113) . U kaheksiji, zamor mišića nastaje zbog atrofije, ali i zbog smanjene kontraktilnosti(114). Uslijed povećane proteolize kontraktilnog aparata, poremećena je struktura sarkomera (115). Umor može nastati zbog nakupljanja mliječne kiseline u mišiću i posljedičnog smanjenja pH. Nakupljanje protona u mišićnoj stanici povećava vezivanje Ca^{++} za sarkoplazmatsku mrežicu i tako smanjuje aktivaciju kontraktilnog sustava i kontraktilnost. Osim toga, snižen pH koči aktivnost 6-fosfofruktokinaze, a time i daljnu glukolizu (11). Nakupljanje laktata u bolestima u sklopu kojih se javlja kaheksija nastaje iz nekoliko razloga. U zatajenju srca, za vrijeme povećanog fizičkog opterećenja, smanjena je opskrba mišićnih stanica većim količinama kisika zbog smanjene sposobnosti srca da poveća minutni volumen. Hipoksemija se također javlja i u KOPB-u uslijed smanjene alveolarne ventilacije. Anemija, jedan od dijagnostičkih kriterija za kaheksiju,(3) također pridonosi nedostatnoj opskrbi tkiva kisikom te se u nekoliko studija povezuje s osjećajem umora (116,117).
Zamor mišića u kaheksiji nastaje i zbog smanjene sinteze ATP-a. Ona može biti uzrokovana nedostatkom karnitina. Karnitin je aminokiselina, strukturom slična kolinu, koja olakšava prijenos aktiviranih dugolančanih masnih kiselina iz citoplazme u mitohondrij, gdje se oksidiraju i koriste za stvaranje ATP-a (118). Fiziološki, 95% zaliha karnitina nalazi se u mišićima (119). Otprilike 75% karnitina u organizmu dolazi iz hrane,(120) crvenog mesa i mliječnih proizvoda, dok se 25% stvara iz lizina i metionina u jetri i bubrezima (121). Stoga ne čudi nedostatak karnitina u kaheksiji u kojoj se često javlja anoreksija. Također, neki lijekovi (npr. cisplatina) koji se koriste u liječenju tumorskih bolesti mogu oštetiti bubrežnu funkciju i povećati gubitak karnitina urinom (122).
Na smanjenje sinteze ATP-a utječe i povećan broj UCP-1 u masnom tkivu koji protonski gradijent u mitohondrijima koristi za termogenezu , a ne za sintezu ATP-a putem oksidacijske fosforilaciji.

U prilog tezi kako upalotvorni citokini utječu na osjećaj umora idu studije koje govore o povišenim razinama TNFα i IL-6 u sindromu kroničnog umora(122,123). Također, uporaba monoklonalnih protutijela protiv upalotvornih citokina uklonila je umor u bolesnika s reumatoidnim artritisom(124,125). Osobe koje pate od sindroma kroničnog umora imaju pojačanu serotoninsku aktivnost, posebice 5-HT_{1A} receptora, u hipotalamusu (126,127,128), a TNFα povisuje razine serotonina u sinaptičkom prostoru (129) te pojačava aktivnost serotoninskog preijenosnika koji uklanja serotonin iz sinaptičkog prostora(130,131). Pretpostavka je da povišena razina serotonina u SŽS onkoloških bolesnika dovodi do poremećaja rada osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda te se javlja osjećaj smanjene sposobnosti obavljanja fizičkog rada (120). Također, serotonin, citokini i prostaglandini mogu podražiti aferentna vlakna vagusa (132,133,134) što uzrokuje inhibiciju somatomotoričke aktivnosti(135,136,137,138).

2. KAHEKSIJA U TUMORSKIM BOLESTIMA

Kaheksija pogađa od 50% do 80% bolesnika s tumorskom bolešću i neposredni uzrok je smrti u 20% slučajeva(139). Njena prisutnost smanjuje odgovor na terapiju, kvalitetu života i preživljenje(140). Gubitak tjelesne mase se najčešće javlja kod tumora gušterače ili želudca, a najrijeđe u slučaju non-Hodgkin limfoma, tumora dojke, akutne nelimfocitne leukemije i sarkoma (141) . Kaheksija u tumorskim bolestima je obilježena upalom, hipermetabolizmom (142) i anoreksijom (143).

2.1. Aktivacija imunosnog sustava u tumorskim bolestima

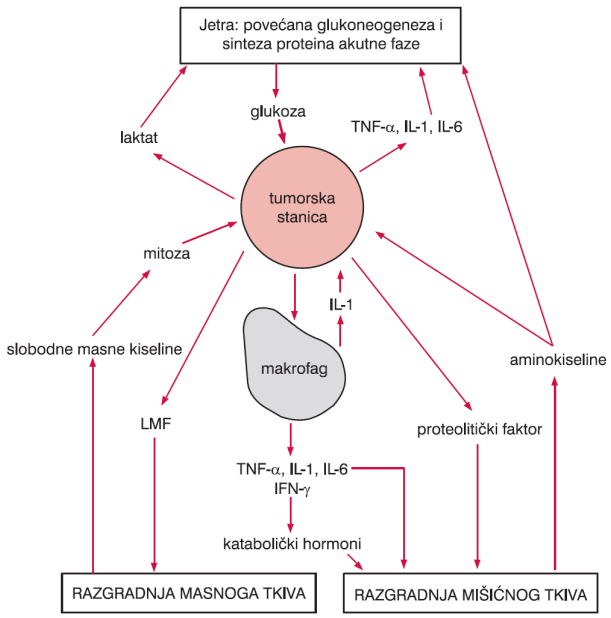
Upalne citokine luče stanice domaćina i tumora, slika 8. Winfield i sur. su opisali kako su tumorska tkiva infiltrirana mijeloičnim supresorskim stanicama koje luče velike količine upalotvornih citokina: TNF-α, IL-1β, IL-6 i INFγ. Također, u tumorskom tkivu su pronađeni T limfociti, NK stanice, dendritičke stanice i makrofazi (144). U jednom istraživanju su se uspoređivale grupe onkoloških pacijenata s kaheksijom i stabilnom tjelesnom težinom i njihove razine citokina u potkožnom masnom tkivu i tumorskom tkivu. U potkožnom masnom tkivu kahektičnih pacijenata je pronađena pojačana transkripcija gena za TNFα, IL-1β, ali ne i IL-6 i INFγ, a povišene su bile razine bjelančevina IL-1β i TNFβ. U tumorskom tkivu je bila pojačana izraženost gena koji kodiraju TNFα i CCL2 (kemokin(C-C) motiv ligand), a povišeni su bili

proteini CCL3 (poznat kao upalni protein makrofaga 1 alfa), kao i IL-1β. Od protuupalnih citokina, u tumorskom tkivu su bile niže razine IL-13 u usporedbi s nekahektičnim pacijentima (145).

Sistemna se upala pojavljue redovito u tumorskoj kaheksiji, a očituje se i porastom serumske razine bjelančevina akutne faze kao što su CRP i fibrinogen (146,147). Sam tumor luči proteoliza inducirajući čimbenik (PIF) i lipid mobilizirajući čimbenik (LMF) koji sudjeluju u razgradnji bjelančevina i masti (148) .U uvjetima hipoksije tumorske stanice luče i hipoksijom inducirani čimbenik (HIF) koji potiče stvaranje IL-6 i TNFα (149,150).

Batista i sur. (2013.) uspoređivali su razine upalnih citokina u kahektičnih onkoloških bolesnika, onih s stabilnom tjelesnom masom i zdravim ispitanicima. U grupi kahektičnih razine IL-6 su bile 11.4 puta više nego kod ostale dvije grupe ispitanika (151). Na modelu glodavaca, inhibicija IL-6 signalizacije ublažila je sliku kaheksije (60, 152-155). Na životinjskim modelima se pokazalo kako IL-1 i INFγ uzrokuju gubitak kilograma i anoreksiju , a uporaba IFNγ protutijela je poništila kaheksiju (156). IL-1β preko središnjeg živčanog sustava ima veliki utjecaj na smanjen unos hrane (157) te se u određenim istraživanjima na onkološkim pacijentima, IL-1β pokazao kao bolji prediktor kaheksije nego IL-6 (158).

Razine TNF-α, zvanog još i kahektin, i TNFαR-1 mRNA dokazane su povišene u nekoliko životinjskih modela tumorske kaheksije i farmakološka inhibicija TNFα u glodavaca je rezultirala smanjenjem gubitka tjelesne mase (156, 159-164). U pacijenata s tumorom gušterače razine TNFα su se normalizirale nakon resekcije tumora (165). TNFα, IL-1 i IL-6 pronađeni su povišeni u mnogim tumorskim bolestima, (166,167) no povišeni upalni citokini nisu uvijek povezani s kaheksijom. Kayacan i sur. su uočili visoke koncentracije TNFα i IL-6 u oboljelima od tumora pluća bez značajne razlike između kahektičnih i nekahektičnih bolesnika (168).



Slika 8. Promjene metaboličke regulacije u bolesnika s tumorom. Preuzeto iz (11).

2.2. Hipermetabolizam u tumorskoj kaheksiji

Citokini imaju ulogu i u razvoju hipermetabolizma u tumorskoj kaheksiji. REE je povišen kod osoba oboljelih od tumora pluća (169) i tumora gušterače (170), a nije povišen u slučaju tumora želudca i kolorektalnog karcinoma (169). Iako je REE povišen, ukupna potrošnja energije može biti manja nego u zdravih ispitanika zbog smanjene fizičke aktivnosti (171). Jedan od razloga povišenog REE je i pojačana termogeneza u smeđem masnom tkivu ili skeletnom mišiću (76). Istraživanje (172) je pokazalo kako se u 80% kahektičnih onkoloških bolesnika nalazi smeđe masno tkivo u bioptiranom periadrenalom tkivu, za razliku od 13% u kontrolnoj skupini zdravih ispitanika. U ravnom trbušnom mišiću onkoloških bolesnika koji su gubili težinu, razine UCP3 mRNA bile su pet puta više u usporedbi s onima stabilne tjelesne masę (173). Postoje dokazi da određeni citokini i LMF mogu povisiti razine UCP u smeđem masnom tkivu i skeletnim mišićima (76). Busquets i sur. pokazali su na štakorima kako samo jedna intravenozna injekcija TNF-alfa povisuje izražaj gena za UCP2 u skeletnim mišićima (174). Međutim, postoje drugi, mnogo značajniji, uzroci gubitka mišićne mase u kaheksiji, a o njima će biti više riječi kasnije.

Endogeni pirogeni poput IL-1 i TNF ubrzavaju metabolizam porastom tjelesne temperature. Makrofagi i polimorfonuklearni leukociti u dodiru s mikroorganizmima, nekrotičnim tkivom iz

tumora, pa i samim tumorom, te u tijeku fagocitoze, luče IL-1 i TNFα. Neke tumorske stanice izravno izlučuju endogene pirogene, što uzrokuje vrućicu.Time se objašnjava nastanak vrućice kod Hodgkinova limfoma (HL). Osim rekurentne vrućice Pell-Ebsteinova tipa kod HL-a, najpoznatije vrućice su one kod NHL-a i hepatoma (11).

Na povećanu potrošnju energije utječe i metabolizam glukoze u tumorskim stanicama. Većina tumora koristi glikolizu kako osnovni način stvaranja ATP-a, to je tvz. Warburgov učinak (175). Inače, glukoza se u citoplazmi glikolizom razgradi do piruvata koji dalje ulazi u mitohondrije gdje se odvija Krebsov ciklus. U tumorskim stanicama je poremećan ciklus limunske kiseline što se objašnjava čestim mutacijama u mitohondrijskoj DNA (176) koja kodira za 13 komponenti ciklusa (76) . Zbog hipoksije u tumorskim stanicama, povišen je hipoksijom inducirani čimbenik 1 (HIF 1) koji koči piruvat dehidrogenazu koja piruvat oksidira u AcetilCoA (177) te potiče LDH i stvaranje laktata (178). Zbog nefunkcionalnog Krebsovog ciklusa tumorske stanice trebaju otprilike 40 puta više glukoza za stvaranje energije. Lakatati zatim odlaze u jetru gdje se od njih sintetizira glukoza (tzv.Corijev ciklus) za što je potrebno 6 mola ATP-a za stvaranje 1 mola glukoze iz 2 mola laktata (76).

2.3. Anoreksija u tumorskoj kaheksiji

Uz sve navedeno kaheksiju pogoršava i anoreksija, koja često prati tumorske bolesti (143). Smanjen unos hrane nije uvijek povezan s gubljenjem kilograma. U studiji na 297 neselektiranih onkoloških bolesnika, unos kalorija je čak bio i povećan u skupini onih koji su gubili tjelesnu težinu (179). Brojne studije su pokazale kako nadomjestak kalorija nije dovoljan da se preokrene tijek kaheksije (180-182) .Ezeoke i Morley, uzroke anoreksije podijelili su na periferne i centralne (84). Periferni uključuju one uzrokovane samim tumorom: disfagija, neprohodnost probavnog trakta, proizvodnja upalnih citokina, povišene razine tvari koje utječu na unos hrane (laktati, triptofan, peptid povezan s parathormonom) (183). Centralni uzroci se odnose na utjecaj upalnih citokina, hormona i kemoterapeutika na hipotalamus.

U cerebrospinalnom likvoru anoreksičnih i kahektičnih onkoloških bolesnika dokazana je povišena razina triptofana (184). Periferna infuzija IL-1 povećava razine triptofana u mozgu i time sintezu serotonina (75). Interakcija IL-1 i serotonina u arkuatnim jezgrama ima za posljedicu inhibiciju NPY neurona i prekid inhibicije melanokortinskih neurona. Time se

povećava otpuštanje αMSH i suprimira otpušta AgRP, antagonista MCR4. αMSH ima i protuupalno djelovanje, vežući se na MC1R koji smanjuju sekreciju TNFα od strane makrofaga (185,186). Poveznica između serotonina i tumorske anoreksije je potvrđena u radu Makarenka i Meguida, (2005.) koji su dokazali, na štakorima, kako se nakon resekcije tumora povećao unos hrane, a to je bilo praćeno normalizacijom izražaja serotoninskih 5-HT1b receptora i neuropeptida Y u hipotalamusu (187). U jednom istraživanju, (188) nađeno je smanjeno otpuštanje NYP u hipotalamusu štakora uz prisustvo tumora u usporedbi s gladujućim zdravim štakorima kod kojih je razina NYP bila povišena (189). S tim u skladu su i rezultati studije na ljudima. Kahektični onkološki bolesnici imaju niske razine NPY te one koreliraju s izraženošću anoreksije (190). Centralni učinci neuropeptida ostvaruju se preko neuralne dušik oksid sintetaze (nNOS) (191). NPY, kao i grelin i orexin, aktiviraju nNOS. Dušikov oksid zatim aktivira adenozin-monofosfatnu kinazu, koja aktivirajući acetil CoA karboksilazu inhibira pretvorbu acetil CoA u malonil-CoA koji ima anoreksično djelovanje (192).

Visoke razine grelin mRNA i bjelančevine nađene su u tumorskim tkivima. Također, u kahektičnih onkoloških bolesnika pronađene su više razine ukupnog i acetiliranog grelina nego kod bolesnika bez kaheksije. Pacijenti s višim razinama grelina nisu imaju pojačan apetit što sugerira kako se kod njih razvila "neosjetljivost na grelin" (193). Onkološki bolesnici s kaheksijom imali su niže razine leptina od onih bez kaheksije što je posljedica smanjenja količine masnog tkiva (194). Zbog prisutnosti leptinskih receptora na tumorskim stanicama, smatra se da ima ulogu i u tumorskom rastu (195,196).

Osim IL-1, i razine TNFα nađene su povišene u SŽS u eksperimetalnim modelima tumorske anoreksije (197-201). Amaral i sur. su pokazali na štakorima kako primjena TNFα direktno u hipotalamus uzrokuje smanjenje unosa hrane unutar 12h (70). TNFα djeluje i periferno, stimulirajući vagusna vlakna koja prenose signa u SŽS i aktiviraju melanokortinske neurone (71,202). Te neurone TNFα može aktivirati i direktno, kao i IL-1, prelaskom krvno-moždane barijere (203) i reguliranjem serotoninskog prijenosnika (204). Uloga TNFα je potvrđena u studiji u kojoj je intraperitonealna injekcija rekombinantnog humanog topljivog TNFα receptora u eksperimentalnim modelima ublažila sliku anoreksije (205). Anoreksiju koja prati tumorske bolesti može potencirati i nedostatak cinka. Više je mehanizama gubljenja cinka: zbog niskog albumina smanjeno je njegovo vezanje, aktivacija ubikvitin-proteasomskog sustava pridonosi

akumulaciji u stanicama, gubi se probavom i pojačano izlučuje urinom(206,207) . Nedostatak cinka uzrokuje hipogeuziju (208) i smanjeno oslobađanje NPY (209).
Iako je istraživanje Strassmanna i Jacoba (1992.) (210), sugeriralo kao IL-6 ne uzrokuje anoreksiju jer se na primjeru miševa oboljelih od adenokarcinoma-26 razvila kaheksija uz odsutnost anoreksije, novija istraživanja pokazuju suprotno (211).
Schele i sur.(2013) su u svom istraživanju na miševima predložili kako IL-1 i IL-6 mogu potisnuti izražaj NPY i AgRP u hipotalmusu,(211) a Wallenius i sur. (2002) su pokazali kako kronična intracerebroventrikularna primjena IL-6 smanjuje masno tkivo i povećava potrošnju energije bez povećane sinteze bjelančevina akutne faze(212). Smatra se kako IL-6, IL-1 i TNFα uzrokuju anoreksiju povisujući razine hormona koji oslobađa kortikotropin, anoreksogenog neuroprijenosnika u SŽS (213). Kemoterapija također može uzrokovati anoreksiju. Od perifernih učinaka kemoterapeutika valja spomenuti promjenu okusa hrane, povraćanje, mukozitis i poremećaje peristaltike cijeva (84). Povraćanje uzrokuju djelujući na serotoninske 5-HT3 receptore u kemo-receptorskoj okidačkoj zoni koji aktiviraju neurokinin-1 receptore što dovodi do povraćanja (214) . Metotreksat snizuje razine mRNA kodirajuće za POMC te aktivira neuronske puteve povezane s dehidracijom (215). Tamoxifen zbog inhibicije enzima sinetaze masnih kiselina u hipotalamusu dovodi do akumulacije malonil CoA koji ima anoreksogeno djelovanje (216).

2.4. Utjecaj tumorske kaheksije na skeletni mišić

Gubitak skeletne mišićne mase je najvažnija fenotipska karakteristika tumorske kaheksije i jedno je od osnovnih uzroka onesposobljenosti, respiratornih komplikacija i umora(217,218). Uočeno je kako je katabolizam mišića povišen u stanju kaheksije dok je anabolizam snižen što rezultira gubljenjem bjelančevina (219-222) .Oksidacija i degradacija bjelančevina je veća u mišićnim vlaknima tipa II te se ona brže gube (223). Neke studije pokazuju kako je sinteza bjelančevina zapravo intenzivirana u kaheksiji, što je vjerojatno rezutat pojačane sinteze upalnih citokina ili se javlja kao pokušaj kompenzacije (27).
Porast razina mRNA za podjedinice UPS-a, kao i proteasomska aktivnost, uočeno je u mnogim životinjskim modelima tumorske kaheksije (62, 224,155). Autofago-lizosomalni sustav razgrađuje nefunkcionalne i hipofunkcionalne unutarstanične organele i bjelančevine putem

lizosomalnih proteaza (katepsina) (225). ALS ovisi o ekspresiji gena Atg (npr. Atg7, LC3B, Bnip3, Beclin-1) koji se izraženije prepisuju u životinjskim modelima mišićne atrofije(225-228). Atg su pod kontrolom transkripcijskih čimbenika FOXO3 (229-230) i p38 MAPK (231,232). Porast razine katepsina B i D zapažena je u pacijenata oboljelih od tumora pluća. Budući da je istraživanje napravljeno u ranoj fazi bolesti, prije nastupa kaheksije, smatra se kako katepsini sudjeluju u indukciji kaheksije koja prati tumore pluća. U tih pacijenata nije zabilježen porast aktivnosti UPS-a (233). Gubljenju mišićne mase najviše pridonose citokini IL-6, PIF i TNFα. IL-6 se pokazao kao vrlo osjetljiv prediktor gubitka tjelesne težine u oboljelih od različitih tumora, između ostalog i sitnostaničnog karcinoma (234) i karcinoma kolona (235,210) . Vežući se, zajedno s IL-6R, na gp130 aktivira JAK/STAT3 i ERK signalni put te koči PI3K/Akt/mTOR, slika 4 (236).

Bonetto i sur. su izazvali gubitak mišićne mase na miševima, izloživši ih visokim koncentracijama IL-6, a atrofija koja je zahvatila sve mišiće, bila je izraženija što je djelovanje IL-6 bilo dulje. Pronašli su povišene razine transkripcijskog čimbenika STAT3 (prema engl. *signal transducer and activator of transcription*) i povećan izražaj njegovih ciljnih gena SCOS3 (koji ga povratno inhibira) te bjelančevina akutne faze poput fibrinogena. Osim njih, bile su povišene i razine MAFbx , sastavnice UPS-a. Međutim, UPS nije jedini način djelovanja IL-6 jer primjena inhibitora UPS-a nije u potpunosti spriječila razvoj mišićne atrofije. STAT3 je nađen povišen u mnogim tumorima. Dokazali su kako je aktivacija STAT3 dovoljna za indukciju kaheksije, ali sama inhibicija STAT3 nije dovoljna da posve spriječi razvoj kaheksije (60). STAT3 djeluje i na sintezu bjelančevina inhibirajući mTOR preko aktivacije AMPK (61-63). Osim JAK/STAT3, IL-6 aktivira i ERK signalni put (237), čime se povećava ekspresija gena Pax7, specifičnog za mišićne matične stanice (238). Prevelika izraženost Pax7 gena uzrokuje značajnu mišićnu atrofiju blokiranjem diferencijacije mišićnih progenitornih stanica koje reagiraju na ozljedu tkiva uzrokovanu tumorom (64). IL-6 ne aktivira samo UPS nego i ALS. Transgenični miševi koji su pojačano izražavali IL-6, imali su i visoke razine mRNA za katepsine B i L (239) . Od ostalih citokina, na gubitak mišićne mase utječe i TNFα koja može pojačati izražaj IL-6,(76) ali i direktno aktivirati STAT3 (240).

TNFα djeluje pretežno na mišićna vlakna tipa II, čiji je glavni izvor energije glikoliza, u kojima potiče apoptozu (241). Preko signalnih puteva P38/MAPK (prema engl. *mitogen activated protein kinase*) TNFα pojačava izražaj MAFbx,(68) a preko NFκB potiče izražaj gena koji

kodiraju drugu E3 ubikvitin ligazu MuRF1, slika 4 (67). TNFα ima sličan mehanizam djelovanja kao i PIF (čimbenik koji potiče proteolizu, PIF, prema engl. *proteolysis inducing factor*). Glikoprotein PIF proizvode tumorske stanice (242). Prvo je izoliran iz urina kahektičnih miševa s MAC16 tumorom pomoću protutijela koje kasnije reagiralo s tvari u urinu onkoloških kahektičnih bolesnika (243). Reakcija vezanja protutijela je izostala kod bolesnika s istim tipom tumora, ali bez kaheksije. Nakon što je PIF izoliran iz urina bolesnika, infundiran je miševima, kod kojih je uzrokovao nagli gubitak mišićne mase (oko 10% u 24h). Za razliku od TNFα,(70) PIF nije uzrokovao smanjenje unosa hrane i tekućine (244). PIF I TNFα inhibiraju sintezu bjelančevina i pojačavaju razgradnju. I u jednom i u drugom signalnom putu sudjeluje protein kinaza PKR (245). Na sintezu bjelančevina djeluje fosforilacijom inicijacijskog čimbenika elf2α te tako inhibira početak translacije (246). Na razgradnju djeluje preko NFκB kojeg aktivira izravno ili preko stvaranja kisikovih radikala (245). Osim aktivacije UPS-a, time se suprimira i izražaj mRNA kodirajuće za miogenetski prepisivački čimbenik MyoD i smanjuje sintezu miozina (247). Također, PIF povisuje razine TPPII, slika 5 (248). Receptor za PIF je otkriven na skeletnim mišićnim stanicama i hepatocitima, ali ne i na adipocitima (249). Na eksperimentalnom modelu se pokazalo da PIF u jetri potiče stvaranje upalotvornih citokina IL-6 i IL-8 (250) i to aktivacijom STAT3 signalnog puta (251). STAT3 sudjeluje u razvoju mišićne atrofije i preko miostatina čiju koncentraciju u krvi snizuju STAT3 inhibitori (76,252).

Miostatin, zvan i GDF8, (prema engl. *growth and differentiation factor 8*) je protein kojeg većim dijelom luče stanice skeletnog mišića, a manjim stanice srčanog mišića i adipociti (253-255). Dokazano je kako miostatin uzrokuje povećanu razgradnju bjelančevina, (253,254,256) inhibiciju anabolizma (257-259) i obnavljanje mišićnog tkiva (254,260,261). Miostatin, aktivin A, inhibin i inhibicijski citokin makrofaga 1 (MIC-1/GDF-15) spadaju u TGFβ veleskupinu citokina i vežu se visokim afinitetom na receptor ActRIIB (prema engl. *activin type II B receptor),* slika 5 (262). Vezanje na receptor aktivira transkripcijske čimbenike Smad 2 i 3, (263) koji, kao što je već navedeno, preko inhibicije Akt inhibiraju sintezu bjelančevina, ali i ukidaju inhibiciju FOXO prepisivačkog čimbenika. Smanjuju izražaj MyoD i Pax3 gena, a povisuju razine sastavnica UPS-a, MAFbx , MuRF1 i E214k (76). Osim toga, Trendelenburg i sur. (2009) pokazali su kako Smad 2 i 3 inhibiraju diferencijaciju miocita (264). Stvaranje miostatina u različitim tipovima tumora još nije posve istraženo, ali se zna da ga proizvode C26 stanice tumora kolona (260). Dok je miostatin nađen povišen u oboljelih od

tumora želudca, bez povećane aktivnosti Smad2, u oboljelih od tumora pluća je zabilježena povećana aktivnost Smad2 bez povišene razine miostatina u krvi (265).

2.5. Utjecaj tumora na masno tkivo

U tumorskim bolestima, masno tkivo se gubi zbog povećane potrošnje energije, smanjenog unosa hrane, promjena u cirkulirajućim razinama citokina i hormona te zbog povećanih energetskih potreba tumorskog tkiva (262). Najznačajniji mehanizam gubitka masnog tkiva je lipoliza što se vidi po povišenim razinama glicerola i slobodnih masnih kiselina u krvi onkoloških bolesnika u odmakloj fazi bolesti (266-268) . Lipolitički enzimi HSL i ATGL (prema engl. *adipose triglyceride lipase*) imaju najvažniju ulogu u lipolizi. Kahektični onkološki bolesnici imaju više razine mRNA za HSL i samu bjelančevinu u usporedbi s oboljelima bez kaheksije (266, 269,270) . Adipociti tih kahektičnih bolesnika u kulturi ex vivo nisu pokazali povećanu bazalnu lipolizu u usporedbi sa nekahektičnim ili pothranjenim ispitanicima. Tek kod inkubacije adipocita u mediju koji se sadržavao katekolamine i natriuretičke peptide, došlo je do povećanog otpuštanja glicerola. Na istu razinu stimulansa, adipociti kahektičnih bolesnika otpuštali su više glicerola u medij, ali u u njihovoj krv nisu bili povišeni katekolamini ni natriuretski peptidi (266). Adipociti su vjerojatno bili osjetljviji zbog promjena na razini receptora, i to β1 adrenoreceptora (ADRB1) (270). Lipolitički enzim ATGL je aktivan pri bazalnoj lipolizi, ali ima manje važnu ulogu od HSL-a kad je riječ o lipolizi induciranoj katekolaminima (271). Das i sur. pronašli su povećanu aktivnost ATGL i HSL u visceralnom masnom tkivu kahektičnih bolesnika (272). Razine mRNA za lipoprotein lipazu (LPL), sintetazu masnih kiselina (FAS), inzulin i TNFα u masnom tkivu oboljelih nisu se razlikovale od oni u zdravih ispitanika (269).

Osim katekolamina, na adipocite djeluju i upalotvorni citokini TNFα i IL-6. Budući da mjerenja razina upalnih citokina u masnom tkivu ne daju jednoznačne rezultate (273-275), ispitivanja bi trebalo usmjeriti na proučavanje izražaja njihovih receptora poput TNFαR 1 i 2 koji su stabilnije molekule i imaju dulji poluvijek razgradnje.

Kao što je već navedeno, TNFα preko MAPK i JNK aktivira HSL i time potiče lipolizu (268). Aktivacija MAP kinaze dovodi do smanjenog izražaja perlipina i pojačane bazalne lipolize (276). Istraživanje provedeno na adipocitima koji pojačano izražavaju perlipid je pokazalo kako TNFα u takvim uvjetima nije sposoban povećati lipolizu (277). Ovo je vjerojatno najvažniji učinak

TNFα na adipocite, ali nije i jedini, naime, TNFα inhibira LPL i suprimirajući njeno prepisivanje (278).

Primarno mjesto djelovanja IL-6 u kaheksiji je mišićno tkivo, no i u potkožnom masnom tkivu kahektičnih bolesnika pronađene su povišene razine IL-6 i povećan omjer IL-6/IL-10 (151). IL-6, kao i IL-1, povisuje razine adiponektina Angptl4 (prema engl. *Angiopoietin-like 4*) (279). Angptl 4, zvan još i FIAF, (prema engl. *fasting-induced adipose factor*) (280) je protein kojeg luče poglavito adipociti i hepatociti (281,282). No, njegov izražaj je otkriven i u stanicama kože, tankog crijeva, bubrega i raznim tumorima (283,284,285). Hipoksični uvjeti, kakvi nastaju kod tumorskog rasta, potiču izražaj Angptl 4 (280) , a u tome vjerojatno važnu ulogu ima HIF (286). Dok neka druga istraživanja pokazuju da Angptl 4 spriječava metastaziranje tumora (287), a treća upućuju kako Angptl 4 potiče tumorski rast i metastaziranje (288). Točan mehanizam djelovanja Angptl 4 na masno tkivo još nije posve razjašnjen, ali je poznato da primjena Angptl 4 u SŽS uzrokuje anoreksiju i povećanu potrošnju energije te da njegova pojačana izraženost u masnom tkivu rezultira lipolizom i povećanom oksidacijom masnih kiselina (289,290). Osim Angptl 4, tumorske stanice luče i LMF (prema engl.*lipid mobilizing factor*) (291) i ZAG (prema engl. *Zinc α2-glycoprotein*) (292) koji imaju sličan učinak na masno tkivo. LMF luče tumori koji uzrokuju kaheksiju (291) a ZAG osim tumorskih i stanice pluća, smeđeg masnog tkiva (engl. *brown adipose tissue*, BAT), srca i sve vrste bijelog masnog tkiva (engl. *white adipose tissue*, WAT) (potkožno i visceralno) (292). LMF i ZAG potiču lipolizu mehanizmom ovisnom o razinama cAMP-a (76). Također, LMF povećava osjetljivost WAT-a na djelovanje katekolamina, preko povećane ekspresije podjedinice G protein kompleksa $G_{\alpha s}$ i smanjene ekspresije $G_{\alpha i}$ (293).

U tumorskoj kaheksiji oslobođene masne kiseline se pojačano oksidiraju. Pojačan je izražaj gena za PGC-1α (prema engl. *peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 alfa*) i UCP-2 uključenih u oksidaciju masnih kiselina u mitohondrijima (294). ZAG povisuje razine UCP1 u smeđem masnom tkivu, a LMF UCP-2 u tumorima, oboje preko β3 adrenergičkih receptora (295,296).

Njihovo vezanje na β receptore objašnjava povoljan učinak na očuvanje mišićne mase (297). Naime, LMF potiče sintezu proteina u miotubulima preko procesa posredovanog cAMP-om i smanjuje aktivnost UPS-a (298) .Vjerojatno je to razlog činjenici da se u kaheksiji uzrokovanoj tumorima masno tkivo počne gubiti prije mišićnog (297). Osim povećane lipolize, u tumorskoj kaheksiji je smanjena adipogeneza na što ukazuje smanjeni izražaj adipogenetskih čimbenika

C/EBPα, SREBP1C i PPARγ (299). Točan mehnizam smanjene adipogeneze još nije utvrđen. Sve navedeno pridosnosi gubitku masnog tkiva što je povezano s kraćim preživljenjem u onkoloških bolesnika (300,301).
Proteoliza i lipoliza uzrokuju kaheksiju domaćina i istodobno potiču rast tumora. Razgradnjom masnog tkiva iz lipida se oslobađaju višestruko nezasićene masne kiseline, kao što su linoleinska i arahidonska. One potiču diobu stanica inaktivacijom GTP-azne aktivnosti, što odražava stalno pobuđeno stanje bjelančevine ras, slika 6 (11).

3. KAHEKSIJA U KRONIČNOM ZATAJENJU SRCA

Prevalencija kaheksije u uznapredovalim stadijima srčanog zatajenja je 5 do 15%. 2014. godine u Europi je od kaheksije patilo 1.2 milijuna srčanih bolesnika (9). Kaheksija se u kroničnom srčanom zatajenju (KSZ) odražava na masno tkivo i skeletne mišiće (302). Njena prisutnost dramatično pogoršava prognozu. Smrtnost srčanih bolesnika s kaheksijom je 50% unutar 18 mjeseci od postavljanja dijagnoze, za razliku od 17% u nekahektičnih bolesnika (303). Nije utvđena poveznica između strukturalnih poremećaja srca i nastupa kaheksije (304,305). Također, težina srčanog zatajenja, izražen prema NYHA- mjerilima (HYHA – prema *New York Heart Association*) stadijima, izbačajnoj frakciji lijeve klijetke ili podnošenju fizičke aktivnosti nije korelirala sa razvitkom kaheksije (306). Međutim, određeni hemodinamski poremećaji se češće susreću u kahektičnih bolesnika. Studije su pokazale da su srčani izbačaj, sistolički i dijastolički arterijski tlak, značajno niži u kahektičnih srčanih bolesnika nego u onih bez kaheksije (307). Nakon što je Braunwald (1984) (308) predložio kako bi zatajenje desne klijetke moglo biti presudno u razvitku kardijalne kaheksije, Carr i suradnici su istaknuli porast tlaka u desnom atriju kao jedini prediktor razvitka neuhranjenosti (309). Najvažniju ulogu u razvoju kaheksije u KSZ imaju imunološka i neurohormonalna aktivacija te smanjen unos i apsorpcija hrane.

3.1. Imunosna i neurohormonalna aktivacija

Imunološka aktivacija se očituje porastom razina TNF-α, IL-6 i IL-1,(306,310,311) a nastaje na dva načina. Jedan je taj da sam srčani mišić proizvodi TNFα kao odgovor na tlačno opterećenje, (312) a drugi je uzrokovan kongestivnim zatajenjem srca koje dovodi do edema crijevne stijenke, njene povećane propusnosti i ulasku endotoksina (LPS) u krv (313). Povišene razine endotoksina izmjerene su u bolesnika s edematoznim dekompenzacijama srca (132). Aktivaciju imunosnog sustava od strane endotoksina može umanjiti kolesterol stvarajući oko LPS-a micele (315) te se zbog toga više razine kolesterola smatraju nezavisnim prediktorom duljeg preživljenja kroničnih srčanih bolesnika (316,317).

Perfuziju crijeva pogoršava TNFα uzrokujuću endotelnu disfunkciju na način da inducira ksantin-oksidazu i stvaranje kisikovih radikala koji se vežu na NO i time onemogućuju vazodilataciju (318). Osim toga, TNFα smanjuje i proizvodnju NO (319). Utvđeno kako postoji obrnuto proprocionalan odnos između razina TNFα u krvi i periferne perfuzije tkiva (320). O važnosti ovog citokina govore i velike kliničke studije SOLVD (321) i VEST (322) koje su odredile TNFα kao dobar prognostički marker preživljenja srčanih bolesnika. Osim učinaka upalnih citokina na skeletne mišiće i masno tkivo koji su opisani ranije u dijelu o kaheksiji uzrokovanoj tumorima, u srčanom zatajenju je bitna i njihova uloga u pogoršanju srčane funkcije i hemodinamike. Naime, osim u spalnhičnim krvnim žilama, TNFα uzrokuje endotelnu disfunkciju i koronarnih žila (323,324). Također, preko aktivacije sfingomijelin signalnog puta, u srčanim mišićnim stanicama, povisuje razine unutarstanične signalne molekule sfingozina koji ima snažno proapoptotičko djelovanje (325). TNFα i IL-6 smanjuju proizvodnju albumina u jetri (65) što pridonosi razvoju edema.

Imunosna i neurohormonalna aktivacija su međusobno povezane. Poznato je da u srčanom zatajenju povećan tonus adrenergičkog i renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS) preko angiotenzina II (AngII) i katekolamina potiče aktivaciju upalnih stanica i lučenje upalotvornih citokina aktivacijom NFκB signalnog puta (326-330). Također, adrenergička vazokonstrikcija pogoršava perfuziju crijeva i endotoksemiju (331).

3.2.Utjecaj KZS na mišićno tkivo

Najnovija istraživanja kardijalne kaheksije sve više pažnje poklanjanju Ang II i njegovom djelovanju na mišićno tkivo, energetsku ravnotežu i smanjenje apetita.
Brink i sur. pokazali su na animalnom modelu kako infuzija Ang II uzrokuje povećanu proteolizu i smanjen unos hrane preko aktivacije A1 receptora, mehanizmom neovisnim o povišenju krvnog tlaka (92). Naime, taj učinak je bio spriječen uporabom A1 antagonista losartana, ali ne i antihipertenziva hidralazina. Ang II aktivira NDPH oksidazu i time povećava koncentraciju kisikovih radikala u stanici (332). Osim pojačanog prepisivanja gena za E3 ligaze, oksidativni stres dovodi do proteolize i poticanjem aktivnosti 20S podjedinice proteasoma te aktivacijom proteaza poput kalpaina (91). Također, Ang II aktivira kaspazu 3, unutarstaničnu proteazu koja ima proapoptotičko djelovanje (333). Već ranije spomenuti važan anabolički put u mišićima je IGF-1/IRS-1/PI3/Akt/mTOR, slika 4. Ang II ometa sintezu bjelančevina fosforilacijom IRS-1 i PI3K (334) te snizuje razine cirkulirajućeg IGF-1 i onog lokalnog u skeletnim mišićima (335). Niske razine IGF-1 u kroničnom srčanom zatajenju nastaju i zbog razvijene rezistencije na hormon rasta. Anker i sur. su otkrili da su razine hormona rasta u KSZ tri puta više u kahektičnih bolesnika nego u onih bez kaheksije ili zdravih ispitanika. Također, razine IGF-1 su bile najniže u kahektičnih bolesnika. (306) Zanimljivo, sistemna primjena visokih doza IGF-1 ne poništava učinak Ang II, ali pojačan izražaj u mišićima spriječava mišićnu atrofiju posredovanu AngII (333,335).
Iako Ang II povisuje razine i MAFbx i MuRF-1, pri aktivaciji IGF-1/Akt/ FOXO signalnog puta spriječen je porast samo razina MAFbx ubikvitin ligaze (336). Razlog tome je što izražaj MuRF-1 ligaze kontrolira poglavito NfκB (337). Budući da diferencirane stanice skeletnih mišića zapravo izražavaju vrlo malo ili nimalo receptora za Ang II pretpostavlja se kako Ang II uzrokuje degradaciju bjelančevina posredstvom upalnih citokina poput IL-6 (338), TNFα (339), prije spomenutih kisikovih radikala te glukokortikoida. Otkriveno je kako glukokortikoidi povisuju izražaj A1 receptora na stanicama glatkog mišića (340), ali njihov utjecaj na izražaj receptora na stanicama skeletnog mišića još nije detaljno istražen. Glukokortikoidni receptor može sam, nakon aktivacije, vezati PI3K čime onemogućava vezanje IRS-1 i smanjuje sintezu bjelančevina (341). Iako diferencirani miociti imaju malo A1 receptora, to nije slučaj kod satelitnih mišićnih stanica na kojima je A1 receptor obilno izražen. Preko njega Ang II suprimira njihovu proliferaciju i time

smanjuje regeneracijsku sposobnost mišića (342). Zanimljivo, Ang II ima pozitivan utjecaj na diferencijaciju satelitnih stanica djelujući preko Ang II receptora tipa 2 (A2) kojeg satelitne stanice pojačano stvaraju u vrijeme diferencijacije. Mehanizam kojim to postiže je inhibicija ERK 1/2 signalnog puta (343).

Osim poticanja proteolize, Ang II negativno djeluje na energetsku ravnotežu inhibirajući AMPK (prema engl. *AMP-activated protein kinase*). AMPK je serin/treonin kinaza koja regulira nekoliko unutarstaničnih procesa: unos glukoze, β oksidaciju masnih kiselina, mitohodrijsku biogenezu te aktivira ATP sintetazu kad se poveća AMP/ATP omjer. Ang II aktivira PP2C fosfatazu koja inhibira AMPK (91). Osim na skeletni mišić, Ang II djeluje i na hipotalamus gdje su obilno zastupljeni njegovi A1 receptori (344). De Kloet i sur. su izvijestili da kronična intracerebroventrikularna primjena Ang II, na animalnom modelu, uzrokuje smanjen unos hrane što je praćeno povišenjem razina AgRP, POMC, TRH i CRH, a Yoshida i sur. su izmjerili niže razine NPY i oreksina nakon sistemne infuzije Ang II. ACE inhibitor kaptopril, koji ne prelazi krvno-moždanu barijeru, smanjuje apetit povećanjem razine Ang I u središnjem živčanom sustavu gdje ga aktivni ACE pretvara u Ang II (91,335,345).

3.3. Uloga miostatina u atrofiji skeletnih mišića

U neurohormonalnu aktivaciju u KZS-u spada i povišenje razine miostatina.
Miostatin uzrokuje atrofiju mišića vežući se na ActRIIB i aktivirajući Smad 2 i 3 koji inhibiraju Akt/mTOR put sinteze bjelančevina te se time uklanja inhibicija FOXO prepisivačkog čimbenika, slika 4 (100). Na isti receptor se vežu i drugi članovi TGFβ obitelji. Skeletni mišići proizvode 70% miostatina (346). U stanicama se sintetizira kao prekursor, promiostatin koji zatim izlazi iz stanice pomoću TGFβ vežućeg proteina 3 i kovalentno se veže na izvanstanični matriks. Tek cijepanjem pomoću furin-protein-konvertaze prelazi u lantentni kompleks (347). Za razliku od uskladištenog miostatina u skeletnim mišićima, onaj u serumu se već nalazi u obliku latentnog kompleksa (348). Zreli miostatin ligand se iz latentnog kompleksa odvaja cijepanjem pomoću metaloproteinaza poput BMP-1, TLL-1 i TLL-2 (349). Manji dio miostatina se sintetizira u masnom tkivu i srčanom mišiću gdje ima važnu ulogu u razvoju miokarda u ranom postnatalnom razdoblju (do 10.dana života) (350). U odrasloj dobi ponovno se stvara u kardiomiocitima u stanjima povećanog srčanog opterećanja poput ishemijske ili dilatativne

kardiomiopatije (351) kada mu je zadaća inhibirati patološku hipertrofiju srca (352). Tada je u miokardu povećana aktivnost furin-protein-konvertaze i oslobađa se više miostatin latentnog kompleksa (351). Lokalni učinci miostatina su pojačan izražaj BMP-1 (koji povratno oslobađa još više miostatin liganda iz latentnog kompleksa), pojačan izražaj miostatinskog receptora ActRIIB te aktivacija Smad 2 i 3 prepisivačkih čimbenika (351). Oslobođeni miostatin latentni kompleks odlazi u cirkulaciju i uzrokuje sistemnu atrofiju skeletnih mišića. Heineke i sur.(2010) su dokazali da je upravo miostatin iz srčanih stanica odgovoran za sistemnu atrofiju, a ne onaj lokalno skladišten u izvanstaničnom matriksu skeletnih mišića (353). Također, Lenk i sur. su primijetili kako je nakon infarkta miokarda lokalno porasla razina mRNA za miostatin, dok u skeletnim mišićima nije došlo do većeg prepisivanja mRNA, ali su bile povišene razine bjelančevine miostatina (354). Postavlja se pitanje kako miostatin stvoren u miokardu ima toliki utjecaj kad se u skeletnim mišićima već nalazi 70% stvorenog miostatina. Odgovor leži u činjenici da su za aktivaciju tog uskladištenog miostatina potrebna dva koraka (355). Prvo furin protein konvertaza mora odcijepiti miostatin latentni kompleks, a zatim metaloproteinaze osloboditi miostatin ligand (347). Miostatin iz kardiomiocita dolazi već u obliku latentnog kompleksa i potreban mu je samo jedan korak do aktivacije. Osim atrofije, miostatin koči i diferencijaciju miocita inhibicijom regulatora miogeneze MyoD, miogenina i Myf-5 (356-358). Uz sve navedeno, ne čudi podatak kako 68% bolesnika s kroničnim srčanim zatajenjem ima znakove mišićne atrofije (359).

3.4. Metabolizam masnog tkiva u KZS

Kaheksija u kroničnom srčanom zatajenju uzrokuje razgradnju masnoga tkiva. Katekolamini, TNFα i natriuretički peptidi (NP) povišeni su u KZS i uzrokuju pojačanu lipolizu (360). Njihov glavni mehanizam djelovanja je aktivacija HSL. Katekolamini se vežu na adrenergičke receptore i preko povišenja cAMP-a aktiviraju PKA koja zatim aktivira HSL. Ravnoteža između lipolitičkih β receptora i inhibicijskih α2 receptora određuje neto učinak katekolamina na lipolizu (361). HSL aktiviraju i natriuretički peptidi od kojih najsnažniji učinak ima ANP (362). Oni se vežu na vlastite receptore na adipocitima i preko povišenja razina cGMP-a aktiviraju PKG koja zatim aktivira HSL (363). Aktivacija HSL od strane TNFα (preko signalnih puteva MAPK i JNK) opisana je u dijelu o kaheksiji uzrokovanoj tumorskim bolestima. U KZS-u je česta

inzulinska rezistencija s prevalencijom od 20% do 25% (364,365). što dovodi do izostanka inzulinskog antilipolitičkog učinka. Zbog toga je smanjena aktivnost lipogenetskih enzima poput sintaze masnih kiselina i acetil CoA karboksilaze koje su pod kontrolom inzulina (366) .Utvrđena je poveznica između inzulinske rezistencije i povišenih razina leptina u KSZ-u (367). I kod kahektičnih bolesnika razine leptina su više nego što bi se očekivalo s obzirom na gubitak masnog tkiva (368).

3.5. Anoreksija u KZS

Bolesnici s KZS-a tjelesnu masu gube i zbog smanjenog unosa i apsorpcije hrane. Osim anoreksogenog djelovanja upalnotvornih citokina (TNFα) manjak apetita uzrokuje nekoliko čimbenika među kojima su i lijekovi. Kaptopril, osim što povećava razinu Ang II u SŽS, jedan je od ACE inhibitora koji mogu promijeniti okus hrane (369), a isto može biti i posljedica gubitka prevelikih količina cinka zbog uprabe diuretika (370). Iako gubitak kalija urinom ili korištenje blokatora kalcijevih kanala mogu usporiti peristaltiku crijeva, apsorpcija hranjivih tvari je otežana zbog edema crijevne stijenke uslijed kongestije (371-373). Smanjenom unosu hrane mogu pridonijeti i rana sitost zbog hepatomegalije kao i dispneja koja je česta u uznapredovalom stadiju srčanog zatajenja.

4. KAHEKSIJA U KRONIČNOJ BUBREŽNOJ BOLESTI

4.1. Srčano-bubrežni sindromi

Kronična bubrežna bolest (KBB) i kronično zatajenje srca dijele mnoge patofiziološke procese koji pogoršavaju temeljne bolesti, ali ujedno uzrokuju i kaheksiju. Samo 7% kroničnih srčanih bolesnika ima očuvanu funkciju bubrega (374). Manje od 20% bolesnika sa zatajenjem bubrega u uznapredovalom stadiju imaju uredan ultrazvučni pregled srca, dok ih većina ima hipetrofiju ili dilataciju lijeve klijetke (375).

Srčano-bubrežne sindrome (engl. *cardio.renal syndromes*, CRS) definiramo kao poremećaje rada srca i bubrega u kojima akutna ili kronična disfunkcija jednog organa uzrokuje akutnu ili

kroničnu disfunkciju drugog organa (376). CRS su klasificirani u pet kategorija. Tip 2 i 4 se odnose na kronično zatajenje organa. U tipu 2 zatajenje srca vodi pogoršanju funkcije bubrega, a u tipu 4 je kronična bubrežna bolest primarni uzrok zatajenja srca (377). Svi procesi u KSZ koji vode k razvoju kaheksije, pogoršavaju još više i funkciju srca i ostalih organa, poglavito bubrega.

Dugotrajna aktivacija imunosnog i neurohormonalnog sustava, kao i oksidativni stres, povisuju bubrežnu žilnu otpornost, smanjuju prokrvljenost bubrega i time narušavaju njegovu funkciju Također, mehanizmi pokrenuti u zatajenju bubrega pogoduju zatajenju srca, ali i razvoju kaheksije: aktivacija renin-angiotenzin-aldosteron sustava, volumno opterećenje srca, anemija i sistemna upala (377). Kaheksija i pothranjenost javljaju se u 20% do 75% oboljelih od KBB i onih u uznapredovalom stadiju bubrežnog zatajenja (engl. *end stage renal disease*) (378,379). U tipu 4 CRS-a, povišene razine upalotvornih citokina uzrokuju sistoličku disfunkciju lijeve klijetke (380), apoptozu srčanih miocita (381), poremećaj funkcije endotela i fibrozu miokarda (382). Zbog svega navedenog, Cicoira i sur. su predložili definiranje novog entiteta nazvanog srčano-bubrežni kaheksija sindrom (engl. *cardio-renal cachexia syndrome,* CRCS) (377).

4.2. Aktivacija imunosnog sustava u KBB

Povećanje koncetracije upalnih citokina u KBB nastaje iz više razloga. Uslijed smanjene bubrežne funkcije smanjena je eliminacija upalotvornih citokina (383,384) i njihova razgradnja (IL-1β) (385) te su istraživanja pokazala kako razine kreatinina u krvi koreliraju s razinama IL-6 (386). IL-6 i CRP , kao i razine leukocita u krvi uzimaju se kao prediktor preživljenja u ESRD (prema engl. *end stage renal disease*) bolesnika (387). Upalni citokini u KBB povisuju se zbog zatajenja srca (mehanizmima opisanima ranije), ali i zbog čimbenika specifičnih za KBB, onih vezanih uz uremiju i uz hemodijalizu (388).
Najvažniji organski spojevi koji se nakupljaju u uremiji su mokraćna kiselina, lipidi te peptidi uključujući kappa i lambda slobodni lanac imunoglobulina koji imaju proupalno djelovanje (389,390). Uslijed glikacije, oksidacije i karbonilacije nakupljenih tvari nastaju dodatni uremijski toksini, poput konačnih produkata glikacije, pentozidina, karboksimetil-lizina koji se vežu na vlastite receptore na sinusoidalnim i Kupfferovim stanicama u jetri te potiču proizvodnju upalnih citokina i kisikovih radikala (391-393). Za vrijeme hemodijalize imunosni sustav je

aktiviran iz dva razloga. S jedne strane, komponente komplementa i imunosne stanice reagiraju na egzogene tvari poput materijala korištenih u izvantjelesnoj cirkulaciji te bionekompatibilne membrane dijalizatora (26). Također, ponavljajući postupak dijalize nudi česte prilike mikroorganizmima za ulazak u cirkulaciju ili trbušnu šupljinu (394). S druge strane, za vrijeme hemodijalize nastaje hipoperfuzija i hipoksija cijevne stjenke (395) što povećava njenu propusnost i razine endotoksina u krvi (396,397). Caglar i sur. su pokazali kako povišenje razina IL-6 prati postupak hemodijalize (398). Posebna pažnja u kaheksiji u KBB u istraživanjima je skrenuta i na hormone leptin i grelin, budući da ih bubrezi uklanjaju iz cirkulacije.
U djece je dokazana negativna korelacija između razina leptina u krvi i stope glomerularne filtracije (399). Na primjeru eksperimentalne uremije, anoreksija je ublažena korištenjem blokatora leptina, no u odraslih kroničnih bubrežnih bolesnika dosada nije dokazana poveznica između hiperleptinemije i anoreksije (400). Iako je metaboliziranje grelina smanjeno u KBB, nisu zabilježene povišene razine ukupnog grelina u krvi (401,402). Međutim, razine neacetiliranog grelina, koji potiče potrošnju energije, bile su povišene u kroničnih bubrežnih bolesnika (403). Dijeleći iste patofiziološke procese, kaheksija se u KBB, kao i u kroničnom zatajenju srca, sastoji od anoreksije, hipermetabolizma, smanjene zalihe bjelančevina, gubitka mišićnog i masnog tkiva.

5. KAHEKSIJA U KOPB-u

Kronična opstruktivna bolest pluća, KOPB, karakterizirana je trajnom opstrukcijom dišnih puteva uslijed upale i pregradnje dišnih puteva što može rezultirati i razvojem emfizema. Osim promijenjene građe pluća, KOPB je često praćena gubitkom masnog i mišićnog tkiva. Prevalencija mišićne atrofije je od 15% do 40%, ovisno o stadiju bolesti (404,405). Najnovije statističke analize pokazuju kako nisu svi oblici KOPB-a skloni razvoju kaheksije, već samo oni s emfizematoznim fenotipom (406).

5.1. Aktivacija imunosnog sustava u KOPB-u

Važnu ulogu u aktiviranju imunosnog sustava ima dim cigareta koji aktivira TLR na makrofagima i epitelnim stanicama što u konačnici povisuje razine IL-1, IL-8 i NFκB. Aktivacija NFκB može biti i posljedica aktivacije TLR tijekom bakterijske ili virusne egzacerbacije (407). Oslobođeni citokini pobuđuju odgovor neutrofila, monocita, makrofaga i T limfocita (408). Aktivirane stanice nastavljaju upalni odgovor lučenjem citokina, fagocitozom i proizvodnjom kisikovih radikala (ROS) (409,410). Sam dim cigareta sadrži mnogo kisikovih radikala (411). Wirtz i sur. uočili su višu bazalnu razinu TNFα u pušača nego u nepušača (412). Dim cigareta stimulira krvotvorni sustav i ubrzava izlazak polimorfonukleara (PMN) iz koštane srži u perifernu krv (413,414). U pušača su nađene 30% više leukocitoze cirkulirajućih PMN nego u pušača, što se pripisuje učinku nikotina na otpuštanje katekolamina (415). Neutrofili u sputumu bolesnika s KOPB-om pokazali su pojačani izražaj NFκB (416,417) i IL-8 (418). Štoviše, neutrofili su pojačano izražavali NFκB nakon izloženosti ekstraktu dima cigareta (419). Osim neutrofila, važni su još i eozinofili koji stvaraju TNFα, IL-8, i međustaničnu adhezijsku molekulu (engl. ICAM) 1 (420,421), limfociti (Th1i Th2) (422) te makrofagi koji luče monocitni kemotaktični protein-1(MCP-1), IL-8 i GROα (engl. *growth regulated oncogene α*) (423). IL-8 ima važnu ulogu u kemotaksiji neutrofila (424) i daljnjem razaranju alveolarnih pregrada.

5.2. Poremećaj prehrane u KOPB-u

Studije koje su proučavale prehrambene navike u oboljelih od KOPB-a nisu pokazale smanjen unos kalorija u usporedbi sa zdravim ispitanicima, no on nije bio dostatan da zadovolji povećane potrebe za energijom koje se javljaju u bolesnika, posebice za vrijeme egzacerbacija.(425-429) Neki od uzroka nedovoljnog unosa hrane su djelovanje nikotina (430), fizička nelagoda uslijed dispneje i povećanog napora pri disanju (431), depresija i anksioznost,(432) koji se javljaju u KOPB-u(433). Također, u oboljelih od KOPB-a uočena je smanjena osjetljivost na okuse i mirise (434).

5.3. Gubitak mišićnog tkiva u KOPB-u

Pokretači mišićne atrofije u KOPB-u su hipoksemija, oksidacijski stres, upala, poremećena signalizacija IGF-1, uporaba oralnih glukokortikoida te pothranjenost (435,436). Mišićna atrofija je slabije izražena u respiracijskim nego u mišićima udova, što se vjerojatno javlja kao kompenzacijski mehanizam. Također, veća aktivnost anaboličkih puteva u međurebrenim mišićima vidi se po pojačanom izražaju IGF-1 mRNA (437), pojačanoj aktivaciji Akt te većem broju vlakana tipa I (438). No, iako je smanjena razgradnja i povećana sinteza bjelančevina, respiracijski mišići nisu pošteđeni atrofije (439,440). Razine FOXO bjelančevine bile su više u mišićima udova (441), kao i razine MuRF-1 i MAFbx (441-443). Aktivnost NFκB signalnog puta je povećana u KOPB bolesnika, posebno u onih s kaheksijom (444). Razgradnja bjelančevina se ne odvija samo preko UPS-a, već i preko ALS-a. Naime, u mišićima udova nađen je povećan broj autofagosoma (445,446). Kahektični KOPB bolesnici imaju niže razine IGF-1 mRNA i bjelančevine u mišićima udova, i zanimljivo, veću aktivnost Akt (443,447) u usporedbi s onima bez kaheksije (443).

Razine miostatin mRNA u mišićima udova su više kod KOPB bolesnika, posebno kod pušača, (448) nego u zdravih ispitanika, no bez razlike s obzirom na prisutnost kaheksije (449). Slično kao i u zatajenju srca, mišićna vlakana tipa I zamjenjuju se tipom II (449,450) koji je osjetljiviji na atrofičke podražaje poput hipoksije (451) i upale (452). Vlakna tipa II su osjetljivija i na atrofičko djelovanje glukokortikoida koji se u KOPB-u koriste radi svog protuupalnog djelovanja (76). Glukokortikoidni receptor se nakon aktivacije veže na NFκB procesom nazvanim "transrepresija" (453,454) .Vezanjem na NFκB, glukokortikoidni receptor inhibira njegovu aktivnost. Glukokortikoidi ostvaruju aktivaciju UPS-a preko FOXO prepisivačkog čimbenika (455,456) kojeg aktiviraju inhibirajući PI3/Akt signalni put čime onemogućuju njegovu fosforilaciju, slika 4 (76). Transgenični miševi koji su pojačano izražavali FOXO3 imali su više razine MAFbx i lizosomalne proteinaze katepsina L (457) .

Također, glukokortikoidi povisuju razinu miostatina unutar mišića. Delecija gena za miostatin spriječava atrofiju uzrokovanu glukokortikoidima (458). Veća zastupljenost glikolitičkih vlakana tipa II, kao i smanjen oksidativni kapacitet dovode do smanjene mišićne izdržljivosti (459).

5.4. Promjene u masnom tkivu u KOPB-u

Schols i sur. zabilježili su niže razine leptina u krvi emfizematoznih bolesnika u usporedbi s onima oboljelim od kroničnog bronhitisa. Nalazi su korelirali s nižim indeksom tjelesne mase i količinom masnog tkiva (460) .U KOPB-u je zabilježena promjena bijelog masnog tkiva u smeđe. Naime, hipoksija i hipermetabolizam su karakteristični znakovi KOPB-a (461,462). U hipoksičnim uvjetima, stanice proizvode VEGF kako bi očuvali opskrbu kisikom (463). Uslijed bogatije žilne mreže masno tkivo poprima smeđu boju (tzv. engl. *browning*). Ova promjena je praćena i porastom izražaja UCP-1 (464). Zamijećen je porast termogeneze i potrošnje energije u miševa koji pojačano izražavaju VEGF (465) .Također, uslijed nedostatka kisika, u adipocitima se stvara više laktata koji potiču izražaj UCP-1 (466,467). Neka istraživanja pokazuju kako bi noradrenalin preko β receptora mogao imati ulogu u pretvorbi bijelog u smeđe masno tkivo (468,469) budući da su u emfizematoznih KOPB bolesnika dokazane povišene razine noradrenalina (470). U prilog tome ide blokada propranololom koja smanjuje aktivnost smeđeg masnog tkiva (471). Međutim, postoje i istraživanja koja nisu dokazala utjecaj β agonista na smeđe masno tkivo (472).

6. PROTURJEČNOST PRETILOSTI U KAHEKSIJI

Termin "proturječnost pretilosti" prvi je skovao Gruberg 2002. godine na temelju zapažanja da bolesnici sa srčanožilnim bolestima, s normalnim i sniženim BMI-om imaju viši rizik razvoja komplikacija i smrtnog ishoda u usporedbi s bolesnicima koji imaju prekomjernu tjelesnu težinom ili su pretili (473). U općoj populaciji, mortalitet raste s porastom BMI-a iznad 25 kg/m^2 , kao i s padom BMI-a ispod 18.5 kg/m^2 te krivulja relativnog rizika smrtnog ishoda, ovisno o BMI-u, ima oblik slova "U" (474). Iako se pretilost, posebno abdominalna (475), smatra važnim rizičnim čimbenikom u razvoju mnogih kroničnih bolesti, poglavito srčanožilnih bolesti (476,477) i različitih tipova tumora, čini se da pretilost paradoksalno ima zaštitni učinak nakon što kronična bolest već nastupi. Ovo proturječje je uočeno u bolesnika sa srčanožilnim bolestima, u kroničnoj bubrežnoj bolesti, u KOPB-u, AIDS-u te u reumatoidnom artritisu (478-482). U svim navedenim stanjima može se javiti kaheksija te bi bilo korisno otkriti kako pretilost utječe na razvoj kaheksije. Recipročna povezanost između BMI-a i mortaliteta je statistički utvrđena, ali

sam mehanizam nije razjašnjen. Na primjeru kroničnih bubrežnih bolesnika, Fleischmann i sur. su 1999.god (483). zabilježili bolje preživljenje u pretilih bolesnika (BMI>27.5 kg/m^2) nego u onih s BMI ispod 27.5 kg/m^2 ili manjim od 20 kg/m^2. Njihovi podaci su također pokazali da za svaki bod BMI-a, relativni rizik mortaliteta se smanjuje za 10%.

Dokazano je da pretilost pridonosi razvoju zatajenja srca (484,485), a prevalencija pretilosti među srčanim bolesnicima se kreće oko 15% i više (486) .Također, pretili srčani bolesnici imaju bolje preživljenje od onih s urednim BMI-om, (486-492) no ovo proturječje pretilosti ne vrijedi za morbidno pretile (BMI> 35 kg/m^2) (489-491) .

Postoji nekoliko pretpostavki zašto dolazi do proturječnosti pretilosti. Jedna zamišlja da pretili bolesnici imaju veće energijske zalihe koje se dulje odupiru snažnom katabolizmu koji se javlja u kaheksiji. Druga, pretpostavlja da se pretili bolesnici prije žale na neke tegobe uzrokovane samom pretilošću, poput dispneje, što bi potaklo raniju kliničku obradu i ranije dijagnosticiranje kroničnih bolesti (493). Treća raspravlja o različitosti neurohormonalnih mehanizama u pretilih i mršavih bolesnika. Naime, jedna studija provedena na ispitanicima s istom anamnezom arterijske hipertenzije je pokazala kako se prilikom tjelesne aktivnosti u mršavih ispitanika snažnije aktivira simpatički živčani sustav, kao i renin-angiotenzin sustav, nego u pretilih ispitanika, (494) a poznato je da je pojačana aktivnost simpatikusa i RAS-a povezana s lošijom prognozom srčanog zatajenja (495).

Iako je hiperkolesterolemija rizični čimbenik pobolijevanja i smrtnosti od srčanožilnih bolesti u općoj populaciji (496), brojne studije su pokazale i koristan učinak kolesterola u upali uzrokovanoj povišenim razinama LPS-a kakve se često viđaju u kaheksiji koja prati KZS i KBB. Općenito, pretili bolesnici imaju više koncentracije lipoproteina i lipida u krvi (480). Zamijećeno je da bolesnici s edematoznim dekompenzacijama srca imaju povišene razine endotoksina u krvi zbog povećane propusnosti crijevne stjenke (314,313). Aktivaciju imunosnog sustava od strane endotoksina može umanjiti kolesterol stvarajući oko LPS-a micele (315) te se zbog toga više razine kolesterola smatraju nezavisnim prediktorom duljeg preživljenja kroničnih srčanih bolesnika (316,317). Također, utvrđena je snažna i neovisna povezanost nižih razina ukupnog kolesterola i lipoproteina u krvi s kraćim preživljenjem kroničnih srčanih bolesnika (497). Također, hipokolesterolemija se pokazala kao negativni prognostički čimbenik u bolesnika s uznaprevdovalom bubrežnom bolesti (engl. ESRD, *end stage renal disease*), (498) onkoloških bolesnika (499) i oboljelih od AIDS-a (500).

Razine TNFα povišene su u oboljelih od kroničnog zatajenja srca (501) i kronične bubrežne bolesti (502). Zanimljivo, među oboljelima od KZS-a, pretili imaju niže razine TNFα (501). Pretpostavlja se da je uzrok tome stvaranje topljivog receptora za TNFα (tipa I i II) u podkožnom masnom tkivu, koji umanjuju biološke učinke TNFα (503). Imajući na umu proapoptotičku ulogu TNFα u zatajenju srca, možemo pretpostaviti da pretilost i na ovaj način utječe na bolje preživljenje kroničnih srčanih bolesnika. Pri tome, ne smijemo zaboraviti da adipociti potiču i proizvodnju upalotvornih citokina. Povećana masa masnog tkiva i hipetrofija adipocita dovode do infiltracije makrofagima i razvoja upale. Adipociti izražavaju mnoge receptore na koje se vežu patogene i upalne molekule. Preko aktivacije NFκB, adipociti potiču oslobađanje upalotvornih citokina (504). Također, makrofagi, koji se nalaze u visceranom masnom tkivu, stvaraju velike količine citokina (505-507).

Možda viši BMI nije etiološki povezan s boljim preživljenjem u kroničnim bolestima, već odraz drugih čimbenika koji dovode do stanja bolje uhranjenosti. Fleischmann i sur., koji su među prvima ukazali na povezanost višeg BMI-a i preživljenja, također su uočili da ispitanici s boljim BMI-om imaju i više razine pokazatelja uhranjenosti (serumski prealbumin, transferin, kreatinin). (484) Horwich i sur. su na primjeru kroničnih srčanih bolesnika (60% sa NYHA IV stadijom) pokazali da je viši BMI povezan s boljim dvogodišnjim preživljenjem. Podatci za petogodišnje preživljenje nisu bili statistički značajni (508) .Vjerojatno pretilost ima dugoročno negativan utjecaj na preživljenje uzrokujući srčanožilne incidente, ali velik broj kroničnih bolesnika ranije umre od temeljne bolesti (480).

Podatci o proturječju pretilosti u kaheksiji su statističke korelacije i ne upućuju izravno na etiopatogentske mehanizme i međuuzročnost. Stoga povezanost BMI-a i preživljenja kroničnih bolesnika treba proučavati u kontekstu razumijevanja naravi dvaju procesa. Primjerice, BMI ne daje informacije o zastupljenosti masnog i mišićnog tkiva u organizmu, već je tek okvirno kliničko mjerilo. Stoga je potrebna daljnja razrada pojave proturječnosti. U tom su duhu Gonzalez i sur. proučavajući proturječnost pretilosti u onkoloških bolesnika korištenjem FMI-a (prema engl. *fat mass index*) i FFMI-a (prema engl. *fat free mass index*) dobili drugačije podatke nego pomoću BMI-a. U njihovom istraživanju, 26% bolesnika je klasificirano kao pretili koristeći BMI, dok ih je koristeći FMI kao kriterij, pretilo bilo 58%. Koristeći uz to i snižen FFMI kao kriterij sarkopenije, ustvrdili su da su svi bolesnici koji su klasificirani kao sarkopenični i pretili istovremeno, kao i 81% onih samo sa sarkopenijom i 5% samo s pretilošću,

prethodno, gledajući samo BMI, svrstani u skupinu s normalnom tjelesnom težinom. Istaknuli su pretilost praćenu sarkopenijom kao negativniji prognostički čimbenik od pretilosti ili sarkopenije zasebno. Zaključili su da povećana količina masnog tkiva ima povoljan učinak na preživljenje samo uz prisustvo urednog ili povišenog FFMI-a (509). Sarkopenija povećava rizik produljenja hospitalizacija, (510) postoperativnih infekcija (511) te povećava mortalitet (512).

7. LIJEČENJE KAHEKSIJE

U tumorskoj kaheksiji i KOPB-kaheksiji kao terapija se najčešće koriste tvari koje potiču tek. Među njima je i megestrol acetat, derivat progesterona. Njegov anabolički mehanizam djelovanja uključuuje poticanje sinteze, prijenosa i otpuštanja NPY (513). Također, smanjuje razine serotonina (514), IL-1 i TNFα (515,516). S druge strane, zabilježeno je da uzrokuje nuspojave poput edema, dispneje, duboke venske tromboze, pa i smrti (517). Kanabinoidi također povisuju razine NPY u hipotalamusu (518). Osim toga, imaju i periferno djelovanje. U crijevima potiču oslobađanje anandamina koji putem vagusnih vlakana šalje u SŽS signale koji potiču glad (519,520).

U onkološkim bolesnicima s kaheksijom izmjerene su 50% više razine acetiliranog grelina u usporedbi s onima bez kaheksije, a 80 % više u usporedbi sa zdravim ispitanicima , što se vjerojatno javlja kao kompenzacijski mehanizam (521). Kao terapija, grelin se pokazao uspješnim u povećanju tjelesne i mišićne mase u kahektičnih onkoloških bolesnika (522). Iako grelin ima oreksogeno djelovanje i davanje vrlo visokih doza grelina pojačava osjećaj gladi u ispitanika, dugoročno ne utječe na ukupan unos hrane te se pretpostavlja kako svoj metabolički učinak na stabilizaciju tjelesne mase i masnog tkiva, u tumorskoj kaheksiji, ostvaruje neovisno o pojačanju teka (523). Činjenica da se GHS receptori nalaze i na srčanim mišićnim stanicama otvara nove terapijske mogućnosti grelina u KZS. Intravenska primjena grelina rezultirala je povećanjem izbačajne frakcije lijeve klijetke i smanjenjem razine natriuretičkog peptida tipa B (524). Osim djelovanja na SŽS, grelin se veže i na GHS receptore izražene na upalnim stanicama i smanjuje oslobađanje upalotvornih citokina od strane monocita i T limfocita,(525) no njegov učinak na smanjenje upalnih parametara nije zabilježen u slučaju tumorske kaheksije (526). Od nepoželjnih učinaka grelina javljaju se bolovi u trbuhu, pojačana pokretljivost crijeva te suhoća usta (527). Također, zbog viših razina hormona rasta postoji mogućnost razvijanja inzulinske

neosjetljivosti, što se i pokazalo kod primjene grelina kod zdravih ispitanika (528). Nekoliko neobjavljenih studija provedenih na osobama oboljelim od tumora i kaheksije, istraživalo je utjecaj anamorelina, mimetika grelina. Među ispitanicima je utvrđen porast tjelesne i mišićne mase, ali ne i snage mišića (529).

U liječenju simptoma umora svoje mjesto zaslužuje L-karnitin, aminokiselina koja sudjeluje u oksidaciji masnih kiselina u mitohondrijima. Spagnoli i sur. su proveli istaraživanje o učinku L-karnitina kod bolesnika na hemodijalizi. Podvrgnuli su ih intravenskoj primjeni L-karnitina kroz 12 mjeseci i zabilježili povišenje razina karnitina u krvi i mišićima, kao i hipertrofiju mišića s prevladavanjem mišićnih vlakana tipa I (530). Mišićna vlakna tipa I i IIa koriste oksidacijski metabolizam za dobivanje energije te kod njih L-karnitin potiče hipertrofiju, dok na vlakna tipa IIb, koja koriste glikolizu, nema značajniji učinak (531).Također, studije na bolesnicima podvrgnutim hemodijalizi su pokazale kako L-karnitin snizuje razine CRP-a (532,533). Na modelu tumorske kaheksije, nadomjestak L-karnitina smanjio je porast triglicerida u krvi, kao i sintezu citokina Il-1β, IL-6 i TNFα (534). Kaheksija je stanje pojačanog oksidacijskog stresa što se očituje sniženim razinama glutationa unutar mišićnih stanica (535-537). Gramignano i sur. (2006) su dokazali da nadomjestak L-karnitina kod bolesnika s uznapredovalim tumorima snizuje razine kisikovih radikala i povisuje razine glutation peroksidaze (538). Povoljan učinak L-karnitina na oksidacijski stres potvrđuju i novija istraživanja (539,540).

U kroničnih bubrežnih bolesnika na gubitak tjelesne mase utječe i frekvencija dijalize. Galland i sur. su osmero bolesnika koji su bili na dijalizi tri puta tjedno prebacili na režim češćih i kraćih dijaliza šest puta tjedno. Uočili su poboljšanje apetita i prehrambenog statusa što se očitovalo kao povišenje razina prealbumina, albumina i kolesterola u krvi, kao i povećanje mišićne mase nakon šest mjeseci i godine dana (541). Međutim, novija istraživanja nisu uspjela potvrditi povoljan učinak češćih dijaliza (542). Trenutno je u tijeku studija koja istražuje multimodalni pristup liječenju tumorske kaheksije. Točnije, kako se u terapiji dopunjuju fizička aktivnost, prehrana te protuupalna terapija (MENAC, prema engl. *exercise, nutrition, anti-inflammatory treatment for cachexia*). Kao nadomjestak prehrani koristi se omega-3 masna kiselina (eikosapentaenska kiselina), kao protuupalna terapija ibuprofen, a redovitim vježbanjem održava se fizička aktivnost. Studija se provodi u Europi i Australiji na bolesnicima oboljelim od tumora pluća, gušterače i kolangiokarcinoma, a cilj studije je ispitati utjecaj multimodalnog pristupa na očuvanje mišićne mase, snage te kvalitetu života (543) .

8. ZAKLJUČAK

Zajednička karakteristika kaheksije u navedenim bolestima je sistemna upala. Upalotvorni citokini se pritom povisuju na različite načine. U tumorskim bolestima upala nastaje kao rezultat interakcije stanica domaćina i tumorskog tkiva. Imunosne stanice infiltriraju tumorsko tkivo i luče upalotvorne citokine. U tumorskoj kaheksiji povišene su razine i bjelančevina akutne faze CRP-a i fibrinogena. U zatajenju srca, izvor upalotvornih citokina su odgovor miokarda na tlačno opterećenje i endotoksemija uslijed kongestije i hipoperfuzije crijevne stijenke. Pri tlačnom opterećenju, srčane mišićne stanice otpuštaju u krv TNFα, koji na njih djeluje proapoptotički te uzrokuje endotelnu disfunkciju koronarnih krvnih žila što još više pogoršava funkciju srca. Zbog kongestije i hipoperfuzije splanhičnih krvnih žila, nastaje edem crijevne stijenke što povećava njenu propusnost i olakšava prolazak lipopolisaharida u krv. Hipoperfuzija crijevne stijenke nastaje i u kroničnoj bubrežnoj bolesti za vrijeme hemodijalize. Uz to, bionekompatibilne membrane uređaja za hemodijalizu aktiviraju komplement i imunosne stanice. Također, ponavljajući postupak dijalize povećava rizik nastanka infekcije. U KOBP-u je središte upale u dišnim putevima. Dim cigareta uzrokuje upalni odgovor makrofaga i epitelnih stanica preko TLR-a, koji se aktiviraju i tijekom bakterijske ili virusne egzacerbacije, što dovodi do povišenja razina upalotvornih citokina u krvi. Povišeni upalotvorni citokini uzrokuju razgradnju bjelančevina, lipolizu, hipermetabolizam i anoreksiju. Njihovo djelovanje je potencirano različitim medijatorima koji se javljaju u pratećim bolestima. Tumori pojačano stvaraju PIF, HIF, ZAG i LMF, dok u KZS i KBB važnu ulogu u atrofiji mišića imaju miostatin, Ang II, kao i aktivacija adrenergičnog sustava. U KOPB-u zbog hipoksije dolazi do pojačane termogeneze. Mortalitet bolesnika raste s pojavom kaheksije (311). Osim što smanjuje sposobnost organizma da se bori s temeljnom bolesti, sama kaheksija, kako je predložio Kalantar-Zadeh, može biti uzrok smrti. Naime, disfunkcija endotela zbog djelovanja citokina i endotoksina, kao i relativna tromocitoza koja se javlja u kroničnih bubrežnih bolesnika (544), povećavaju rizik od nastanka srčanožilnih incidenata. Iako je dokazano da pretilost povećava rizik nastanka kroničnih bolesti i srčanožilnih incidenata, zapažen je pad mortaliteta s porastom indeksa tjelesne mase kod bolesnika s već razvijenom kroničnom bolesti. Najnovija istraživanja pokazuju da pri zaštitnom djelovanju BMI-a, važniju ulogu ima očuvana mišićna masa, a ne masno tkivo.

9. ZAHVALA

Prvenstveno se zahvaljujem svome mentoru, prof.dr.sc. Zdenku Kovaču, na savjetima i strpljenju tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se i svojim roditeljima i sestri na podršci i pomoći u izradi rada kao i tijekom cijelog školovanja.

10. LITERATURA

1.Tan BH, Fearon KC. Cachexia: prevalence and impact in medicine. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2008;11(4):400-7.

2. Katz AM, Katz PB.Diseases of the heart in the works of Hippocrates.Br Heart J.1962;24:257-64.

3. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D i sur. Cachexia: a new definition. Clin Nutr. 2008; 27(6):793-9.

4. Schutz Y, Kyle UU, Pichard C. Fat-free mass index and fat mass index percentiles in Caucasians aged 18e98 y. Int J Obes Relat Metab Disord. 2002;26(7):953e60.

5. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Clin Nutr. 2005;82(1):53e9.

6. Rantanen T, Harris T, Leveille SG, Visser M, Foley D, Masaki K, i sur. Muscle strength and body mass index as long-term predictors of mortality in initially healthy men. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2000;55(3):M168e73.

7. Gale CR, Martyn CN, Cooper C, Sayer AA. Grip strength, body composition, and mortality. Int J Epidemiol. 2007;36(1): 228e35.

8. Taaffe DR, Harris TB, Ferrucci L, Rowe J, Seeman TE. Crosssectional and prospective relationships of interleukin-6 and Creactive protein with physical performance in elderly persons: MacArthur studies of successful aging. J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci. 000;55(12):M709e15.

9. von Haehling S, Anker SD. Prevalence, incidence and clinical impact of cachexia: facts and numbers-update 2014. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2014;5(4):261-3.

10. Kovač Z i sur. Klinička patofiziologija-etiopatogenetski čvorovi, Knjiga treća, drugi dio, 657.str., Medicinska naklada, Zagreb, 2013.

11. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i sur. Patofiziologija, sedmo, obnovljeno i izmijenjeno izdanje, Knjiga prva,str.133,166,213-214,216,218,220,221,223,701,702, Medicinska naklada Zagreb, 2013.

12. Moley JF, Aamodt R, Rumble W, Kaye W, Norton JA. Body cell mass in cancer bearing and anorexia patients. J Parent Enteral Nutr. 1987 ;11(3):219-22.

13. N Fearon KC. The Sir David Cuthbertson Medal Lecture 1991. The mechanisms and treatment of weight loss in cancer. Proc Nutr Soc. 1992;51(2):251-65.

14. Jatoi A, Rowland K, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, MacDonald N, i sur. An eicosapentaenoic acid supplement versus megestrol acetate versus both for patients with cancer-associated wasting: A North Central Cancer Treatment Group and National Cancer Institute of Canada collaborative effort. J Clin Oncol. 2004; 22: 2469–2476.

15. Shellock FG, Riedinger MS, Fishbein MC. Brown adipose tissue in cancer patients: possible cause of cancer-induced cachexia. J Cancer Res Clin Oncol. 1986; 111: 82–85.

16. Fearon KCH, Tisdale MJ, Preston T, Plumb JA, Calman KC. Failure of systemic ketosis to control cachexia and growth rate of the Walker 256 carcinosarcoma in rats. Br J Cancer. 1985; 52: 87–92.

17. Co T, Kuo NH, Chusachiaco M, Rosh R, Mulholland JH. Protein nutrition in cancer. Surg. Clin. North Am. 1949; 29:449472.

18. Mullet F. Stoffwechseluntrrsuchungen hei Krebskranken.2. Klin. Med. 1889;16:496-549.

19. Watkin DM. Nitrogen balance as affected by neoplastic disease and its therapy. Am. J. Clin. Nutr. 1961;9:446460.

20. Waterhouse C, Fenninger LD, Craig A, Keutmann EH. Nitrogen exchange and caloric expenditure in patients with malignant neoplasms. J Clin Invest. 1950;29(6):851.

21. Ariel IM.The nature of postoperative hypoproteinemia in patients with gastrointestinal cancer. Surg. Gynecol. Obstet. 1949;88:185-195.

22. Mider GB, Alling EI, Morton JJ. The effects of neoplastic and allied diseases on the concentrations of the plasma proteins. Cancer. 1950; 3:56-65.

23. Winzler RJ. Plasma proteins in cancer. Adv. Cancer Res. 1953;1:503-548.

24. Drummond MJ, Miyazaki M, Dreyer HC, Pennings B, Dhanani S, Volpi E i sur. Expression of growth-related genes in young and older human skeletal muscle following an acute stimulation of protein synthesis. J Appl Physiol. 2009;106:1403–1411.
25. Ali S, Garcia JM. Sarcopenia, Cachexia and Aging: Diagnosis, Mechanisms and Therapeutic Options. Gerontology. 2014;60(4):294-305.
26. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoits-Filho R, Riella M i sur. IL-10, IL-6, and TNF-a: Central factors in the altered cytokine network of uremia—The good, the bad, and the ugly. Kidney Int. 2005;67(4):1216-33.
27. Mueller TC, Bachmann J, Prokopchuk O, Friess, Martignoni ME. Molecular pathways leading to loss of skeletal muscle mass in cancer cachexia – can findings from animal models be translated to humans? BMC Cancer. 2016;16:75.
28. Sommer J, Engelowski E, Baran P, Garbers C, Floss DM, Scheller J. I nterleukin-6, but not the interleukin-6 receptor plays a role in recovery from dextran sodium sulfate-induced colitis. Int J Mol Med. 2014;34(3):651-60.
29. Tachibana S, Zhang X, Ito K, Ota Y, Cameron AM, Williams GM i sur. Interleukin-6 is required for cell cycle arrest and activation of DNA repair enzymes after partial hepatectomy in mice. Cell Biosci. 2014;4(1):6
30. Yang Y, Ju D, Zhang M, Yang G. Interleukin-6 stimulates lipolysis in porcine adipocytes. Endocrine. 2008;33(3):261-9.
31. Puppa MJ, W J, Velazquez KT, Baltgalvis KA, Sato S, Baynes JW i sur. The effect of exercise on IL-6 induced cachexia in the Apc min/+ mouse. J Cachexia Saropenia Muscle. 2012;3:117–37.
32. Scheller J, Garbers C, Rose-John S.Interleukin-6: from basic biology to selective blockade of pro-inflammatory activities.Semin Immunol. 2014; 26(1):2-12.
33. Wolf J1, Rose-John S2, Garbers C. Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system. Cytokine. 2014;70(1):11-20.
34. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6.Biochim Biophys Acta. 2011;1813(5):878-88.
35. Kamimura D, Ishihara K, Hirano T. IL-6 signal transduction and its physiological roles: the signal orchestration model. Rev Physiol Biochem Pharmacol. 2003;149:1–38.
36. Saito M, Yoshida K, Hibi M, Taga T, Kishimoto T. Molecular cloning of a murine IL-6 receptor-associated signal transducer, gp130, and its regulated expression in vivo. J Immunol. 1992;148:4066–4071.
37. Scheller J, Rose-John S. Interleukin-6 and its receptor: from bench to bedside. Med Microbiol Immunol. 2006;195:173–183.
38. Jones SA, Horiuchi S, Topley N, Yamamoto N, Fuller GM. The soluble interleukin 6 receptor: mechanisms of production and implications in disease. Faseb J. 2001;15:43–58.
39. Lust JA, Donovan KA, Kline MP, Greipp PR, Kyle RA, Maihle NJ. Isolation of an mRNA encoding a soluble form of the human interleukin-6 receptor. Cytokine. 1992;4:96–100.
40. Horiuchi S, Koyanagi Y, Zhou Y, Miyamoto H, Tanaka Y, Waki M i sur. Soluble interleukin-6 receptors released from T cell or granulocyte/macrophage cell lines and human peripheral blood mononuclear cells are generated through an alternative splicing mechanism. Eur J Immunol. 1994;24:1945–1948.
41. Mullberg J, Oberthur W, Lottspeich F, Mehl E, Dittrich E, Graeve L. The soluble human IL-6 receptor. Mutational characterization of the proteolytic cleavage site. J Immunol. 1994;152:4958–4968.
42. Briso EM, Dienz O, Rincon M. Soluble IL-6R is produced by IL-6R ectodomain shedding in activated CD4 T cells. J Immunol. 2008; 180(11): 7102–7106.
43.Andreis I, Batinić D, Čulo F, Grčević D, Lukadinović-Škudar V, Marušić M i sur. Imunologija, sedmo, obnovljeno i dopunjeno izdanje, st.ur. Taradi M, str. 133,134.137,138 , Medicinska naklada, Zagreb, 2010.
44. Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. Immunity. 2013;39(6):1003-18.

45. Dinarello CA, Ikejima T, Warner SJ, Orencole SF, Lonnemann G, Cannon JG i sur. Interleukin 1 induces interleukin 1. I. Induction of circulating interleukin 1 in rabbits in vivo and in human mononuclear cells in vitro.. J Immunol. 1987;139(6):1902-10.
46. Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. Nat Rev Immunol. 2011;11:519–531.
47. Paul WE,st.ur., Fundamental Immunology, 7. izdanje,str. 644, Lippincott Williams&Wilkins, 2013.
48. Moore RJ, Owens DM, Stamp G, Arnott C, Burke F, East N i sur. Mice deficient in tumor necrosis factor-alpha are resistant to skin carcinogenesis. Nat Med. 1999;5(7):828-31.
49. P. Szlosarek, K. A. Charles, F.R.Balkwill. Tumour necrosis factor-alpha as a tumour promote. European Journal of Cancer. 2006; 42:745–750.
50. Arruda AP, Milanski M, Romanatto T, Solon C, Coope A, Alberici LC, i sur. Hypothalamic actions of tumor necrosis factor alpha provide the thermogenic core for the wastage syndrome in cachexia. Endocrinology. 2010;151(2):683-94.
51. Heufler C, Koch F, Stanzl U, Topar G, Wysocka M, Trinchieri G i sur. Interleukin-12 is produced by dendritic cells and mediates T helper 1 development as well as interferon- gamma production by T helper 1 cells. Eur J Immunol. 1996;26(3):659-68.
52. Coutelier JP, Van Broeck J, Wolf SF. Interleukin-12 gene expression after viral infection in the mouse. J Virol. 1995;69(3):1955-8.
53. Bliss SK, Marshall AJ, Zhang Y, Denkers EY. Human polymorphonuclear leukocytes produce IL-12, TNF-alpha, and the chemokines macrophage-inflammatory protein-1 alpha and -1 beta in response to Toxoplasma gondii antigens. J Immunol. 1999;162(12):7369-75.
54. Cassatella MA, Meda L, Gasperini S, D'Andrea A, Ma X, Trinchieri G. Interleukin-12 production by human polymorphonuclear leukocytes. Eur J Immunol. 1995;25(1):1-5.
55. Macatonia SE, Hosken NA, Litton M, Vieira P, Hsieh CS, Culpepper JA. Dendritic cells produce IL-12 and direct the development of Th1 cells from naive CD4+ T cells. J Immunol. 1995;154(10):5071-9.
56. Lederer JA, Perez VL, DesRoches L, Kim SM, Abbas AK, Lichtman AH. Cytokine transcriptional events during helper T cell subset differentiation. J Exp Med. 1996;184(2):397-406.
57. Yoshida A, Koide Y, Uchijima M, Yoshida TO. IFN-gamma induces IL-12 mRNA expression by a murine macrophage cell line. J774. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1994;198: 857–861.
58. Subramaniam PS, Torres BA, Johnson HM. So many ligands, so few transcription factors: a new paradigm or signaling through the STAT transcription factors. Cytokine. 2001;15(4):175-87.
59. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoits-Filho R, Riella M i sur. IL-10, IL-6, and TNF-a: Central factors in the altered cytokine network of uremia—The good, the bad, and the ugly. Kidney Int. 2005;67(4):1216-33.
60. Bonetto A, Aydogdu T, Jin X, Zhang Z, Zhan R, Puzis L i sur. JAK/STAT3 pathway inhibition blocks skeletal muscle wasting downstream of IL-6 and in experimental cancer cachexia. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2012;303(3):E410-21.
61. Suzuki H, Asakawa A, Amitani H, i sur. Cancer cachexia--pathophysiology and management. J Gastroenterol. 2013; 48(5):574–94.
62. White JP, Baynes JW, Welle SL i sur. The regulation of skeletal muscle protein turnover during the progression of cancer cachexia in the Apc(Min/+) mouse. PloS one. 2011; 6(9):e24650. Research Support, N.I.H., Extramural.
63. Egerman MA, Glass DJ. Signaling pathways controlling skeletal muscle mass. Crit Rev Biochem Mol Biol. 2014;49(1):59–68.
64. He WA, Berardi E, Cardillo VM, Acharyya S, Aulino P, Thomas-Ahner J,i sur. NF-κB-mediated Pax7 dysregulation in the muscle microenvironment promotes cancer cachexia. J Clin Invest. 2013 ; 123(11):4821-35.
65. Chojkier M. Inhibition of albumin synthesis in chronic diseases: molecular mechanisms. J Clin Gastroenterol. 2005;39(Suppl 2): S143–6.
66. Schéle E, Benrick A, Grahnemo L, Egecioglu E, Anesten F, Pálsdóttir V i sur.

Inter-relation between interleukin (IL)-1, IL-6 and body fat regulating circuits of the hypothalamic arcuate nucleus. J Neuroendocrinol. 2013;25(6):580-9.
67. Mittal A, Bhatnagar S, Kumar A, Lach-Trifilieff E, Wauters S, Li H i sur. The TWEAK-Fn14 system is a critical regulator of denervation-induced skeletal muscle atrophy in mice. J Cell Biol. 2010;188(6):833-49.
68. Li YP, Chen Y, John J, Moylan J, Jin B, Mann DL i sur. TNF-alpha acts via p38 MAPK to stimulate expression of the ubiquitin ligase atrogin1/MAFbx in skeletal muscle. FASEB J. 2005;19(3):362-70.
69. Rydén M, Arner P. Fat loss in cachexia—is there a role for adipocyte lipolysis? Clin Nutr. 2007;26:1–6.
70. Amaral ME, Barbuio R, Milanski M, Romanatto T, Barbosa HC, Nadruz W i sur. Tumor necrosis factor-alpha activates signal transduction in hypothalamus and modulates the expression of pro-inflammatory proteins and orexigenic/anorexigenic neurotransmitters. J Neurochem. 2006;98(1):203-12.
71. A. Laviano, A.Molfino, S. Rianda, F. R. Fanelli. Thegrowth hormone secretagogue receptor (Ghs-R). Current Pharmaceutical Design. 2012;18: 4749–4754
72. Goehler LE, Busch CR, Tartaglia N, Relton J, Sisk D, Maier S i sur. Blockade of cytokine induced conditioned taste aversion by subdiaphragmatic vagotomy: Further evidence of vagal mediation of immunebrain communication. Neurosci Lett. 1995;185:163–166.
73. Philips T, Leeuwenburgh C. Muscle fiber specific apoptosis and TNF-alpha signaling in sarcopenia are attenuated by lifelong calorie restriction. The FASEB Journal. 2005;19: 668–670.
74. Gao X, Xu X, Belmadani S, Park Y, Tang Z, Feldman AM i sur. TNF-alpha contributes to endothelial dysfunction by upregulating arginase in ischemia/reperfusion injury. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007;27(6):1269-75.
75. M. Sato, A. Laviano, M. M. Meguid, C. Chen, F. Rossi-Fanelli, and K. Hatakeyama, Involvement of plasma leptin, insulin and free tryptophan in cytokine-induced anorexia. Clinical Nutrition. 2003; 22:139–146.
76. Tisdale MJ. Mechanisms of Cancer Cachexia. Physiol Rev. 2009;89(2):381-410.
77. Cinti S. Transdifferentiation properties of adipocytes in the adipose organ. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2009;297: E977–E986.
78. Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA. Harperova ilustrirana biokemija, 28. izdanje, st.ur. Lovrić J, Sertić J. str. 222,239, 498,499,240. Medicinska naklada, Zagreb, 2013.
79. Qualliotine-Mann D, Agwu DE, Ellenberg MD, McCall CE, McPhail LC. Phosphatidic acid and diacylglycerol synergize in a cell-free system for activation of NADPH oxidase from human neutrophilis. J Biol Chem. 1993;268:23843–23849,
80.Guyton AC, Hall JE, Medicinska fiziologija-udžbenik, 12.izdanje, str. 846-849. Medicinska naklada, Zagreb, 2012.
81.Patra SK, Arora S. Integrative role of neuropeptides and cytokines in cancer anorexia-cachexia syndrome. Clin Chim Acta. 2012;413:1025–1034.
82. Inui A. Cytokines and sickness behavior: Implications from knockout animal models. Trends Immunol. 2001;22:469–473.
83. Langhans W, Hrupka B. Interleukins and tumor necrosis factor as inhibitors of food intake. Neuropeptides. 1999;33:415–424.
84. Ezeoke CC, Morley JE. Pathophysiology of anorexia in the cancer cachexia syndrome. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2015;6(4):287-302.
85. Molfino A, Gioia G, Rossi Fanelli F, Laviano A. Contribution of Neuroinflammation to the Pathogenesis of Cancer Cachexia. Mediators Inflamm. 2015;2015:801685.
86. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin discovery: a decade after. Endocr Dev. 2013;25:1-4.
87. Chen HY, Trumbauer ME, Chen AS, Weingarth DT, Adams JR, Frazier EG, i sur. Orexigenic action of peripheral ghrelin is mediated by neuropeptide Y and agoutirelated protein. Endocrinology. 2004; 145:2607–2612.
88. Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschop M, Pronchuk N, Grove KL, i sur. The distribution and

mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. Neuron. 2003; 37:649–661.
89. Iglesias P, Diez JJ, Fernandez-Reyes MJ, Codoceo R, Alvarez- Fidalgo P, Bajo MA i sur. Serum ghrelin concentration in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. Clin Endocrinol. 2006;64:68–73.
90. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangewa K. Purification and characterization of rat des-Gln14-ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. J Biol Chem. 2000;275:21995–2000.
91. Yoshida T, Tabony AM, Galvez S, Mitch WE, Higashi Y, Sukhanov S i sur. Molecular mechanisms nd signaling pathways of angiotensin II-induced muscle wasting: potential therapeutic targets for cardiac cachexia. Int J Biochem Cell Biol. 2013;45(10):2322-32.
92. Sarbassov DD, Sabatini DM. Redox regulation of the nutrient sensitive raptor–mTOR pathway and complex. J Biol Chem. 2005;280:39505–9.
93. Rapamycin-induced insulin resistance is mediated by mTORC2 loss and uncoupled from longevity. Lamming DW, Ye L, Katajisto P, Goncalves MD, Saitoh M, Stevens DM, i sur. Science. 2012;335(6076):1638-43.
94. Coleman ME, DeMayo F, Yin KC, Lee HM, Geske R, Montgomery C, i sur. Myogenic vector expression of insulin-like growth factor I stimulates muscle cell differentiation and myofiber hypertrophy in transgenic mice. J Biol Chem. 1995; 270(20):12109–16.
95. Trendelenburg AU, Meyer A, Jacobi C, Feige JN, Glass DJ. TAK-1/p38/nNFκB signaling inhibits myoblast differentiation by increasing levels of Activin A. Skelet Muscle. 2012;2(1):3.
96. Bodine SC, Latres E, Baumhueter S, Lai VKM, Nunez L, Clarke BA i sur. Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy. Science. 2001; 294: 1704–1708.
97. Li HH, Willis MS, Lockyer P, Miller N, McDonough H, Glass DJ i sur. Atrogin-1 inhibits Akt-dependent cardiac hypertrophy in mice via ubiquitin-dependent coactivation of Forkhead proteins. J Clin Invest. 2007;117(11):3211-23.
98. Clarke BA, Drujan D, Willis MS, Murphy LO, Corpina RA, Burova E i sur. The E3 Ligase MuRF1 degrades myosin heavy chain protein in dexamethasone-treated skeletal muscle. Cell Metab. 2007;6(5):376-85.
99. Brunet A, Bonni A, Zigmond MJ, Lin MZ, Juo P, Hu LS i sur. Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor. Cell. 1999;96(6):857-68.
100. Sartori R, Milan G, Patron M, Mammucari C, Blaauw B, Abraham R i sur. Smad2 and 3 transcription factors control muscle mass in adulthood. Am J Physiol Cell Physiol. 2009 ;296(6):C1248-57.
101. Egerman MA, Glass DJ. Signaling pathways controlling skeletal muscle mass. Crit Rev Biochem Mol Biol. 2014; 49(1): 59–68.
102. Fanzani A, Conraads VM, Penna F, Martinet W. Molecular and cellular mechanisms of skeletal muscle atrophy: an update. J Cachex Sarcopenia Muscle. 2012;3(3):163–79.
103. Kisselev AF, Akopian TN, Woo KM, Goldberg AL. The sizes of peptides generated from protein by mammalian 26 and 20S proteasomes. J Biol Chem. 1999; 274: 3363–3371.
104. Tanaka K. Molecular biology of the proteasome. Biochem Biophys Res Commun. 1998;247:537–541.
105. Ibrahim, M.M. Subcutaneous and visceral adipose tissue: Structural and functional differences. Obes. Rev. 2010;11, 11–18.
106. Jaworski K, Sarkadi-Nagy E, Duncan R.E, Ahmadian M, Sul H.S. Regulation of triglyceride metabolism. IV. Hormonal regulation of lipolysis in adipose tissue. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2007; 293, 1–4.
107. Jocken JW, Blaak EE. Catecholamine-induced lipolysis in adipose tissue and skeletal muscle in obesity. Physiol. Behav. 2008; 94, 219–230.
108. Anthonsen MW, Ronnstrand L, Wernstedt C, Degerman E, Holm C**.** Identification of novel phosphorylation sites in hormonesensitive lipase that are phosphorylated in response to isoproterenol and govern activation properties in vitro. J Biol Chem. 1998;273:215–221.

109. Londos C, Brasaemle DL, Schultz CJ, Segrest JP, Kimmel AR. Perilipins, ADRP, and other proteins that associate with intracellular neutral lipid droplets in animal cells. Semin Cell Dev Biol. 1999;10:51–58.
110. Jocken JWE, Blaak EE**.** Catecholamine-induced lipolysis in adipose tissue and skeletal muscle in obesity. Physiol Behav. 2008; 94:219–230.
111. Rydén M, Arner P. Fat loss in cachexia—is there a role for adipocyte lipolysis? Clin Nutr. 2007;26:1–6.
112. Lafontan M, Moro C, Berlan M, Crampes F, Sengenes C, Galitzky J. Control of lipolysis by natriuretic peptides and cyclic GMP. Trends Endocrinol Metab. 2008;19:130–7.
113. Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F, Mock V. Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. Lancet. 2003;362(9384):640-50.
114. Roberts BM, Frye GS, Ahn B, Ferreira LF, Judge AR. Cancer cachexia decreases specific force and accelerates fatigue in limb muscle. Biochem Biophys Res Commun. 2013; 435(3): 488–492.
115. Pajak B, Orzechowska S, Pijet B, Pijet M, Pogorzelska A, Gajkowska B, i sur. Crossroads of cytokine signaling—the chase to stop muscle cachexia. J Physiol Pharmacol. 2008;59:251–64.
116. Glaspy J, Degos L, Dicato M, Demetri GD. Comparable efficacy of epoetin alfa for anemic cancer patients receiving platinum- and nonplatinum-based chemotherapy: a retrospective subanalysis of two large, community-based trials. Oncologist. 2002;7(2):126-35.
117. Cella D. The Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACTAn) Scale: A new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. Semin Hematol. 1997;34(suppl 2):13–19.
118. Bremer J. Carnitine—metabolism and functions. Physiol Rev. 1983;63:1420–80.
119. Brass EP. Supplemental carnitine and exercise. Am J Clin Nutr. 2000;72:618S–23S.
120. Rebouche CJ. Quantitative estimation of absorption and degradation of a carnitine supplement by human adults. Metabolism. 1991;40:1305–10.
121. Mitwalli AH, Al-Wakeel JS, Alam A, Tarif N, Abu-Aisha H, Rashed M i sur. L-carnitine supplementation in hemodialysis patients. Saudi J Kidney Dis Transplant. 2005;16:17–22.
122. Borish L, Schmaling K, DiClementi JD, Streib J, Negri J, Jones JF. Chronic fatigue syndrome: identification of distinct subgroups on the basis of allergy and psychologic variables. J Allergy Clin Immunol. 1998;102(2):222-30.
123. Chao CC, Gallagher M, Phair J, Peterson PK. Serum neopterin and interleukin-6 levels in chronic fatigue syndrome. J Infect Dis. 1990;162(6):1412-3.
124. Omdal R, Gunnarsson R. The effect of interleukin-1 blockade on fatigue in rheumatoid arthritis—a pilot study. Rheumatol Int. 2005;25:481–484.
125. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA i sur. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. Arthritis Rheum. 2003;48(1):35-45.
126. Bakheit AM, Behan PO, Dinan TG, Gray CE, O'Keane V. Possible upregulation of hypothalamic 5-hydroxytryptamine receptors in patients with postviral fatigue syndrome. BMJ. 1992;304(6833):1010-2.
127. Cleare AJ, Bearn J, Allain T, McGregor A, Wessely S, Murray RM i sur. Contrasting neuroendocrine responses in depression and chronic fatigue syndrome. J Affect Disord. 1995;34(4):283-9.
128. Sharpe M, Hawton K, Clements A, Cowen PJ. Increased brain serotonin function in men with chronic fatigue syndrome. BMJ. 1997;315(7101):164-5.
129. Clement HW, Buschmann J, Rex S, Grote C, Opper C, Gemsa D i sur. Effects of interferon-gamma, interleukin-1 beta, and tumor necrosis factor-alpha on the serotonin metabolism in the nucleus raphe dorsalis of the rat. J Neural Transm (Vienna). 1997;104(10):981-91.
130. Mössner R, Heils A, Stöber G, Okladnova O, Daniel S, Lesch KP. Enhancement of serotonin transporter function by tumor necrosis factor alpha but not by interleukin-6. Neurochem Int. 1998;33(3):251-4.
131. Zhu CB, Blakely RD, Hewlett WA. The proinflammatory cytokines interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha activate serotonin transporters. Neuropsychopharmacology. 2006;31:2121–2131.

132. Blackshaw LA, Grundy D. Effects of 5-hydroxytryptamine on discharge of vagal mucosal afferent fibres from the upper gastrointestinal tract of the ferret. J Auton Nerv Syst. 1993;45:41–50.
133. Ek M, Kurosawa M, Lundeberg T, Ericsson A. Activation of vagal afferents after intravenous injection of interleukin-1beta: role of endogenous prostaglandins. J Neurosci. 1998;18(22):9471-9.
134. Niijima A. The afferent discharges from sensors for interleukin-1gamma in the hepatoportal system in the anaesthetized rat. J Auton Nerv Syst. 1996;61:287–291.
135. Coleridge JC, Coleridge HM. Afferent vagal C fibre innervation of the lungs and airways and its functional significance. Rev Physiol Biochem Pharmacol. 1984;99:1–110.
136. DiCarlo SE, Collins HL, Chen C-Y. Vagal afferents reflexly inhibit exercise in conscious rats. Med Sci Sports Exerc. 1994;26:459–462.
137. Kalia M. Effects of certain cerebral lesions on the J reflex. Pflugers Arch. 1973;343:297–308.
138. Kawasaki K, Kodama M, Matsushita A. Caerulein, a cholecystokininrelated peptide, depresses somatic function via the vagal afferent system. Life Sci. 1983;33:1045–1050.
139. Argiles JM, Busquets S, Stemmler B, Lopez-Soriano FJ. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. Nat Rev Cancer. 2014;14:754–62.
140. Khan S, Tisdale MJ. Catabolism of adipose tissue by a tumour-produced lipid-mobilising factor. Int J Cancer. 1999;80:444–7.
141. DeWys WD**.** Weight loss and nutritional abnormalities in cancer patients: incidence, severity and significance. Clinics in Oncology, ur. Calman KC i Fearon KCH. London: Saunders. 1986; 5: 251–261.
142. Fearon KCH. The 2011 ESPEN Arvid Wretlind lecture: cancer cachexia: the potential impact of translational research on patient-focused outcomes. Clinical Nutrition. 2012; 31:577–582.
143. Amitani M, Asakawa A, Amitani H, Inui A. Control of food intake and muscle wasting in cachexia. Int J Biochem Cell Biol. 2013;45:2179–85.
144. Edin S, Wikberg ML, Dahlin AM, Rutegård J, Öberg Å, Oldenborg PA i sur. The distribution of macrophages with a M1 or M2 phenotype in relation to prognosis and the molecular characteristics of colorectal cancer. PLoS One. 2012;7:e47045.
145. de Matos-Neto EM, Lima JD, de Pereira WO, Figuerêdo RG, Riccardi DM, Radloff K i sur. Systemic Inflammation in Cachexia - Is Tumor Cytokine Expression Profile the Culprit? Front Immunol. 2015;6:629.
146. Blum D, Omlin A, Baracos VE, Solheim TS, Tan BH, Stone P i sur. Cancer cachexia: a systematic literature review of items and domains associated with involuntary weight loss in cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2011;80:114-144.
147. Deans DA, Tan BH, Wigmore SJ, Ross JA, de Beaux AC, PatersonBrown S i sur . The influence of systemic inflammation, dietary intake and stage of disease on rate of weight loss in patients with gastro-oesophageal cancer. Br J Cancer. 2009; 100: 63-69.
148. Zhou X, Wang JL, Lu J, Song Y, Kwak KS, Jiao Q i sur. Reversal of cancer cachexia and muscle wasting by ActRIIB antagonism leads to prolonged survival. Cell. 2010;142(4):531-43.
149. P. Gonz´alez-Muniesa, C. de Oliveira, F. P´erez de Heredia, M. P. Thompson, P. Trayhurn.Fatty acids and hypoxia stimulate the expression and secretion of the adipokine ANGPTL4 (angiopoietin-like protein 4/ fasting-induced adipose factor) by human adipocytes. Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics. 2011;4:146–153.
150. P. Trayhurn. Hypoxia and adipocyte physiology: implications for adipose tissue dysfunction in obesity. Annual Review of Nutrition. 201;434:207–236.
151. Batista ML Jr, Olivan M, Alcantara PS, Sandoval R, Peres SB, Neves RX i sur. Adipose tissue-derived factors as potential biomarkers in cachectic cancer patients. Cytokine. 2013;61(2):532-9.
152. Carson JA, Baltgalvis KA. Interleukin 6 as a key regulator of muscle mass during cachexia. Exerc Sport Sci Rev. 2010;38(4):168–76.
153. Baltgalvis KA, Berger FG, Pena MM, Davis JM, White JP, Carson JA. Muscle wasting and interleukin-6-induced atrogin-I expression in the cachectic Apc (Min/+) mouse. Pflugers Arch - Eur J Physiol. 2009;457(5):989–1001.

154. White JP, Baynes JW, Welle SL, Kostek MC, Matesic LE, Sato S, i sur. The regulation of skeletal muscle protein turnover during the progression of cancer cachexia in the Apc(Min/+) mouse. PLoS One. 2011;6(9):e24650.
155. Fujita J, Tsujinaka T, Yano M, Ebisui C, Saito H, Katsume A, i sur. Antiinterleukin-6 receptor antibody prevents muscle atrophy in colon-26 adenocarcinoma-bearing mice with modulation of lysosomal and ATPubiquitin- dependent proteolytic pathways. Int J Cancer. 1996;68(5):637–43.
156.Patra SK, Arora S. Integrative role of neuropeptides and cytokines in cancer anorexia-cachexia syndrome. Clini Chim Acta. 2012;413(13–14):1025–34.
157. Bennani-Baiti N, Walsh D. Animal models of the cancer anorexia-cachexia syndrome. Support Care Cancer. 2011;19(9):1451–63.
158. Scheede-Bergdahl C, Watt HL, Trutschnigg B, Kilgour RD, Haggarty A, Lucar E, i sur. Is IL-6 the best pro-inflammatory biomarker of clinical outcomes of cancer cachexia? Clin Nutr. 2012;31(1):85–8.
159. Fanzani A, Conraads VM, Penna F, Martinet W. Molecular and cellular mechanisms of skeletal muscle atrophy: an update. J Cachex Sarcopenia Muscle. 2012;3(3):163–79.
160. Catalano MG, Fortunati N, Arena K, Costelli P, Aragno M, Danni O, i sur. Selective up-regulation of tumor necrosis factor receptor I in tumor-bearing rats with cancer-related cachexia. Int J Oncol. 2003;23(2):429–36.
161. Llovera M, Garcia-Martinez C, Lopez-Soriano J, Agell N, Lopez-Soriano FJ, Garcia I i sur. Protein turnover in skeletal muscle of tumour-bearing transgenic mice overexpressing the soluble TNF receptor-1. Cancer Lett. 1998;130(1–2):19–27.
162. Costelli P, Bossola M, Muscaritoli M, Grieco G, Bonelli G, Bellantone R, i sur. Anticytokine treatment prevents the increase in the activity of ATP-ubiquitinand Ca(2+)-dependent proteolytic systems in the muscle of tumour-bearing rats. Cytokine. 2002;19(1):1–5.
163. Hitt A, Graves E, McCarthy DO. Indomethacin preserves muscle mass and reduces levels of E3 ligases and TNF receptor type 1 in the gastrocnemius muscle of tumor-bearing mice. Res Nurs Health. 2005;28(1):56–66.
164. Zhou W, Jiang ZW, Tian J, Jiang J, Li N, Li JS. Role of NF-kappaB and cytokine in experimental cancer cachexia. World J Gastroenterol. 2003;9(7):1567–70.
165. Kemik O, Sumer A, Kemik AS, Hasirci I, Purisa S, Dulger AC i sur. The relationship among acute-phase response proteins, cytokines and hormones in cachectic patients with colon cancer. World J Surg Oncol. 2010;8:85.
166. Noguchi Y, Yoshikawa T, Matsumoto A, Svaninger G, Gelin J. Are cytokines possible mediators of cancer cachexia? Surg Today. 1996;26:467–475.
167. Matthys P, Billiau A. Cytokines and cachexia. Nutrition. 1997;13:763–770.
168. Kayacan O, Karnak D, Beder S, Güllü E, Tutkak H, Senler FC i sur. Impact of TNF-alpha and IL-6 levels on development of cachexia in newly diagnosed NSCLC patients. Am J Clin Oncol. 2006;29(4):328-35.
169. Fredix EW, Soeters PB, Wouters EF, Deerenberg IM, von Meyenfeldt MF, Saris WH**.** Effect of different tumor types in resting energy expenditure. Cancer Res. 1991;51:6138–6141.
170. Falconer JS, Fearon KC, Plester CE, Ross JA, Carter DC**.** Cytokines, the acute phase response, and resting energy expenditure in cachectic patients with pancreatic cancer. Ann Surg. 1994; 219: 325–331.
171. Moses AGW, Slater C, Preston T, Barber MD, Fearon KCH. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. Br J Cancer. 2004; 90: 991–1002.
172. Shellock FG, Riedinger MS, Fishbein MC**.** Brown adipose tissue in cancer patients: possible cause of cancer-induced cachexia. J Cancer Res Clin Oncol. 1986;111:82–85.
173. Collins P, Bing C, McColloch P, Williams G**.** Muscle UCP-3 mRNA levels are elevated in weight loss associated withgastrointestinal adenocarcinoma in humans. Br J Cancer. 2002; 86: 372–375.
174. Busquets S, Sanch´ıs D, Alvarez B, Ricquier D, L´opez- Soriano FJ, Argil´es JM. In the rat, tumor necrosis factor α administration results in an increase in both UCP2 and UCP3 mRNAs in skeletal muscle: a possible mechanism for cytokineinduced thermogenesis? FEBS Letters. 1998; 440 : 348-350.

175. Pelicano H, Martin DS, Xu RH, Huang P. Glycolysis inhibition for anticancer treatment. Oncogene. 2006; 25: 4633–4646.
176. Copeland WC, Wachsman JT, Johnson FM, Penta JS**.** Mitochondrial DNA alterations in cancer. Cancer Invest. 2002; 20: 557–569.
177. Kim JW, Tchernyshov I, Semenza GL, Dang CV**.** HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaption to hypoxia. Cell Metab. 2006; 3: 177–185.
178. Bui T, Thompson CB**.** Cancer's sweet tooth. Cancer Cell. 2006;9: 419– 420.
179. Bosaeus I, Daneryd P, Svanberg E, Lundholm K**.** Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. Int J Cancer. 2001; 93: 380–383.
180. Oversen L, Allingstrup L, Hannibal J, Mortensen EL, Hanson OP. Effect of dietary counselling on food intake, body weight, response rate, survival and quality of life in cancer patients undergoing chemotherapy. A prospective, randomized study. J Clin Oncol. 1993; 11: 2043–4048.
181. Evans WK, Makuch R, Clamon GH, Feld K, Weiner RS, Moran E, i sur. Limited impact of total parenteral nutrition on nutritional status during treatment for small cell lung cancer. Cancer Res. 1985; 45: 3347– 3353.
182. Kardinal CG, Loprinzi CL, Schaid DJ, Hass AC, Dose AM, Athmann LM, i sur. A controlled trial of cyproheptadine in cancer patients with anorexia and/or cachexia. Cancer. 1990; 65: 2657–2662.
183. Asakawa A, Fujimiya M, Niijima A, Fujino K, Kodama N, Sato Y i sur. Parathyroid hormone-related protein has an anorexigenic activity via activation of hypothalamic urocortins 2 and 3. sychoneuroendocrinology. 2010;35:1178–1186.
184. Cangiano C, Cascino A, Ceci F, Laviano A, Mulieri M, Muscaritoli M i sur. Plasma and CSF tryptophan in cancer anorexia. J Neural Transm Gen Sect. 1990;81(3):225-33.
185. Taherzadeh S, Sharma S, Chhajlani V, Gantz I, Rajora N, Demitri MT is sur. Alpha-MSH and its receptors in regulation of tumor necrosis factor-alpha production by human monocyte/macrophages. Am J Physiol. 1999; 276(5 Pt 2):R1289-94.
186. Ignar DM, Andrews JL, Jansen M, Eilert MM, Pink HM, Lin P i sur. Regulation of TNF-alpha secretion by a specific melanocortin-1 receptor peptide agonist. Peptides. 2003;24(5):709-16.
187. Makarenko IG, Meguid MM, Gatto L, Chen C, Ramos EJ, Goncalves CG i sur. Normalization of hypothalamic serotonin (5-HT 1B) receptor and NPY in cancer anorexia after tumor resection: an immunocytochemical study. Neurosci Lett. 2005;383(3):322-7.
188. Burt BM, Humm JL, Kooby DA, Squire OD, Mastrorids S, Larson SM, Fong Y**.** Using positron emission tomography with [18F]FDG to predict tumor behaviour in experimental colorectal cancer. Neoplasia. 2001; 3: 189–195.
189. Chance WT, Balasubramanian A, Dayal R, Brown J, Fischer JE. Hypothalamic concentration and release of neuropeptide Y into microdialysates is reduced in anorectic tumor-bearing rats. Life Sci. 1994; 54: 1869–1874.
190. Jatoi A, Loprinzi CL, Sloan JA, Klee GG, Windschitl HE. Neuropeptide Y, leptin and cholecystokinin 8 in patients with advanced cancer and anorexia. Cancer. 2001. 92: 629–637.
191. Morley JE, Flood JF. Competitive antagonism of nitric-oxide synthetase causes weight-loss in mice. Life Sci. 1992;51:1285–1289.
192. Pimentel GD, Ropelle ER, Rocha GZ, Carvalheira JB. The role of neuronal AMPK as a mediator of nutritional regulation of food intake and energy homeostasis. Metabolism. 2013;62:171–178.
193. L. K. Chopin, I. Seim, C. M.Walpole, A. C.Herington. The Ghrelin axis-does it have an appetite for cancer progression? Endocrine Reviews. 2012;33: 849–891.
194. Wolf I, Sadetzki S, Kanety H, Kundel Y, Pariente C, Epstein N i sur. Adiponectin, ghrelin, and leptin in cancer cachexia in breast and colon cancer patients. Cancer. 2006;106(4):966-73.
195. C. Garofalo and E. Surmacz. Leptin and cancer. Journal of Cellular Physiology. 2006; 207: 12–22.
196. S. Ando, I. Barone, C. Giordano, D. Bonofiglio, S. Catalano. The multifaceted mechanism of Leptin signaling within tumor microenvironment in driving breast cancer growth and progression. Frontiers in Oncology. 2014; 4, clanak 340.

197. C. R. Plata-Salam´an, S. E. Ilyin, D. Gayle. Brain cytokine mRNAs in anorectic rats bearing prostate adenocarcinoma tumor cells. The American Journal of Physiology—Regulatory Integrative and Comparative Physiology. 1998; 275:R566–R573.
198. Guijarro A, Laviano A, Meguid MM. Hypothalamic integration of immune function and metabolism. Prog Brain Res. 2006;153:367-405.
199. Laviano A, Molfino A, Seelaender M, Frascaria T, Bertini G, Ramaccini C i sur. Carnitine administration reduces cytokine levels, improves food intake, and ameliorates body composition in tumor-bearing rats.Cancer Invest. 2011;29(10):696-700
200. Molfino A, Logorelli F, Citro G, Bertini G, Ramaccini C, Bollea MR i sur. Stimulation of the nicotine antiinflammatory pathway improves food intake and body composition in tumor-bearing rats. Nutr Cancer. 2011;63(2):295-9
201. supplementation is critical in improving anorexia in an experimental model of cancer. Int J Food Sci Nutr. 2013;64(5):570-4.
202. Goehler LE, Busch CR, Tartaglia N, Relton J, Sisk D, Maier SF, i sur. Blockade of cytokine induced conditioned taste aversion by subdiaphragmatic vagotomy: Further evidence of vagal mediation of immunebrain communication. Neurosci Lett. 1995;185:163–166.
203. Gutierrez EG, Banks WA, Kastin AJ. Murine tumor necrosis factor alpha is transported from blood to brain in the mouse. J Neuroimmunol. 1993;47:169–176.
204. C.-B. Zhu, R. D. Blakely, W. A. Hewlett. The proinflammatory cytokines interleukin-1beta and tumor necrosis factor alpha activate serotonin transporters. Neuropsychopharmacology. 2006; 31: 2121–2131.
205. Torelli GF, Meguid MM, Moldawer LL, Edwards CK 3rd, Kim HJ, Carter JL i sur. Use of recombinant human soluble TNF receptor in anorectic tumor-bearing rats. Am J Physiol. 1999;277(3 Pt 2):R850-5.
206. Gaetke LM, McClain CJ, Talwalkar RT, Shedlofsky SI. Effects of endotoxin on zinc metabolism in human volunteers. Am J Physiol. 1997;272:E953–E956.
207. Allen JI, Bell E, Boosalis MG, Oken MM, McClain CJ, Levine AS, i sur. Association between urinary zinc excretion and lymphocyte dysfunction in patients with lung cancer. Am J Med. 1985;79:209–215.
208. Essatara MB, Levine AS, Morley JE, McClain CJ. Zinc deficiency and anorexia in rats: Normal feeding patterns and stress induced feeding. Physiol Behav. 1984;32:469–474.
209. Suzuki H, Asakawa A, Li JB, Tsai M, Amitani H, Ohinata K, i sur. Zinc as an appetite stimulator – the possible role of zinc in the progression of diseases such as cachexia and sarcopenia. Recent Pat Food Nutr Agric. 2011;3:226–231.
210. Strassmann G, Jacob CO, Evans R, Beal D, Fong M. Mechanisms of experimental cancer cachexia. Interaction between mononuclear phagocytes and colon-26 carcinoma and its relevance to IL-6- mediated cancer cachexia. J Immunol. 1992;148:3674–3678.
211. Schéle E, Benrick A, Grahnemo L, Egecioglu E, Anesten F, Pálsdóttir V,i sur. Inter-relation between interleukin (IL)-1, IL-6 and body fat regulating circuits of the hypothalamic arcuate nucleus. J Neuroendocrinol. 2013;25(6):580-9.
212. Wallenius K, Wallenius V, Sunter D, Dickson SL,Jansson JO. Intracerebroventricular interleukin-6 treatment decreases body fat in rats. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2002;293: 560–565.
213. M. Amitani, A. Asakawa, H. Amitani,A. Inui. Control of food intake and muscle wasting in cachexia. The International Journal of Biochemistry and Cell Biology. 2013; 45; 2179– 2185.
214. Hornby P. Central neurocircuitry associated with emesis. Am J Med. 2001;111:106S–112S.
215. Sinno MH, Coquerel Q, Boukhettala N, Coeffier M, Gallas S, Terashi M, i sur. Chemotherapy-induced anorexia is accompanied by activation of brain pathways signaling dehydration. Physiol Behav. 2010;101:639–648.

216. López M, Lelliott CJ, Tovar S, Kimber W, Gallego R, Virtue S, i sur. Tamoxifeninduced anorexia is associated with fatty acid synthase inhibition in the ventromedial nucleus of the hypothalamus and accumulation of malonyl-CoA. Diabetes. 2006;55:1327–1336.
217. Pessina P, Conti V, Pacelli F, Rosa F, Doglietto GB, Brunelli S, i sur. Skeletal muscle of gastric cancer patients expresses genes involved in muscle regeneration. Oncol Rep. 2010;24(3):741–5.
218. Stephens NA, Gray C, MacDonald AJ, Tan BH, Gallagher IJ, Skipworth RJ, i sur. Sexual dimorphism modulates the impact of cancer cachexia on lower limb muscle mass and function. Clin Nutr. 2012;31(4):499–505.
219. Giordano A, Calvani M, Petillo O, Carteni' M, Melone MR, Peluso G. Skeletal muscle metabolism in physiology and in cancer disease. J Cell Biochem. 2003; 90: 170-186.
220. Dworzak F, Ferrari P, Gavazzi C, Maiorana C, Bozzetti F. Effects of cachexia due to cancer on whole body and skeletal muscle protein turnover. Cancer. 1998; 82: 42-48.
221. Tisdale MJ. Loss of skeletal muscle in cancer: biochemical mechanisms. Front Biosci. 2001; 6: D164-D174.
222. Acharyya S, Ladner KJ, Nelsen LL, Damrauer J, Reiser PJ, Swoap S, i sur. Cancer cachexia is regulated by selective targeting of skeletal muscle gene products. J Clin Invest. 2004; 114: 370-378.
223. Yu Z, Li P, Zhang M, Hannink M, Stamler JS, Yan Z**.** Fibre type-sepcific nitric oxide protects oxidative myofibres against cachectic stimuli. PLoS ONE. 2008.
224. Llovera M, Garcia-Martinez C, Lopez-Soriano J, Agell N, Lopez-Soriano FJ, Garcia I i sur. Protein turnover in skeletal muscle of tumour-bearing transgenic mice overexpressing the soluble TNF receptor-1. Cancer Lett. 1998;130(1–2):19–27.
225. Bechet D, Tassa A, Taillandier D, Combaret L, Attaix D. Lysosomal proteolysis in skeletal muscle. Int J Biochem Cell Biol. 2005;37(10):2098–114.
226. Sakuma K, Yamaguchi A. Sarcopenia and cachexia: the adaptations of negative regulators of skeletal muscle mass. J Cachex Sarcopenia Muscle. 2012;3(2):77–94.
227. Mammucari C, Schiaffino S, Sandri M. Downstream of Akt: FoxO3 and mTOR in the regulation of autophagy in skeletal muscle. Autophagy. 2008;4(4):524–6.
228. Mammucari C, Milan G, Romanello V, Masiero E, Rudolf R, Del Piccolo P, i sur. FoxO3 Controls Autophagy in Skeletal Muscle In Vivo. Cell Metab. 2007;6(6):458–71.
229. Zhao J, Brault JJ, Schild A, Cao P, Sandri M, Schiaffino S, i sur. FoxO3 Coordinately Activates Protein Degradation by the Autophagic/Lysosomal and Proteasomal Pathways in Atrophying Muscle Cells. Cell Metab. 2007; 6(6):472–83.
230. Mammucari C, Milan G, Romanello V, Masiero E, Rudolf R, Del Piccolo P, i sur. FoxO3 Controls Autophagy in Skeletal Muscle In Vivo. Cell Metab. 2007;6(6):458–71.
231. Doyle A, Zhang G, Abdel Fattah EA, Eissa NT, Li YP. Toll-like receptor 4 mediates lipopolysaccharide-induced muscle catabolism via coordinate activation of ubiquitin-proteasome and autophagy-lysosome pathways. FASEB J. 2011;25(1):99–110.
232. Lagirand-Cantaloube J, Cornille K, Csibi A, Batonnet-Pichon S, Leibovitch MP, Leibovitch SA. Inhibition of atrogin-1/MAFbx mediated MyoD proteolysis prevents skeletal muscle atrophy in vivo. PLoS One. 2009;4(3):e4973.
233. Jagoe RT, Redfern CP, Roberts RG, Gibson GJ, Goodship TH. Skeletal muscle mRNA levels for cathepsin B, but not components of the ubiquitin-proteasome pathway, are increased in patients with lung cancer referred for thoracotomy. Clin Sci. 2002;102(3):353–61.
234. Chen X, Xu H, Yuan P, Fang F, Huss M, Vega VB i sur. Integration of external signaling pathways with the core transcriptional network in embryonic stem cells.Cell. 2008;133(6):1106-17.
235. Black K, Garrett IR, Mundy GR. Chinese hamster ovarian cells transfected with the murine interleukin-6 gene cause hypercalcemia as well as cachexia, leukocytosis and thrombocytosis in tumor-bearing nude mice. Endocrinology. 1991; 128: 2657–2659.
236. Scott HR, McMillan DC, Crilly A, McArdle CS, Milroy R. The relationship between weight loss and interleukin 6 in non-small-cell lung cancer. Br J Cancer. 1996;73: 1560–1562.

237. Oh YM, Kim JK, Choi Y, Choi S, Yoo JY. Prediction and experimental validation of novel STAT3 target genes in human cancer cells. PLoS One. 2009; 4: e6911.
238. He WA, Berardi E, Cardillo VM, Acharyya S, Aulino P, Thomas-Ahner J,i sur. NF-κB-mediated Pax7 dysregulation in the muscle microenvironment promotes cancer cachexia. J Clin Invest. 2013 ; 123(11):4821-35.
239.Mader S, Lee H, Pause A, Sonenberg N. The translation initiation factor eIF-4E binds to a common motif shared by the translation factor eIF-4E gamma and the translational repressors 4Ebinding proteins. Mol Cell Biol. 1995;15: 4990–4997.
240. Stephens NA, Skipworth RJ, Fearon KC. Cachexia, survival and the acute phase response. Curr Opin Support Palliat Care. 2008;2: 267–274.
241. Philips T, Leeuwenburgh C. Muscle fiber specific apoptosis and TNF-alpha signaling in sarcopenia are attenuated by lifelong calorie restriction. The FASEB Journal. 2005:19: 668–670.
242. M. J. Tisdale. Are tumoral factors responsible for host tissue wasting in cancer cachexia? Future Oncology. 2010;6: 503–513.
243. Todorv PT, Cariuk P, McDevitt T, Coles B, Fearon K, Tisdale M. Characterization of a cancer cachectic factor. Nature. 1996; 379: 739– 742.
244. Cariuk P, Lorite MJ, Todorov PT, Field WN, Wigmore SJ, Tisdale MJ. Induction of cachexia in mice by a product isolated from the urine of cachectic cancer patients. Br J Cancer. 1997;76:606–613.
245. Eley HL, Tisdale MJ. Skeletal muscle atrophy, a link between depression of protein synthesis and increase in degradation. J Biol Chem. 2007; 282: 7087–7097.
246. Rowland KM Jr, Loprinzi CL, Shaw EG, Maksymiuk AW, Kuross SA, Juang SH, i sur.Randomised double-blind placebo-controlled trial of cisplatin and etoposide plus megestrol acetate/placebo in extensive-stage smallcell lung cancer: a North Central Cancer Treatment Group Study. J Clin Oncol. 1996;14: 135–141.
247. Granneman JG, Moore HP, Granneman RL, Greenberg AS, Obin MS, Zhu Z. Analysis of lipolytic protein trafficking and interactions in adipocytes. J Biol Chem. 2007; 282: 5726–5735.
248. Chand A, Wyke SM, Tisdale MJ**.** Effect of cancer cachexia on the activity of tripeptidyl-peptidase II in skeletal muscle. Cancer Lett. 2005; 218: 215–222.
249. Todorov PT, Wyke SM, Tisdale MJ**.** Identification and characterization of a membrane receptor for proteolysis-inducing factor on skeletal muscle. Cancer Res. 2007; 67: 11419–11427.
250. Watchorn TM, Waddell I, Ross JA. Proteolysis-inducing factor differentially influences transcriptional regulation in endothelial subtypes. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2002; 282:E763–E769.
251. Watchorn TM, Waddell I, Dowidar N, Ross JA. Proteolysis-inducing factor regulates hepatic gene expression via the transcription factors NF-κB and STAT3. The FASEB Journal. 2001;15: 562–564.
252. Grosvenor M, Bulcavage L, Chlebowski RT. Symptoms potentially influencing weight loss in a cancer population. Correlations with primary site, nutritional status, and chemotherapy administration. Cancer. 1989;63: 330–334.
253. Han HQ, Mitch WE. Targeting the myostatin signaling pathway to treat muscle wasting diseases. Curr Opin Support Palliat Care. 2011;5(4):334–41.
254. Argiles JM, Orpi M, Busquets S, Lopez-Soriano FJ. Myostatin: more than just a regulator of muscle mass. Drug Discov Today. 2012;17(13–14):702–9.
255. Elliott B, Renshaw D, Getting S, Mackenzie R. The central role of myostatin in skeletal muscle and whole body homeostasis. Acta Physiol. 2012;205(3):324–40.
256. Tisdale MJ. Reversing cachexia. Cell. 2010;142(4):511–2.
257. 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.
258. Elkina Y, von Haehling S, Anker SD, Springer J. The role of myostatin in muscle wasting: an overview. J Cachex Sarcopenia Muscle. 2011;2(3):143–51.
259. 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):C1124–32.

260. Lokireddy S, Wijesoma IW, Bonala S, Wei M, Sze SK, McFarlane C, i sur. Myostatin is a novel tumoral factor that induces cancer cachexia. Biochem J. 2012;446(1):23–36.
261. Glass DJ. Signaling pathways perturbing muscle mass. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2010;13(3):225–9.
262. Tisdale, M.J. Cachexia in cancer patients. Nat. Rev. Cancer. 2002; 2, 862–871.
263. McCroskery S, Thomas M, Maxwell L, Sharma M, Kambadur R. i sur. Myostatin negatively regulates satellite cell activation and self-renewal. J Cell Biol. 2003;162(6):1135-47.
264. 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.
265. Aversa Z, Bonetto A, Penna F, Costelli P, Di Rienzo G, Lacitignola A, i sur. Changes in myostatin signaling in non-weight-losing cancer patients. Ann Surg Oncol. 2012;19(4):1350–6.
266.Agustsson T, Ryden M, Hoffstedt J, van Harmelen V, Dicker A, Laurencikiene J i sur. Mechanism of increased lipolysis in cancer cachexia. Cancer Res. 2007; 67:5531–5537.
267.Zuijdgeest-van Leeuwen S.D, van den Berg J.W, Wattimena J.L, van der Gaast A, Swart G.R, Wilson J.H,i sur. Lipolysis and lipid oxidation in weight-losing cancer patients and healthy subjects. Metabolism. 2000; 49, 931–936.
268.Ryden M, Arner P. Fat loss in cachexia—Is there a role for adipocyte lipolysis? Clin. Nutr. 2007; 26,
269. Thompson MP, Cooper ST, Parry BR, Tuckey JA. Increased expression of the mRNA for hormone-sensitive lipase in adipose tissue of cancer patients. Biochim Biophys Acta. 1993;1180:236–242.
270. Cao DX, Wu GH, Yang ZA, Zhang B, Jiang Y, Han YS i sur. Role of beta1-adrenoceptor in increased lipolysis in cancer cachexia. Cancer Sci. 2010;101:1639–1645.
271. Ryden M, Jocken J, van Harmelen V, Dicker A, Hoffstedt J, Wiren M i sur. Comparative studies on the role of hormone-sensitive lipase and adipose triglyceride lipase in human fat cell lipolysis. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2007; 292: E1847–E1855.
272. Das S.K, Eder S, Schauer S, Diwoky C, Temmel H, Guertl B i sur. Adipose triglyceride lipase contributes to cancer-associated cachexia. Science. 2011;333:233–238.268.
273. Falconer JS, Fearon KC, Plester CE, Ross JA, Carter DC**.** Cytokines, the acute phase response, and resting energy expenditure in cachectic patients with pancreatic cancer. Ann Surg. 1994; 219: 325–331.
274. Beck SA, Tisdale MJ**.** Effect of cancer cachexia on triacylglycerol/fatty acid substrate cycling in white adipose tissue. Lipids. 2004; 39: 1187–1189
275. Belizario JE, Lorite MJ, Tisdale MJ**.** Cleavage of caspases-1,-3,-6,-8 and -9 substrates by proteases in skeletal muscle from mice undergoing cancer cachexia. Br J Cancer. 2001; 84: 1135–1140.
276. Ryden M, Arvidsson E, Blomqvist L, Perbeck L, Dicker A, Arner P. Targets for TNF_-induced lipolysis in human adipocytes. Biochem Biophys Res Commun. 2004; 318: 168–175.
277. Souza S, Moitoso de Vargas L, Yamamoto M, Line P, Franciosa M, Moss L, Greenberg A. Overexpression of perilipin A and B blocks the ability of tumor necrosis factor to increase adipocyte lipolysis in 3T3–L1 adipocytes. J Biol Chem. 1998; 273: 24665–24669.
278. Price SR, Olivecrona T, Pekala PH. Regulation of lipoprotein lipase synthesis by recombinant tumor necrosis factor: the primary regulatory role of the hormone in 3T3–L1 adipocytes. Arch Biochem Biophys. 1986; 251: 738–742.
279. Li H, Ge C, Zhao F i sur. Hypoxia-inducible factor 1 alphaactivated angiopoietin-like protein 4 contributes to tumor metastasis via vascular cell adhesion molecule-1/integrin beta1 signaling in human hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2011; 54:910–919.
280. Kardinal CG, Loprinzi CL, Schaid DJ, Hass AC, Dose AM, Athmann LM, i sur. A controlled trial of cyproheptadine in cancer patients with anorexia and/or cachexia. Cancer. 1990; 65: 2657–2662.
281. Zhu P, Goh YY, Chin HFA, Kersten S, Tan NS. Angiopoietin-like 4: a decade of research. Bioscience Reports. 2012;32: 211–219.
282. Dutton S, Trayhurn P. Regulation of angiopoietinlike protein 4/fasting-induced adipose factor (Angptl4/FIAF) expression in mouse white adipose tissue and 3T3-L1 adipocytes. British Journal of Nutrition. 2008; 100: 18–26.

283. Kersten S. Regulation of lipid metabolism via angiopoietinlike proteins. Biochemical Society Transactions. 2005; 33:1059–1062.
284. Yoon JC, Chickering TW, Rosen ED, Dussault B, Qin Y, Soukas A i sur. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma target gene encoding a novel angiopoietin-related protein associated with adipose differentiation. Mol Cell Biol. 2000;20(14):5343-9.
285. Gonz´alez-Muniesa P, de Oliveira C, P´erez de Heredia F, Thompson MP, Trayhurn P. Fatty acids and hypoxia stimulate the expression and secretion of the adipokine ANGPTL4 (angiopoietin-like protein 4/ fasting-induced adipose factor) by human adipocytes. Journal of Nutrigenetics and utrigenomics. 2011;4: 146–153.
286. Galaup A, Cazes A, Le Jan S i sur. Angiopoietin-like 4 prevents metastasis through inhibition of vascular permeability. and tumor cell motility and invasiveness. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2006;103:18721–18726.
287. Huang XF, Han J, Hu XT, He C. Mechanisms involved in biological behavior changes associatedwithAngptl4 expression in colon cancer cell lines. Oncology Reports. 2012;27:1541–1547.
288. Kim HK, Youn BS, Shin MS, Namkoong C, Park KH, Baik JH i sur. Hypothalamic Angptl4/Fiaf is a novel regulator of food intake and body weight. Diabetes. 2010 ;59(11):2772-80.
289. Mandard S, Zandbergen F, van Straten E, Wahli W, Kuipers F, Müller M, i sur. The fasting-induced adipose factor/angiopoietin-like protein 4 is physically associated with lipoproteins and governs plasma lipid levels and adiposity. J Biol Chem. 2006;281(2):934-44.
290. Hollander DM, Ebert EC, Roberts AL, Devereux DF. Effects of tumor type and burden on carcass lipid depletion in mice. Surgery. 1986;100: 292–296.
291. Hirai K, Hussey HJ, Barber MD, Price SA, Tisdale MJ. Biological evaluation of a lipid-mobilizing factor isolated from the urine of cancer patients. Cancer Res. 1998; 58: 2359–2365.
292. Bing C, Bao Y, Jenkins J, Sanders P, Manieri M, Cinti S, i sur. Zinc-2-glycoprotein, a lipid mobilising factor, is expressed in adipocytes and is up-regulated in mice with cancer cachexia. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101: 2500–2505.
293. Islam-Ali B, Khan S, Price SA, Tisdale MJ. Modulation of adipocyte G-protein expression in cancer cachexia by a lipid-mobilizing factor (LMF). Br J Cancer. 2001;85: 758–763.
294. Bing C, Russell S, Becket E, Pope M, Tisdale M.J, Trayhurn, P i sur. Adipose atrophy in cancer cachexia: Morphologic and molecular analysis of adipose tissue in tumour-bearing mice. Br. J. Cancer 2006; 95:1028–1037.
295. Russell ST, Zimmerman TP, Domin BA, Tisdale MJ. Induction of lipolysis in vitro and loss of body fat in vivo by zinc-_B2Bglycoprotein. Biochem Biophys Acta. 2004; 1636: 59–68.
296. Sanders PM, Tisdale MJ. Role of lipid mobilising factor (LMF) in protecting tumour cells from oxidative damage. Br J Cancer. 2004; 90: 1274–1278.
297. Agustsson T, Ryden M, Hoffstedt J, van Harmelen V, Dicker A, Laurenickiene J i sur. Mechanism of increased lipolysis in cancer cachexia. Cancer Res. 2007; 67:5531–5537.
298. Islam-Ali BS, Tisdale MJ**.** Effect of a tumour-produced lipidmobilizing factor on protein synthesis and degradation. Br J Cancer. 2001;84: 1648–1655.
299. Guilherme A, Virbasius J.V, Puri V, Czech M.P. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2008;9:367–377.
300. Murphy R.A, Wilke M.S, Perrine M, Pawlowicz M, Mourtzakis M,i sur. Loss of adipose tissue and plasma phospholipids: Relationship to survival in advanced cancer patients. Clin. Nutr. 2010; 29: 482–487.
301. Fouladiun M, Korner U, Bosaeus I, Daneryd P, Hyltander A, Lundholm K.G. Body composition and time course changes in regional distribution of fat and lean tissue in unselected cancer patients on palliative care—Correlations with food intake, metabolism, exercise capacity, and hormones. Cancer. 2005;103:2189–2198.
302. Anker SD, Sharma R. The syndrome of cardiac cachexia. Int J Cardiol. 2002;85:51–66.
303. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM i sur. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. Lancet. 1997;349: 1050–1053.

304. Florea VG, Henein MY, Rauchhaus M, Koloczek V, Sharma R, Doehner W, i sur. The cardiac component of cardiac cachexia. Am Heart J. 2002;144:45–50.
305. Florea VG, Moon J, Pennell DJ, Doehner W, Coats AJ, Anker SD. Wasting of the left ventricle in patients with cardiac cachexia: a cardiovascular magnetic resonance study. Int J Cardiol. 2004;97:15–20.
306. Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Swan JW, Kox WJ, i sur. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. Circulation. 1997;96:526–34.
307. MacGowan G, Mann D, Kormos R, Feldman A, Murali S. Circulating interleukin-6 in severe heart failure. Am J Cardiol. 1997;79:1128–31.
308. Braunwald E. Clinical manifestation of heart failure. Braunwald E, editor. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Saunders. 1984;1:499.
309. Carr JG, Stevenson LW, Walden JA, Heber D. Prevalence and haemodynamic correlates of malnutrition in severe congestive heart failure secondary to ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol. 1989;63:709–13.
310.Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. N Engl J Med. 1990; 323: 236–241.
311. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). J Am Coll Cardiol. 1996; 27: 1201–1206.
312. Kapadia SR, Oral H, Lee J, Nakano M, Taffet GE, Mann DL. Hemodynamic regulation of tumor necrosis factor-alpha gene and protein expression in adult feline myocardium. Circ Res. 1997;81:187–95.
313. Niebauer J, Volk HD, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M, i sur. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. Lancet. 1999;353(9167):1838-42.
314. Anker SD, Egerer KR, Volk HD, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. Am J Cardiol. 1997;79:1426–30.
315. Emancipator K, Csako G, Elin RJ. In vitro inactivation of bacterial endotoxin by human lipoproteins and apolipoproteins. Infect Immun. 1992;60:596–601.
316. Rauchhaus M, Clark AL, DoehnerW, Davos C, Bolger A, Sharma R, i sur. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2003;42:1933–40.
317. Horwich TB, Hamilton MA, Maclellan WR, Fonarow GC. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. J Card Fail. 2002;8:216–24.
318. Gao X, Xu X, Belmadani S, Park Y, Tang Z, Feldman AM i sur. TNF-alpha contributes to endothelial dysfunction by upregulating arginase in ischemia/reperfusion injury. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007;27(6):1269-75.
319. Goodwin BL, Pendleton LC, Levy MM, Solomonson LP, Eichler DC. Tumor necrosis factor-α reduces argininosuccinate synthase expression and nitric oxide production in aortic endothelial cells. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2007; 293**,** H1115–H1121.
320. Anker SD, Volterrani M, Egerer KR, Felton CV, Kox WJ, Poole-Wilson PA i sur. Tumour necrosis factor alpha as a predictor of impaired peak leg blood flow in patients with chronic heart failure. QJM. 1998;91(3):199-203.
321. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). J Am Coll Cardiol. 1996;27(5):1201-6.
322. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). Circulation. 2001;103(16):2055-9.
323. Gao X, Belmadani S, Picchi A, Xu X, Potter BJ, Tewari-Singh N i sur. Tumor necrosis factor-α induces endothelial dysfunction in Leprdb mice. Circulation. 2007;115, 245–254.
324. Picchi A, Gao X, Belmadani S, Potter BJ, Focardi M, Chilian WM i sur. Tumor necrosis factor-alpha induces endothelial dysfunction in the prediabetic metabolic syndrome. Circ Res. 2006;99(1):69-77.

325. Krown KA, Page MT, Nguyen C, Zechner D, Gutierrez V, Comstock KL i sur. Tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in cardiac myocytes. Involvement of the sphingolipid signaling cascade in cardiac cell death. J Clin Invest. 1996;98(12):2854-65.
326. Brasier AR, Recinos A 3rd, Eledrisi MS. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002;22(8):1257-66.
327. Hansen PR, Rieneck K, Bendtzen K. Spironolactone inhibits production of proinflammatory cytokines by human mononuclear cells. Immunol Lett. 2004;91(2-3):87-91.
328. Werner C, Werdan K, Ponicke K, Brodde OE. Impaired beta-adrenergic control of immune function in patients with chronic heart failure: reversal by beta1-blocker treatment. Basic Res Cardiol. 2001;96(3):290-8.
329. De Caterina R, Manes C: Inflammation in early atherogenesis: impact of ACE inhibition. Eur Heart J Suppl. 2003; 5(Suppl. A):15–A24.
330. Zhao W, Swanson SA, Ye J, Li X, Shelton JM, Zhang W i sur. Reactive oxygen species impair sympathetic vasoregulation in skeletal muscle in angiotensin II-dependent hypertension. Hypertension. 2006;48(4):637-43.
331. Krack A, Sharma R, Figulla HR, Anker SD. The importance of the gastrointestinal system in the pathogenesis of heart failure. Eur Heart J. 2005;26(22):2368-74.
332. Wei Y, Sowers JR, Nistala R, Gong H, Uptergrove GME, Clark SE i sur. Angiotensin II-induced Nadph oxidase activation impairs insulin signaling in skeletal muscle cells. J BIOl Chem. 2006; 281(46):35137-46.
333. Song Y-H, Li Y, Du J, Mitch WE, Rosenthal N, Delafontaine P. Muscle-specific expression of IGF-1 blocks angiotensin II–induced skeletal muscle wasting. J Clin Invest. 2005;115:451–458.
334. Folli F, Kahn CR, Hansen H, Bouchie JL, Feener Ep. Angiotensin II inhibits insulin signaling in aortic smooth muscle cellsat multiple levels. A potential role for serine phosphorylation in insulin /angiotensin II crosstalk. J Clin Invest. 1997;100(9):21258-69.
335.Yoshida T, Semprun-Prieto L, Wainford RD, Sukhanov S,Delafontaine P. IGF-1 prevents ANG II-induced skeletal muscle atrophy via Akt- anf Foxo-dependent inhibition of the ubiquitin ligase atrogin-1 expression. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2010;298(5): H1565-70
336. Lecker SH. Ubiquitin-protein ligases in muscle wasting: multiple parallel pathways? Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2003;6(3):271-5.
337. Cai D, Frantz JD, Tawa NE Jr, Melendez PA, Oh BC, Lidov HG i sur. IKKbeta/NF-kappaB activation causes severe muscle wasting in mice. Cell. 2004;119(2):285-98.
338. Zhang L, Du J, Hu Z, Han G, Delafontaine P, Garcia G i sur. IL-6 and serum amyloid A synergy mediates angiotensin II-induced muscle wasting. J Am Soc Nephrol. 2009;20(3):604-12.
339. ZeraT ,Ufnal M, Szczepanska-Sadowska E. Central TNF-alpha elevates blood pressure and sensitizes to central pressor action of angiotensin II in the infarcted rats. Journal of Physiology and Pharmacology. 2008;59:117–121.
340. Sato A, Suzuki H, Murakami M, Nakazato Y, Iwaita Y, Saruta T. Glucocorticoid increases angiotensin II type 1 receptor and its gene expression. Hypertension. 1994;23(1):25-30.
341. Hu Z, Wang H, Lee IH, Du J, Mitch WE. Endogenous glucocorticoids and impaired insulin signaling are both required to stimulate muscle wasting under pathophysiological conditions in mice. J Clin Invest. 2009;119(10):3059-69.
342. Yoshida T, Galvez S, Tiwari S, Rezk BM, Semprun-Prieto L, Higashi Y, i sur. Angiotensin II inhibits satellite cell proliferation and prevents skeletal muscle regeneration. J. Biol. Chem. 2013; 288, 23823–23832.
343. Yoshida T, Huq TS, Delafontaine P. Angiotensin type 2 receptor signaling in satellite cells potentiates skeletal muscle regeneration. J Biol Chem. 2014;289(38):26239-48.
344. Lenkei Z, Palkovits M, Corvol P, Llorens-Cortès C. Expression of angiotensin type-1 (AT1) and type-2 (AT2) receptor mRNAs in the adult rat brain: a functional neuroanatomical review. Front Neuroendocrinol. 1997;18(4):383-439.

345. de Kloet AD, Krause EG, Kim DH, Sakai RR, Seeley RJ, Woods SC. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition using captopril on energy balance and glucose homeostasis. Endocrinology. 2009;150(9):4114-23.
346. Heineke J, Molkentin D. neobjavljeni rezultati.
347. Anderson SB, Goldberg AL, Whitman M. Identification of a novel pool of extracellular pro-myostatin in skeletal muscle. J Biol Chem. 2008;283: 7027–7035.
348. Hill JJ, Davies MV, Pearson AA, Wang JH, Hewick RM, Wolfman NM i sur. The myostatin propeptide and the follistatin-related gene are inhibitory binding proteins of myostatin in normal serum. J Biol Chem. 2002; 277: 40735–40741
349. Wolfman NM, McPherron AC, Pappano WN, Davies MV, Song K, Tomkinson KN, I sur. Activation of latent myostatin by the BMP-1/tolloid family of metalloproteinases. Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100: 15842–15846.
350. McKoy G, Bicknell KA, Patel K, Brooks G. Developmental expression of myostatin in cardiomyocytes and its effect on foetal and neonatal rat cardiomyocyte proliferation. Cardiovasc Res. 2007; 74: 304–312.
351. George I, Bish LT, Kamalakkannan G, Petrilli CM, Oz MC, Naka Y, i sur .Myostatin activation in patients with advanced heart failure and after mechanical unloading. Eur J Heart Fail. 2010; 12: 444–453.
352. Morissette MR, Cook SA, Foo S, McKoy G, Ashida N, Novikov M, i sur. Myostatin regulates cardiomyocyte growth through modulation of Akt signaling. Circ Res. 2006; 99: 15–24.
353. Heineke J, Auger-Messier M, Xu J, Sargent M, York A, Welle S i sur. Genetic deletion of myostatin from the heart prevents skeletal muscle atrophy in heart failure. Circulation. 2010; 121: 419–425.
354. Lenk K, Schur R, Linke A, Erbs S, Matsumoto Y, Adams V i sur. Impact of exercise training on myostatin expression in the myocardium and skeletal muscle in a chronic heart failure model. Eur J Heart Fail. 2009;11: 342–348.
355. Breitbart A, Auger-Messier M, Molkentin JD, Heineke J. Myostatin from the heart: local and systemic actions in cardiac failure and muscle wasting. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2011;300(6):H1973-82.
356.Joulia D, Bernardi H, Garandel V, Rabenoelina F, Vernus B, Cabello G. Mechanisms involved in the inhibition of myoblast proliferation and differentiation by myostatin. Exp Cell Res. 2003; 286: 263–275.
357. Langley B, Thomas M, Bishop A, Sharma M, Gilmour S, Kambadur R. Myostatin inhibits myoblast differentiation by down-regulating MyoD expression. J Biol Chem. 2002; 277: 49831–49840.
358. Rios R, Carneiro I, Arce VM, Devesa J. Myostatin is an inhibitor of myogenic differentiation. Am J Physiol Cell Physiol. 2002; 282: C993–C999.
359. Mancini DM, Walter G, Reichek N, Lenkinski R, McCully KK, Mullen JL, i sur. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. Circulation. 1992;85:1364–73.
360. Gayle D, Ilyin SE, Plata-Salaman CR. Central nervous system IL-1 beta system and neuropeptide Y mRNAs during IL-1 beta-induced anorexia in rats. Brain Res Bull. 1997;44:311–7.
361. Rydén M, Arner P. Fat loss in cachexia—is there a role for adipocyte lipolysis? Clin Nutr. 2007;26:1–6.
362. Sengenès C, Berlan M, De Glisezinski I, Lafontan M, Galitzky J. Natriuretic peptides: a new lipolytic pathway in human adipocytes. FASEB J. 2000;14(10):1345-51.
363. Lafontan M, Moro C, Berlan M, Crampes F, Sengenes C, Galitzky J. Control of lipolysis by natriuretic peptides and cyclic GMP. Trends Endocrinol Metab. 2008;19:130–7.
364. Ogino K, Kato M, Furuse Y, Kinugasa Y, Ishida K, Osaki S i sur. Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double-blind placebo-controlled crossover preliminary study. Circ Heart Fail. 2010;3(1):73-81.
365. Waring WS, McKnight JA, Webb DJ, Maxwell SR. Lowering serum urate does not improve endothelial function in patients with type 2 diabetes. Diabetologia. 2007;50(12):2572-9.
366. Yu YH, Ginsberg HN. Adipocyte signaling and lipid homeostasis: sequelae of insulin-resistant adipose tissue. Circ Res. 2005;96:1042–52.

367. Doehner W, Rauchhaus M, Godsland IF, Egerer K, Niebauer J, Sharma R i sur. Insulin resistance in moderate chronic heart failure is related to hyperleptinaemia, but not to norepinephrine or TNF-alpha. Int J Cardiol. 2002;83(1):73-81.
368. Doehner W, Pflaum CD, Rauchhaus M, Godsland IF, Egerer K, Cicoira M i sur. Leptin, insulin sensitivity and growth hormone binding protein in chronic heart failure with and without cardiac cachexia. Eur J Endocrinol. 2001;145(6):727-35.
369. Anker SD, Coats AJ. Cardiac cachexia: a syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation. Chest. 1999;115(3):836-47.
370. Okoshi MP, Romeiro FG, Paiva SA, Okoshi K. Heart failure-induced cachexia. Arq Bras Cardiol. 2013;100(5):476-82.
371. Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, Buhner S, Weber-Eibel J, von Haehling S, i sur. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2007;50(16):1561-9.
372. Arutyunov GP, Kostyukevich OI, Serov RA, Rylova NV, Bylova NA. Collagen accumulation and dysfunctional mucosal barrier of the small intestine in patients with chronic heart failure. Int J Cardiol. 2008;125(2):240-5.
373. Krack A, Richartz BM, Gastmann A, Greim K, Lotze U, Anker SD, i sur. Studies on intragastric PCO_2 at rest and during exercise as a marker of intestinal perfusion in patients with chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2004;6(4):403-7.
374. de Silva R, Nikitin NP, Witte KK, Rigby AS, Goode K, Bhandari S, i sur. Incidence of renal dysfunction over 6 months in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction: contributing factors and relationship to prognosis. Eur Heart J. 2006;27:569–81.
375. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent CM, Muraay DC, Barre PE. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia. Nephrol Dial Transplant. 1996;11:1277–85.
376. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. Intensive Care Med. 2008;34:957–62.
377. Cicoira M, Anker SD, Ronco C. Cardio-renal cachexia syndromes (CRCS): pathophysiological foundations of a vicious pathological circle. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2011;2(3):135-142.
378. Kopple JD. McCollum Award Lecture, 1996: protein–energy malnutrition in maintenance hemodialysis patients. Am J Clin Nutr. 1996;65:1544–57.
379. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition–inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequence. Am J Kidney Dis. 2003;42:864–81.
380. Bozkurt B, Kribbs SB, Clubb Jr FJ, Michael LH, Didenko VV, Hornsby PJ, i sur. Pathophysiologically relevant concentrations of tumour necrosis factor-alpha promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. Circulation. 1998;98:149–56.
381. Pulkki KJ. Cytokines and cardiomyocyte death. Ann Med. 1997;29:339–43.
382. Hedayat M, Mahmoudi MJ, Rose NR, Rezaei N. Proinflammatory cytokines in heart failure: double-edged swords. Heart Fail Rev. 2010;15:543–62.
383. Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Bárány P, Suliman M, Fehrman-Ekholm I, Lindholm B, i sur. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. Am J Kidney Dis. 2003;41(6):1212-8.
384. Descamps-Latscha B, Herbelin A, Nguyen AT, Roux-Lombard P, Zingraff J, Moynot A i sur. Balance between IL-1 beta, TNF-alpha, and their specific inhibitors in chronic renal failure and maintenance dialysis. Relationships with activation markers of T cells, B cells, and monocytes. J Immunol. 1995;154(2):882-92.
385. Poole S, Bird TA, Selkirk S, Gaines-Das RE, Choudry Y, Stephenson SL i sur. Fate of injected interleukin 1 in rats: sequestration and degradation in the kidney. Cytokine. 1990;2(6):416-22.
386. Bolton CH, Downs LG, Victory JG, Dwight JF, Tomson CR, Mackness MI i sur. Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. Nephrol Dial Transplant. 2001;16(6):1189-97.

387. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnken AH, Böhm R i sur. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. Lancet. 2003;361(9360):827-33.
388. Vanholder R, Schepers E, Meert N, Lameire N. What is uremia? Retention vs oxidation. Blood Purif. 2006;24:33- 8.
389. Yavuz A, Tetta C, Ersoy FF, D'intini V, Ratanarat R, De Cal M i sur. Uremic toxins: a new focus on an old subject. Semin Dial. 2005;18(3):203-11.
390. Desjardins L, Liabeuf S, Lenglet A, Lemke HD, Vanholder R, Choukroun G i sur. Association between free light chain levels, and disease progression and mortality in chronic kidney disease. Toxins (Basel). 2013;5(11):2058-73.
391. Miyata T, Sugiyama S, Saito A, Kurokawa K. Reactive carbonyl compounds related uremic toxicity ('carbonyl stress'). Kidney Int. 2001;Suppl 78:S25-31.
392. Hauser AB, Stinghen AE, Kato S, Bucharles S, Aita C, Yuzawa Y, i sur. Characteristics and causes of immune dysfunction related to uremia and dialysis. Perit Dial Int. 2008 ;28 Suppl 3:S183-7.
393. Kim HS, Chung W, Kim AJ, Ro H, Chang JH, Lee HH, i sur. Circulating levels of soluble receptor for advanced glycation end product are inversely associated with vascular calcification in patients on haemodialysis independent of S100A12 (EN-RAGE) levels. Nephrology (Carlton). 2013;18(12):777-82.
394. Dinarello CA. Cytokines and biocompatibility. Blood Purif. 1990;8(4):208-13.
395. Parks DA, Jacobson ED. Physiology of the splanchnic circulation. Arch Intern Med. 1985;145:1278–81.
396. Ding J, Cagnotti LJ, Huang Q, Xu DZ, Condon MR, Deitch EA. Hypoxia combined with Escherichia coli produces irreversible gut mucosal injury characterized by increased intestinal cytokine production and DNA degradation. Shock. 2001;16:189–95.
397. Ritz E. Intestinal–renal syndrome: mirage or reality? Blood Purif. 2011;31:70–6.
398. Caglar K, Peng Y, Pupim LB, Flakoll PJ, Levenhagen D, Hakim RM, Ikizler TA.Inflammatory signals associated with hemodialysis. Kidney Int. 2002;62(4):1408-16.
399. Hung KC, Wu CC, Chen HS, Ma WY, Tseng CF, Yang LK, i sur. Serum IL-6, albumin and co-morbidities are closely correlated with symptoms of depression in patients on maintenance hemodialysis. Neph Dial Transplant. 2010. doi:10.1093/ndt/gfq411.
400. Cheung WW, Huo HJ, Markison S, Chen C, Foster AC, Marks DL, i sur. Peripheral administration of the melanocortin-4 receptor antagonist NBI-12i ameliorates uremia-associated cachexia in mice. J Am Soc Nephrol. 2007;18:2517–24.
401. Bellisle F, Dartois AM, Kleinknecht C, Broyer M. Alteration of the taste for sugar in renal insufficiency: study in the child. Néphrologie. 1995;16:203–8.
402. Stenvinkel P, Lindholm B, Lonnqvist F, Katzarski K, Heimburger O. Increases in serum leptin levels during peritoneal dialysis are associated with inflammation and a decrease in lean body mass. J Am Soc Nephrol. 2000;11:1303–9.
403. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangewa K. Purification and characterization of rat des-Gln14-ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. J Biol Chem. 2000;275:21995–2000.
404. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. Am Rev Respir Dis. 1993;147:1151–1156.
405. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, i sur. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173:79–83.
406. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, van Empel VP, Bruijnzeel PL, i sur. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187:728–735.

407. Edwards M.R, Bartlett N.W, Clarke D, Birrell M, Belvisi M, Johnston S.L. Targeting the NF-_B pathway in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Pharmacol. Ther. 2009;121:1–13.
408. Li Zuo, Feng He, Georgianna G. Sergakis, Majid S. Koozehchian i sur. Interrelated role of cigarette smoking, oxidative stress, and immune response in COPD and corresponding treatments. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2014;307: L205–L218.
409. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2009; 360: 2445–2454.
410. Lacy P, Stow JL**.** Cytokine release from innate immune cells: association with diverse membrane trafficking pathways. Blood. 2011;118: 9–18.
411. Churg A, Cosio M, Wright JL**.** Mechanisms of cigarette smokeinduced COPD: insights from animal models. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2008; 294: L612–L631.
412. Wirtz PH, von Kanel R, Kunz-Ebrecht S, Ehlert U, Fischer JE. Enhanced glucocorticoid sensitivity of cytokine release from circulating leukocytes stimulated with lipopolysaccharide in healthy male smokers. Brain Behav Immun. 2004; 18: 536–543.
413. Smith MR, Kinmonth AL, Luben RN, Bingham S, Day NE, Wareham NJ, i sur. Smoking status and differential white cell count in men and women in the EPIC-Norfolk population. Atherosclerosis. 2003; 169: 331–337.
414. van Eeden SF, Hogg JC. The response of human bone marrow to chronic cigarette smoking. Eur Respir J. 2000; 15: 915–921.
415. Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. J Autoimmun. 2010; 34: J258– J265.
416. Di Stefano A, Caramori G, Oates T, Capelli A, Lusuardi M, Gnemmi I, i sur. Increased expression of nuclear factor-_B in bronchial biopsies from smokers and patients with COPD. Eur. Respir. J. 2002;20:556–563.
417. Caramori G, Romagnoli M, Casolari P, Bellettato ,Casoni G, Boschetto P, i sur. Nuclear localisation of p65 in sputum macrophages but not in sputum neutrophils during COPD exacerbations. Thorax. 2003,58: 348–351.
418. Ordonez CL, Shaughnessy TE, Matthay MA, Fahy JV. Increased neutrophil numbers and IL-8 levels in airway secretions in acute severe asthma: Clinical and biologic significance. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000,161: 1185–1190.
419.Brown V, Elborn J.S, Bradley J, Ennis M. Dysregulated apoptosis and NFκB expression in COPD subjects. Respir. Res. 2009. doi:10.1186/1465-9921-10-24.
420.Coward WR, Sagara H, Wilson SJ, Holgate ST, Church MK. Allergen activates peripheral blood eosinophil nuclear factor-_B to generate granulocyte macrophage-colony stimulating factor, tumour necrosis factor-_ and interleukin-8. Clin. Exp. Allergy. 2004;34: 1071–1078.
421. Wong CK, Wang CB, Li ML, Ip WK, Tian YP, Lam CW. Induction of adhesion molecules upon the interaction between eosinophils and bronchial epithelial cells: Involvement of p38 MAPK and NF-_B. Int. Immunopharmacol. 2006;6:1859–1871.
422. Das J, Chen CH, Yang L, Cohn L, Ray P, Ray A. A critical role for NF-κB in GATA3 expression and TH2 differentiation in allergic airway inflammation. Nat. Immunol. 2001;2:45–50.
423. Yang SR, Chida AS, Bauter MR, Shafiq N, Seweryniak K, Maggirwar SB i sur.Cigarette smoke induces proinflammatory cytokine release by activation of NF-_B and posttranslational modifications of histone deacetylase in macrophages. Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2006;291:L46–L57.
424. Beeh KM, Kornmann O, Buhl R, Culpitt SV, Giembycz MA, Barnes PJ. Neutrophil chemotactic activity of sputum from patients with COPD: role of interleukin 8 and leukotriene B4.Chest. 2003;123(4):1240-7.
425. Slinde F, Ellegard L, Gronberg AM, Larsson S, Rossander-Hulthen L. Total energy expenditure in underweight patients with severe chronic obstructive pulmonary disease living at home. Clin Nutr. 2003;22:159–165.
426. Lee H, Kim S, Lim Y, Gwon H, Kim Y, Ahn JJ, i sur. Nutritional status and disease severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Arch Gerontol Geriatr. 2013;56:518–523.

427. Goris AH, Vermeeren MA, Wouters EF, Schols AM, Westerterp KR. Energy balance in depleted ambulatory patients with chronic obstructive pulmonary disease: the effect of physical activity and oral nutritional supplementation. Br J Nutr. 2003;89:725–731.
428. Schols AM, Soeters PB, Mostert R, Saris WH, Wouters EF. Energy balance in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis. 1991;143:1248–1252.
429. Vermeeren MA, Schols AM, Wouters EF. Effects of an acute exacerbation on nutritional and metabolic profile of patients with COPD. Eur Respir J. 1997;10:2264–2269.
430. Pilhatsch M, Scheuing H, Kroemer N, Kobiella A, Bidlingmaier M, Farger G, i sur. Nicotine administration in healthy non-smokers reduces appetite but does not alter plasma ghrelin. Hum Psychopharmacol. 2014;29:384–387.
431. Eckerblad J, Todt K, Jakobsson P, Unosson M, Skargren E, Kentsson M,i sur. Symptom burden in stable COPD patients with moderate or severe airflow limitation. Heart Lung. 2014;43:351–357.
432. Hilmarsen CW, Wilke S, Engan H, Spruit MA, Rodenburg J, Janssen DJ, i sur. Impact of symptoms of anxiety and depression on COPD Assessment Test scores. Eur Respir J. 2014;43:898–900.
433. Gronberg AM, Slinde F, Engstrom CP, Hulthen L, Larsson S. Dietary problems in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. J Hum Nutr Diet. 2005;18:445–452.
434. Dewan NA, Bell CW, Moore J, Anderson B, Kirchain W, O'Donohue WJ Jr. Smell,taste function in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. Effect of long-term oxygen via nasal cannulas. Chest. 1990;97:595–599.
435. Langen RC, Gosker HR, Remels AH, Schols AM. Triggers and mechanisms of skeletal muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. Int J Biochem Cell Biol. 2013;45:2245–2256.
436. Remels AH, Gosker HR, Langen RC, Schols AM. The mechanisms of cachexia underlying muscle dysfunction in COPD. J Appl Physiol. 2013;114:1253–62.
437. Martinez-Llorens J, Casadevall C, Lloreta J, Orozco-Levi M, Barreiro E, Broquetas J, i sur. Activation of satellite cells in the intercostal muscles of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Arch Bronconeumol. 2008;44:239–244.
438. Tannerstedt J, Apro W, Blomstrand E. Maximal lengthening contractions induce different signaling responses in the type I and type II fibers of human skeletal muscle. J Appl Physiol. 2009;106: 1412–1418.
439. Thurlbeck WM. Diaphragm and body weight in emphysema. Thorax. 1978;33:483–487.
440. Golgeli A, Ozesmi C, Suer C. Effect of acute starvation on rat diaphragm function. Jpn J Physiol. 1994;44:743–747.
441. Doucet M, Dube A, Joanisse DR, Debigare R, Michaud A, Pare ME, i sur. Atrophy and hypertrophy signalling of the quadriceps and diaphragm in COPD. Thorax. 2010;65:963–970.
442. Levine S, Kaiser L, Leferovich J, Tikunov B. Cellular adaptations in the diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 1997;337:1799–1806.
443. Vogiatzis I, Simoes DC, Stratakos G, Kourepini E, Terzis G, Manta P,i sur. Effect of pulmonary rehabilitation on muscle remodelling in cachectic patients with COPD. Eur Respir J. 2010;36:301–310.
444. Fermoselle C, Rabinovich R, Ausin P, Puig-Vilanova E, Coronell C, Sanchez F, i sur. Does oxidative stress modulate limb muscle atrophy in severe COPD patients? Eur Respir J. 2012;40:851–862.
445. Puig-Vilanova E, Rodriguez DA, Lloreta J, Ausin P, Pascual-Guardia S, Broquetas J, i sur. Oxidative Stress, Redox Signaling Pathways, And Autophagy In Cachectic Muscles Of Male Patients With Advanced Copd And Lung Cancer. Free Radic Biol Med. 2014;79:91–108.
446. Guo Y, Gosker HR, Schols AM, Kapchinsky S, Bourbeau J, Sandri M, i sur. Autophagy in locomotor muscles of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188: 1313–1320.
447. Doucet M, Russell AP, Leger B, Debigare R, Joanisse DR, Caron MA, i sur. Muscle atrophy and hypertrophy signaling in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176:261–269.
448. Petersen AM, Magkos F, Atherton P, Selby A, Smith K, Rennie MJ, i sur. Smoking impairs

muscle protein synthesis and increases the expression of myostatin and MAFbx in muscle. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2007;293:E843–E848.
449. Remels AH, Gosker HR, Langen RC, Schols AM. The mechanisms of cachexia underlying muscle dysfunction in COPD. J Appl Physiol. 2013;114:1253–62.
450. van den Borst B, Slot IG, Hellwig VA, Vosse BA, Kelders MC, Barreiro E, i sur. Loss of quadriceps muscle oxidative phenotype and decreased endurance in patients with mild-to-moderate COPD. J Appl Physiol (1985). 2013;114:1319–1328.
451. de Theije CC, Langen RC, Lamers WH, Gosker HR, Schols AM, Koehler SE. Differential sensitivity of oxidative and glycolytic muscles to hypoxia-induced muscle atrophy. J Appl Physiol. 2015;118:200–211.
452. Schols AM, Broekhuizen R, Weling- Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Clin Nutr. 2005;82:53–59.
453. Barnes P.J. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: Molecular mechanisms. Clin. Sci. 1998;94:557–572.
454. Kagoshima M, Ito K, Cosio B, Adcock I.M. Glucocorticoid suppression of nuclear factor-_B: A role for histone modifications. Biochem. Soc. Trans. 2003;1: 60–65.
455. Hasselgren PO. Glucocorticoids and muscle metabolism. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 1999; 2: 201–205.
456. Sandri M, Sandri C, Gilbert A, Skurk C, Calabria E, Pichard A,i sur. Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin- 1 and cause skeletal muscle atrophy. Cell. 2004;117: 399–412.
457. Kaemi Y, Miura S, Suzuki M, Kai Y, Mizukami J, Taniguchi T, i sur. Skeletal muscle FOXO1 (FKHR) transgenic mice have less skeletal muscle mass, down-regulated type I (slow twitch/red muscle) fibre genes, and impaired glycemic control. J Biol Chem. 2004; 279: 41114–41123.
458. Gilson H, Schakman O, Combaret L, Lause P, Grobet L, Attaix D, i sur. Myostatin gene deletion prevents glucocorticoid-induced muscle atrophy. Endocrinology. 2007;148: 452–460.
459. Gosker HR, van Mameren H, van Dijk PJ, Engelen MP, van der Vusse GJ, Wouters EF, i sur. Skeletal muscle fibre-type shifting and metabolic profile in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2002;19:617–625.
460. Schols AM, Creutzberg EC, Buurman WA, Campfield LA, Saris WH, Wouters EF. Plasma leptin is related to proinflammatory status and dietary intake in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160:1220–1226.
461. Saure EW, Eagan TM, Jensen RL, Voll-Aanerud M, Aukrust P, Bakke PS, i sur. Explained variance for blood gases in a population with COPD. Clin Respir J. 2012;6:72–80.
462. Mineo TC, Pompeo E, Mineo D, Ambrogi V, Ciarapica D, Polito A. Resting energy expenditure and metabolic changes after lung volume reduction surgery for emphysema. Ann Thorac Surg. 2006;82:1205–1211.
463. Mancini DM, Coyle E, Coggan A, Beltz J, Ferraro N, Montain S, i sur. Contribution of intrinsic skeletal muscle changes to 31P NMR skeletal muscle metabolic abnormalities in patients with chronic heart failure. Circulation. 1989;80: 1338–1346.
464. van den Borst B, Schols AM, de Theije C, Boots AW, Kohler SE, Goossens GH, i sur. Characterization of the inflammatory and metabolic profile of adipose tissue in a mouse model of chronic hypoxia. J Appl Physiol (1985). 2013;114:1619–1628.
465. Elias I, Franckhauser S, Ferre T, Vila L, Tafuro S, Munoz S, i sur. Adipose tissue overexpression of vascular endothelial growth factor protects against diet-induced obesity and insulin resistance. Diabetes. 2012;61:1801–1813.
466. Perez de Heredia F, Wood IS, Trayhurn P. Hypoxia stimulates lactate release and modulates monocarboxylate transporter (MCT1, MCT2, and MCT4) expression in human adipocytes. Pflugers Arch. 2010;459:509–518.

467. Carriere A, Jeanson Y, Berger-Muller S, Andre M, Chenouard V, Arnaud E, i sur. Browning of white adipose cells by intermediate metabolites: an adaptive mechanism to alleviate redox pressure. Diabetes. 2014;63:3253–3265.
468. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglind M, Westergren R, Niemi T,i sur. Functional brown adipose tissue in healthy adults. N Engl J Med. 2009;360: 1518–1525.
469. Soderlund V, Larsson SA, Jacobsson H. Reduction of FDG uptake in brown adipose tissue in clinical patients by a single dose of propranolol. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2007;34:1018–1022.
470. Schiffelers SL, Blaak EE, Baarends EM, Van Baak MA, Saris WH, Wouters EF i sur. beta-Adrenoceptor-mediated thermogenesis and lipolysis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2001;280: E357–E364.
471. Parysow O, Mollerach AM, Jager V, Racioppi S, San Roman J, Gerbaudo VH. Low-dose oral propranolol could reduce brown adipose tissue F-18 FDG uptake in patients undergoing PET scans. Clin Nucl Med. 2007;32:351–357.
472. Vosselman MJ, van der Lans AA, Brans B, Wierts R, van Baak MA, Schrauwen P, i sur. Systemic beta-adrenergic stimulation of thermogenesis is not accompanied by brown adipose tissue activity in humans. Diabetes. 2012;61:3106–3113.
473. Gruberg L, Weissman NJ, Waksman R, Fuchs S, Deible R, Pinnow EE i sur. The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: The obesity paradox? J Am Coll Cardiol. 2002; 39(4):578–584.
474. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. JAMA. 2005;293:1861–1867.
475. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K i sur. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. N Engl J Med. 2008;359(20):2105-20.
476. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. Circulation. 1983; 67:968–977.
477. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. J Am Coll Cardiol. 2009; 53:1925–1932.
478. Amundson DE, Djurkovic S, Matwiyoff GN. The obesity paradox. Crit Care Clin 2010;26:583–96.
479. Di Luzio R, Moscatiello S, Marchesini G. Role of nutrition in gastrointestinal oncological patients. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2010; 14:277–84.
480. Kalantar-Zadeh K, Abbott KC, Salahudeen AK, Kilpatrick RD, Horwich TB. Survival advantages of obesity in dialysis patients. Am J Clin Nutr. 2005;81:543–54.
481. Kalantar-Zadeh K, Horwich TB, Oreopoulos A, Kovesdy CP, Younessi H, Anker SD, Morley JE. Risk factor paradox in wasting diseases. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2007;10:433–42.
482. Myers J, Lata K, Chowdhury S, McAuley P, Jain N, Froelicher V. The obesity paradox and weight loss. Am J Med. 2011;124:924–30.
483. Fleischmann E, Teal N, Dudley J, May W, Bower JD, Salahudeen AK. Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. Kidney Int. 1999;55:1560 –7.
484. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, i sur. Obesity and the risk of heart failure. N Engl J Med. 2002;347(5):305-13.
485. Alpert MA, Terry BE, Mulekar M, Cohen MV, Massey CV, Fan TM,i sur. Cardiac morphology and left ventricular function in normotensive morbidly obese patients with and without congestive heart failure, and effect of weight loss. Am J Cardiol. 1997;80(6): 736–40.
486. Fonarow GC, Srikanthan P, Costanzo MR, Cintron GB, Lopatin M. Investigators ASACa. An obesity paradox in acute heart failure: analysis of body mass index and inhospital mortality for 108,927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. Am Heart J. 2007;153(1):74–81.
487. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol. 2001;38(3):789–95.
488. Arena R, Myers J, Abella J, Pinkstaff S, Brubaker P, Moore B, i sur. Influence of etiology of heart failure on the obesity paradox. Am J Cardiol. 2009;104(8):1116–21.

489. Curtis JP, Selter JG, Wang Y, Rathore SS, Jovin IS, Jadbabaie F i sur. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. Arch Intern Med. 2005;165(1):55–61.
490. Davos CH, Doehner W, Rauchhaus M, Cicoira M, Francis DP, Coats AJ, i sur. Body mass and survival in patients with chronic heart failure without cachexia: the importance of obesity. J Card Fail. 2003;9(1):29–35.
491. Nagarajan V, Cauthen CA, Starling RC, Tang WH. Prognosis of morbid obesity patients with advanced heart failure. Congest Heart Fail. 2013;19(4):160–4.
492. Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, McAlister FA. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. Am Heart J. 2008;156(1):13–22.
493. Koenig SM. Pulmonary complications of obesity. Am J Med Sci. 2001;321(4):249–79.
494. Weber MA, Neutel JM, Smith DH. Contrasting clinical properties and exercise responses in obese and lean hypertensive patients. J Am Coll Cardiol. 2001;37:169 –74.
495. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. N Engl J Med. 1999;341:577– 85.
496. Klag MJ, Ford DE, Mead LA, He J, Whelton PK, Liang KY, i sur. Serum cholesterol in young men and subsequent cardiovascular disease. N Engl J Med. 1993;328(5):313-8.
497. Rauchhaus M, Coats AJ, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. Lancet 2000;356:930–3.
498. Iseki K, Yamazato M, Tozawa M, Takishita S. Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. Kidney Int. 2002;61:1887–93.
499. Chao FC, Efron B, Wolf P. The possible prognostic usefulness of assessing serum proteins and cholesterol in malignancy. Cancer. 1975; 35:1223–9.
500. Neaton JD, Wentworth DN. Low serum cholesterol and risk of death from AIDS. AIDS. 1997;11:929–30.
501. Feldman AM, Combes A, Wagner D, Kadakomi T, Kubota T, Li YY i sur. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. J Am Coll Cardiol. 2000;35(3):537-44.
502. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Humphreys MH, Block G. Comparing outcome predictability of markers of malnutrition-inflammation complex syndrome in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2004;19:1507–19.
503. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Bulmer K, Holly JM, Yudkin JS, Coppack SW. Production of soluble tumor necrosis factor receptors by human subcutaneous adipose tissue in vivo. Am J Physiol. 1999;277: E971–5.
504. Berg AH, Lin Y, Lisanti MP, Scherer PE. Adipocyte differentiation induces dynamic changes in NF-kappaB expression and activity. Am J Physiology Endocrinol Metab. 2004; 287:E1178–1188.
505. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. J Allergy Clin Immunol. 2005; 115:911–919. quiz 920.
506. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H i sur. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. Eur Cytokine Netw. 2006 ;17(1):4-12.
507. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. Mol Cell Endocrinol. 2010; 316:129–139.
508. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, i sur. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol. 2001;38:789–95.
509. Gonzalez MC, Pastore CA, Orlandi SP, Heymsfield SB. Obesity paradox in cancer: new insights provided by body composition. Am J Clin Nutr. 2014;99:999–1005.
510. Kyle UG, Pirlich M, Lochs H, Schuetz T, Pichard C. Increased length of hospital stay in underweight and overweight patients at hospital admission: a controlled population study. Clin Nutr. 2005; 24:133–42.
511. Visser M, van Venrooij LM, Vulperhorst L, de Vos R,WisselinkW, van Leeuwen PA, de Mol BA. Sarcopenic obesity is associated with adverse clinical outcome after cardiac surgery. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2013;23:511–8.
512. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L i sur. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. Lancet Oncol. 2008;9:629–35.

513. McCarthy HD, Crowder RE, Dryden S, Williams G. Megestrol acetate stimulates food and water intake in the rat: effects on regional hypothalamic neuropeptide Y concentrations. Eur J Pharmacol. 1994; 265: 99-102.
514. Mantovani G, Maccio A, Lai P, Massa E, Ghiani M, Santona MC. Cytokine involvement in cancer anorexia/cachexia: Role of megestrol acetate and medroxyprogesterone acetate on cytokine down regulation and improvement of clinical symptoms. Crit Rev Oncog. 1998;9:99–106.
515. Montovani G, Macciò A, Bianchi A, Curreli L, Ghiani M, Santona MC, i sur. Megestrol acetate in neoplastic anorexia/cachexia: Clinical evaluation and comparison with cytokine levels in patients with head and neck carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. Int J Clin Lab Res. 1995;25:135–141.
516. Jatoi A, Yamashita J, Sloan JA, Novotny PJ, Windschitl HE, Loprinzi CL. Dose megestrol acetate down-regulate interleukin-6 in patients with cancerassociated anorexia and weight loss? A North Central Cancer Treatment Group investigation. Support Care Cancer. 2002;10:71–75.
517. de Gramont A, de Gramont A, Chibaudel B, Larsen AK, Tournigand C, André T. The evolution of adjuvant therapy in the treatment of early-stage colon cancer. Clin Colorectal Cancer. 2011; 10: 218-226.
518. Gamber KM, Macarthur H, Westfall TC. Cannabinoids augment the release of neuropeptide Y in the rat hypothalamus. Neuropharmacology. 2005;49:646–652.
519. Capasso R, Izzo AA. Gastrointestinal regulation of food intake: General aspects and focus on anandamide and oleoylethanolamide. J Neuroendocrinol. 2008;20:39–46.
520. Piomelli D. A fatty gut feeling. Trends Endocrinol Metab. 2013;24:332–341.
521. Garcia JM, Garcia-Touza M, Hijazi RA, Taffet G, Epner D, Mann D, i sur. Active ghrelin levels and active to total ghrelin ratio in cancer-induced cachexia. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:2920–2926.
522. Nagaya N, Kojima M, Kangawa K. Ghrelin, a novel growth hor- mone-releasing peptide, in the treatment of cardiopulmonary-associated cachexia. Intern Med. 2006; 45: 127-134.
523. Lundholm K, Gunnebo L, Korner U, Iresjo BM, Engstrom C, Hyltander A, i sur.
Effects by daily long term provision of ghrelin to unselected weight-losing cancer patients: a randomized double-blind study. Cancer. 2010; 116:2044–2052.
524. Nagaya N, Moriya J, Yasumura Y, Uematsu M, Ono F, Shimizu W, i sur. Effects of ghrelin administration on left ventricular function, exercise capacity, and muscle wasting in patients with chronic heart failure. Circulation. 2004; 110:3674–3679.
525. Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, Collins GD, Sakthivel SK, Palaniappan R, i sur. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. J Clin Invest. 2004; 114:57–66.
526. DeBoer MD. Ghrelin and cachexia: Will treatment with GHSR-1a agonists make a difference for patients suffering from chronic wasting syndromes? Mol Cell Endocrinol. 2011; 340(1): 97–105.
527. Strasser F, Lutz TA, Maeder MT, Thuerlimann B, Bueche D, Tschop M, i sur. Safety, tolerability and pharmacokinetics of intravenous ghrelin for cancer-related anorexia/cachexia: a randomised, placebo-controlled, double-blind, double-crossover study. Br J Cancer. 2008; 98:300–308.
528. Tong J, Prigeon RL, Davis HW, Bidlingmaier M, Kahn SE, Cummings DE, i sur.
Ghrelin suppresses glucose-stimulated insulin secretion and deteriorates glucose tolerance in healthy humans. Diabetes. 2010; 59:2145–2151.
529. Lok C. Cachexia: The last illness. Nature. 2015;528(7581):182-3.
530. Spagnoli LG, Palmieri G, Mauriello A, Vacha GM, D'Iddio S, Giorcelli G, i sur. Morphometric evidence of the trophic effect of L-carnitine on human skeletal muscle. Nephron. 1990;55:16–23.
531. Giovenali P, Fenocchio D, Montanari G, Cancellotti C, D'Iddio S, Buoncristiani U i sur. Selective trophic effect of L-carnitine in type I and IIa skeletal muscle fibers. Kidney Int. 1994;46:1616–9.
532. Savica V, Santoro D, Mazzaglia G, Ciolino F, Monardo P, Calvani M i sur. L-carnitine infusions may suppress serum C-reactive protein and improve nutritional status in maintenance hemodialysis patients. J Ren Nutr. 2005;15(2):225-30.
533. Duranay M, Akay H, Yilmaz FM, Senes M, Tekeli N, Yücel D.Effects of L-carnitine infusions on inflammatory and nutritional markers in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2006;21:3211–4.

534. Winter BK, Fiskum G, Gallo LL. Effects of L-carnitine on serum triglyceride and cytokine levels in rat models of cachexia and septic shock. Br J Cancer. 1995;72:1173–9.
535. Breitkreutz R, Babylon A, Hack V, Schuster K, Tokus M, Böhles H, i sur. Effect of carnitine on muscular glutamate uptake and intramuscular glutathione in malignant diseases. Br J Cancer. 2000;82:399–403.
536. Ushmorov A, Hack V, Dröge W. Differential reconstitution ofmitochondrial respiratory chain activity and plasma redox state by cysteine and ornithine in a model of cancer cachexia. Cancer Res. 1999;59:3527–34.
537. Hack V, Gross A, Kinscherf R, Bockstette M, Fiers W, Berke G, i sur. Abnormal glutathione and sulfate levels after interleukin 6 treatment and in tumor-induced cachexia. FASEB J. 1996; 10:1219–26.
538. Gramignano G, Lusso MR, Madeddu C, Massa E, Serpe R, Deiana L,i sur. Efficacy of l-carnitine administration on fatigue, nutritional status, oxidative stress, and related quality of life in 12 advanced cancer patients undergoing anticancer therapy. Nutrition. 2006;22:136–45.
539. Fatouros IG, Douroudos I, Panagoutsos S, Pasadakis P, Nikolaidis MG, Chatzinikolaou A, i sur. L-carnitine Effects on Oxidative Stress Responses in Patients With Renal Disease. Med Sci Sports Exerc. 2010
540. Malaguarnera M, Gargante MP, Russo C, Antic T, Vacante M, Malaguarnera M, i sur. L-Carnitine Supplementation to Diet: A New Tool in Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis-A Randomized and Controlled Clinical Trial. Am J Gastroenterol. 2010
541. Galland R, Traegar J, Arkouche W, Cleaud C, Delawari E, Fouque D. Short daily hemodialysis rapidly improves nutritional status. Kidney Int. 2001;60:1555–60.
542. FHN Trial Group, Chertow GM, Levin NW, Beck GJ, Depner TA, Eggers PW, i sur. In center hemodialysis six times a week versus threee times a week. N Engl J Med. 2010;363:2287–300.
543. Norwegian University of Science and Technology. Multimodal Intervention for Cachexia in Advanced Cancer Patients Undergoing Chemotherapy (MENAC). ClinicalTrials.gov. NCT02330926.
544. Molnar MZ, Streja E, Kovesdy CP, Budoff MJ, Nissenson AR, Krishnan M, i sur. High platelet count as a link between renal cachexia and cardiovascular mortality in end-stage renal disease patients. Am J Clin Nutr. 2011;94:945–54.

11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 17.10.1991. godine u Karlovcu gdje sam pohađala osnovnu i srednju školu. Maturirala sam 2010. godine u Gimnaziji Karlovac, prirodoslovno-matematički smjer te upisala Medicinski fakultet u Zagrebu. Održala sam predavanje na temu "Etiopatogenetska uloga crijevne flore" u sklopu ciklusa SPD predavanja na Katedri za patofiziologiju, 25.svibnja.2015. godine. U ak.god. 2013./2014. i 2015./2016. bila sam demonstrator na Katedri za patofiziologiju.