

Tommi Järvinen, Noora Pöllänen, Eija Pirinen ja Juha Hulmi

Kakeksian mekanismit ja hoito

Kakeksia on sairauden aiheuttama tila, jossa paino sekä luurankolihasen ja rasvakudoksen määrä vähenevät ja toimintakyky heikkenee, eikä näitä oireita voida täysin kumota ravitsemuksen tuella. Kakeksiaa esiintyy erityisesti syöpäsairauksien yhteydessä. Se heikentää elämänlaatua, lisää kuolleisuutta ja hankaloittaa perustaudin hoitovasteen saavuttamista. Kakeksian patofysiologia tunnetaan vain osittain. Tärkeimpiä mekanismeja ovat yleistynyt tulehdusvaste, luurankolihasen surkastuminen, rasvakudoksen aineenvaihdunnan muutokset ja hormonaalisen toiminnan häiriintyminen. Yksittäisiin tekijöihin vaikuttavat lääkitykset eivät tilan monitekijäisen patofysiologian vuoksi tehoa riittävästi, eikä toimivaa hoitoa ole vielä löydetty. Kakeksian diagnosointi ja riskipotilaiden tunnistaminen on tärkeää, jotta potilaille voidaan ajoissa aloittaa mahdolliset kokonaisvaltaiset hoidot ja näin lieventää heidän kokemiaan oireita sekä parantaa heidän elämänlaatuaan.

Kakeksialla tarkoitetaan vaikean yleissairauden aiheuttamaa tilaa, jossa esiintyy vaajaravitsemusta, laihtumista, lihas- ja rasvakudoksen surkastumista, fyysisen aktiivisuuden vähenemistä ja toimintakyvyn heikentymistä (1,2). Kakeksiaa voivat aiheuttaa muun muassa krooninen munuais-, keuhko- tai sydänsairaus, AIDS, krooninen infektio tai syöpä. Kakeksia on tunnettu Hippokrateen ajoista lähtien, ja sen vaikutus erityisesti syöpäkuolleisuuteen on tiedetty lähes sadan vuoden ajan (3). Kakeksia heikentää potilaan yleistilaa merkitsevästi, sillä kuolleisuuden lisääntymisen lisäksi siihen liittyy väsymystä, pahoinvointia, ruokahaluttomuutta ja elämänlaadun heikkenemistä (2).

TAULUKKO 1. Kakeksian diagnostiset kriteerit.

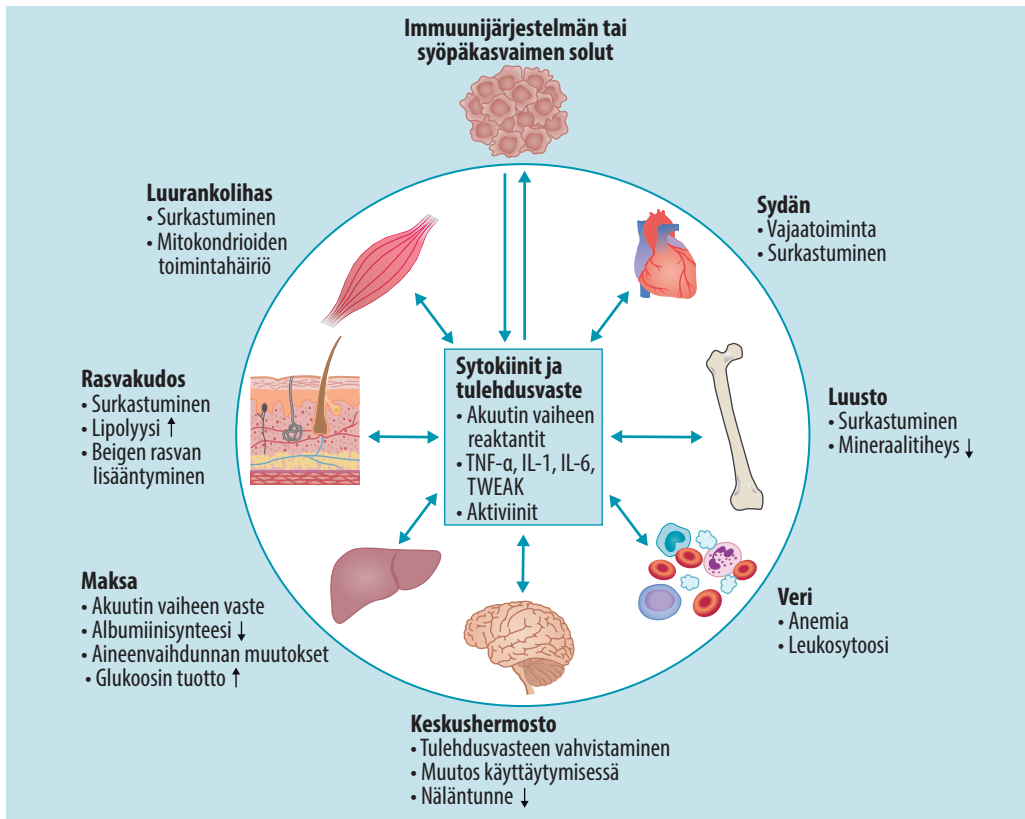
Yksi pääkriteeri:
Yli 5 %:n painonmenetyt edeltävien 12 kk:n aikana Painoindeksi < 20 kg/m ²
Kolme sivukriteeriä:
Heikentynyt lihasvoima
Väsymys
Ruokahaluttomuus
Vähäinen rasvaton massa suhteessa pituuteen (fat-free mass index)
Poikkeavat pitoisuudet (CRP-, IL-6-, Hb-, albumiinipitoisuus)

Hb = hemoglobiini, IL-6 = interleukiini 6

Kansainvälisen konsensusmääritelmän mukaiset kakeksian diagnostiset kriteerit esitetään **TAULUKOSSA 1** (2). Syöpäkakeksiaa on tutkittu eniten, ja sille on omat diagnostiset kriteerinsä. Se voidaan jakaa vaikeutensa perusteella kolmeen vaiheeseen: prekakeksiaan, kakeksiaan ja refraktoriseen kakeksiaan (**TAULUKKO 2**) (1). Sen yleisyys vaihtelee syöpätyypin mukaan, sillä sitä esiintyy 80 %:lla maha-, haima- ja ruokatorvisyöpäpotilaista sekä noin 40 %:lla rintasyöpä- ja leukemiapotilaista (4).

TAULUKKO 2. Syöpäkakeksian asteet.

Prekakeksia
Painon väheneminen < 5 % Ruokahaluttomuus Metaboliset häiriöt (esim. heikentynyt glukoosinsieto)
Kakeksia
Painon väheneminen > 5 % edeltävien 6 kk:n aikana tai Painoindeksi < 20 kg/m ² ja painon väheneminen > 2 % tai Sarkopenia ja painon väheneminen > 2 % Usein vähentynyt ravinnonsaanti ja systeeminen tulehdus
Refraktorinen kakeksia
Kakeksia Syöpätauti, joka todennäköisesti ei reagoi hoitoihin Heikentynyt suorituskyky (WHO-luokka 3 tai 4) Elinajan odote < 3 kk



KUVA 1. Kakeksian vaikutuksia eri kudoksiin.

↑ = lisääntyy, voimistuu, ↓ = vähenee, heikkenee, IL = interleukiini, TNF-α = tuumorinekrositekiä alfa, TWEAK = tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis

Kakeksian yleisyydestä huolimatta sen patofysiologia on edelleen osittain tuntematon, eikä parantavia hoitokeinoja ole löydetty. Yksi merkittävimmistä ongelmista liittyy myöhäiseen diagnosiin, sillä kakeksia voidaan käytännössä todeta vasta, kun katabolinen tila on edennyt selkeään painon vähenemiseen. Tahan painonmenetyks on tärkein kliininen piirre, mutta se voi esiintyä myös samanaikaisesti ylipainon kanssa, mikä viivästyttää diagnosiin ja lisää kuolleisuutta (5). Oireyhtymän taustalla olevien mekanismien selvittäminen on elintärkeää diagnostiikan ja hoitokeinojen kehittämiseksi.

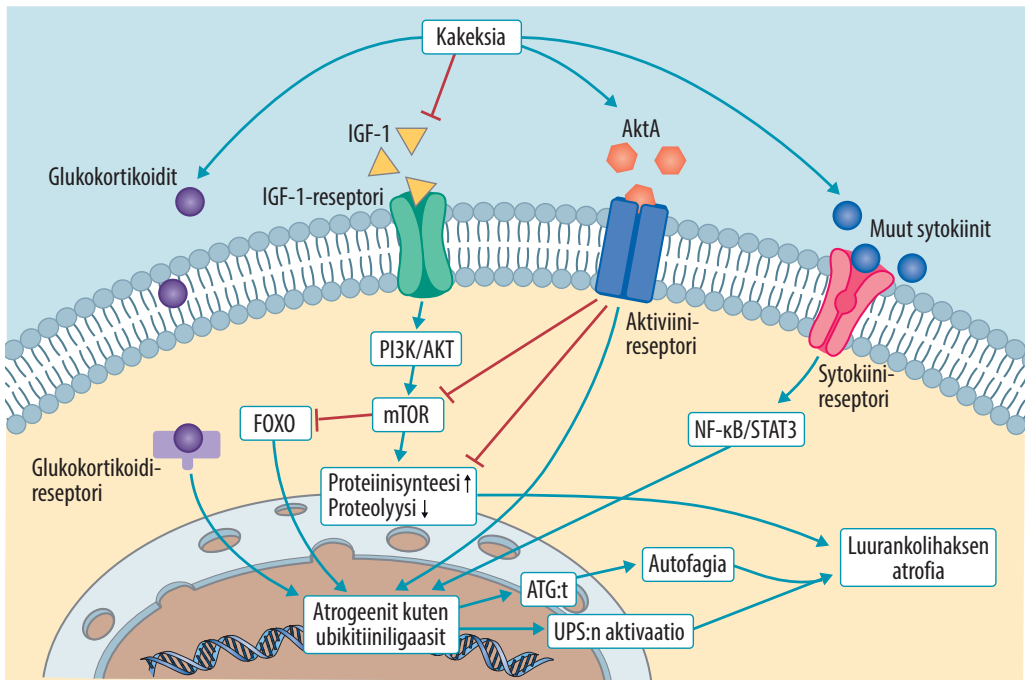
Mekanismit

Etenevä krooninen perussairaus aiheuttaa yleis-tilan ja fyysisen aktiivisuuden heikkenemistä, vähentynyt ravinnonsaantia sekä aineenvaihdunnan poikkeavuuksia. Nämä muutokset koskettavat useita eri elinjärjestelmiä ja joh-

tavat lopulta lihas- ja usein rasvakudoksenkin katoon sekä painonmenetykseen eli kakeksiaan (KUVA 1). Tämän energia- ja proteiiniaineenvaihdunnan muuttumisen taustalla on useita tekijöitä (1).

Sytokiinit ja tulehdusvaste. Kakeksiassa perussairauden aiheuttama soluvaurio, syöpäkasvain tai immuunijärjestelmä aktivoi tulehdusvasteen tuottamalla sytokiineja (KUVA 1) (6). Sytokiinit ovat keskeisiä tulehdusvasteen ja immuunipuolustuksen säätelyssä, ja ne vaikuttavat kakeksiaan liittyvässä painonmenetyksessä, kognitiivisen kyvyn heikkenemisessä, anoreksiassa, anemiassa ja hauraudessa (7). Niitä erittyy muun muassa kehon omien immuunijärjestelmän solujen, kuten makrofagien, kautta, soluvauriosta kärsineestä kudoksesta tai suoraan syöpäkasvaimesta.

Kakeksiassa tulehdusta lisäävien sytokiinien määrä suurenee (8). Tällaisia ovat muun muassa interleukiinit (IL-1, IL-2 ja IL-6), niiden su-



KUVA 2. Kakeksian solusisäiset vaikutusmekanismit luurankolihasessa.

↑ = lisääntyä, voimistuu, ↓ = vähenee, heikkenee, AktA = aktiviini A, ATG = autofagiaan liittyvä proteiini, FOXO = forkhead box O -proteiini, IGF-1 = insuliininkaltainen kasvutekijä 1, mTOR = mechanistic target of rapamycin, NF-κB/STAT3 = tumatekijä κB/ = signal transducer and activator of transcription 3, PI3K/AKT = fosfoinositidi 3-ki-naasi/proteiinikinaasi B, UPS = ubikitiini-proteasomisysteemi

kulaisproteiinit leukemiaa estävä tekijä (leukemia inhibiting factor, LIF), gammainterferoni (IFN-γ), tuumorinekroositekijä alfa (TNF-α) ja TWEAK (TNF-related weak inducer of apoptosis) (8). Lisäksi syöpäkakeksiassa kasvaimen erittämän, kataboliaa lisäävän transformoivan kasvutekijä beetan (TGF-β) superperheen jäsenen, aktiviini A:n (AktA) määrä lisääntyy (9). Sytokiinien ja tulehdusvasteen myötä monen kudoksen toiminta muuttuu, mikä osaltaan muokkaa tai vahvistaa tulehdusvastetta (10).

Kakeksian sytokiineja ja tulehdusvastetta on yritetty hillitä useilla eri lääkkeillä, kuten COX-2:n estäjillä, TNF-α:n estäjillä (etanersepti ja infliksimabi) ja IL-6:n estäjillä, mutta menestys on ollut huonoa (11,12). Syöpäkakeksian hii-rimalleissa AktA:ta ja sen kanssa samaa reseptoria käyttävää myostatiinia estämällä on onnistuttu lisäämään lihasmassaa ja parantamaan selviytymistä, mutta tutkimusnäyttö ihmisten osalta puuttuu (9,13).

Luurankolihasiston surkastuminen eli lihaskato on kakeksiassa tyypillistä. Se aiheutuu lihaksen ja sen solujen proteiinien, soluelimien ja soluliman määrän vähenemisestä (KUVA 1) (14). Proteiinvajeeseen vaikuttavat yleensä sekä proteiinien synteesin hidastuminen että hajotuksen lisääntyminen. Lisäksi lihaksen uudelleenmuodostumisessa ja korjausmekanismeissa tapahtuu lihakselle epäedullisia muutoksia. Lihasmassan pieneminen heikentää toimintakykyä, mutta sen merkitys (esimerkiksi hengitysilhasten surkastuminen) enneaikaisessa kuolleisuudessa on epäselvää (9). Parhaiten tunnetut lihaskatoon vaikuttavat mekanismit esitetään KUVASSA 2.

Tärkein osa lihasten kasvun ja surkastumisen säätelyssä on todennäköisesti PI3K-AKT-mTOR-signaalintietketjulla (fosfoinositidi 3-ki-naasi -proteiinikinaasi B -mechanistic target of rapamycin), joka kiihdyttää proteiinisynteesiä ja vähentää proteiinien hajotusta (15). Tämän ketjun toimintaa voimistaa muun muassa in-

Ydinasiat

- ▶ Kakeksia on monissa kroonisissa sairaus-tiloissa esiintyvä elämänlaatua ja elinajan odotetta huonontava oireyhtymä.
- ▶ Kakeksialle tyypillisiä ovat energia-ai-neenvaihdunnan häiriöt, vajaaravitseminen, vähäinen fyysinen aktiivisuus ja yleistynyt tulehdustila.
- ▶ Nämä muutokset johtavat negatiiviseen proteiini- ja energiatasapainoon sekä lihas- ja rasvakudoksen katoon.
- ▶ Kakeksian vaikutukset kohdistuvat moniin elinjärjestelmiin, joista tärkeimpiä ovat lihas- ja rasvakudokset sekä keskushermosto.
- ▶ Useita yksittäisiin tekijöihin vaikuttavia kakeksialääkityksiä on tutkittu, mutta näyttö niiden hyödyistä on vähäistä.

suliininkaltainen kasvutekijä 1 (IGF-1). Kakeksian ja siihen liittyvän vähentyneen ravinnonsaannin seurauksena signaalointi vähenee, minkä seurauksena proteiinisynteesi vähenee, lihasten surkastumista edistävien geenien eli atrogeenien ilmentyminen lisääntyy ja lopulta lihakset surkastuvat (13). Tämän lisäksi syöpähoito voi myös suoraan vähentää lihasten proteiinisynteesiä (9). Atrogeeneja on tunnistettu yli 120, ja ne lisäävät proteiinien hajotuksesta vastaavan ubikitiini-proteasomijärjestelmän (UPS) ja autofagian aktivoitumista sekä siten soluelimien hajotusta ja kierrätystä (14).

Lisääntyneen sytokiini-signaaloinnin, erityisesti IL-6:n ja LIF:n, vaikutuksesta solunsisäinen tumatekijä kappa beeta (NF- κ B) aktivoituu, mikä kiihdyttää lihaskatoa lisäämällä proteiinien hajotusta STAT3-signaaloinnin ja atrogeenien aktivaation kautta (14). Sytokiinit aktivoivat myös UPS:ää, joka hajottaa luurankolihasproteiineja muun muassa maksan akuuttivaiheen proteiinien synteesiä varten. Lisäksi sytokiinien vaikutuksesta kortisolin ja katekoliamiinien erityis lisämunaisestä kiihtyy, mikä edelleen lisää UPS-aktivaatiota ja energiankulutusta (16).

Luurankolihasproteiinien surkastumista aiheuttavat

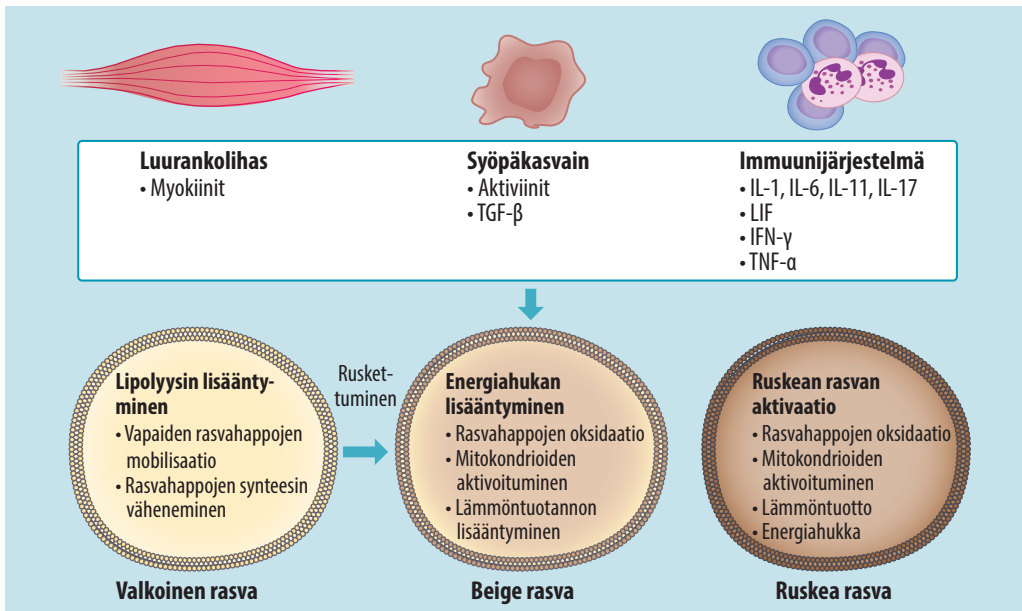
lisäksi aiemmin mainitut myostatiini, AktA, muut TGF- β -perheen jäsenet sekä glukokortikoidit estämällä edellä mainittua mTOR-signaalointia ja proteiinisynteesiä (KUVA 2) (8). Myostatiinin tiedetään vähentävän lihaskudoksen kasvua voimakkaasti, ja koska AktA jakaa saman reseptorin myostatiinin kanssa (aktiiviniireseptori), AktA:n vaikutukset lihassoluun ovat hyvin samankaltaiset (9).

Lihaskudoksen mitokondrioiden toimintahäiriö. Syöpäkakeksiassa lihaskudoksen mitokondrioiden soluhengityskapasiteetin ja elektronisiirtoketjun proteiinien ilmentymisen on todettu heikkenevän, samoin mitokondrioiden määrän, rakenteen, laadunvalvonnan ja hajotuksen. (17). Hiiritutkimusten perusteella mitokondrioiden toimintahäiriö on yksi ensisijaisista muutoksista lihaksessa, ja usein se edeltää lihasmassan katoa (18). Vaikka mitokondrioiden toimintahäiriöt ovat yleisiä kakeksiassa, mitokondrioiden poikkeavuuksiin johtavia mekanismeja ei vielä täysin tunneta. Fyysisen aktiivisuuden heikkenemisen ja yleisen tulehdustilan ajatellaan kuitenkin olevan tärkeitä mitokondrioiden toimintaa heikentäviä tekijöitä.

Mitokondrioiden adenosiniinifosfaatin (ATP) tuottoreaktioille tärkeän kofaktorin nikotiiniamidiadeniininidinukleotidin (NAD⁺) määrän pieneneminen näyttäisi omien hiirikoeelöydöksiemme perusteella olevan yksi mitokondrioiden toimintaa heikentävä tekijä (19). Tällä hetkellä selvittämme, esiintyykö NAD⁺-puutetta kakeksiassa myös ihmisillä. Koska NAD⁺-esiasteina toimivat B₃-vitamiinit parantavat tehokkaasti hiirten ja mitokondraalista myopatiaa sairastavien ihmistenkin lihaksen mitokondriotoimintaa, tutkimme parhailaan hiirimallissa myös B₃-vitamiinin tehoa NAD⁺-puutteen korjaamisessa ja kakeksian lieventämisessä (20).

Rasvakudoksen surkastuminen. Kakeksian yksi keskeisistä mekanismeista on kiihtynyt energiavarastojen mobilisointi rasvakudoksesta (KUVA 1). Erityisesti syöpäkakeksiassa on havaittu, että rasvakudoksen väheneminen ilmaantuu ennen muutoksia luurankolihasissa tai ravinnon määrässä (21).

Kakeksiassa lihaksiston, immuunijärjestelmän solujen ja kasvaimen erittämät tekijät



KUVA 3. Kakeksian vaikutukset rasvakudoksessa. IFN-γ = gammainterferoni, IL = interleukiini, LIF = leukemiaa estävä tekijä, TGF-β = transformoiva kasvutekijä beeta, TNF-α = tuumorinekroositekijä alfa

kiihdyttävät rasvakudoksen lipolyysiä eli varastorasvojen vapautumista verenkiertoon ja täten rasvakudoksen vähenemistä (**KUVA 3**). Lisäksi näiden tekijöiden vaikutuksesta ruskea rasva aktivoituu ja valkoinen rasva ruskettuu beigeiksi rasvaksi, jonka mitokondrioiden määrä ja aktiivisuus muistuttavat enemmän ruskeaa kuin valkoista rasvakudosta (**KUVA 3**). Lopputuloksena rasvan varastoituminen vähenee ja vapautuneet rasvahapot käytetään energiaksi ja lämmöntuottoon ruskean ja beigen rasvan mitokondrioissa.

Toisin kuin esimerkiksi kylmäältistumisen seurauksena tapahtuvassa rasvan ruskettumisessa, kakeksiassa tämä ruskettuminen pahentaa entisestään katabolista tilaa. Beigen rasvan merkitystä ihmisten kannalta ei vielä tosin täysin tunneta, eikä valkoisen rasvakudoksen muuttumista ruskeaksi ole havaittu kaikissa syövän eläinmalleissa (22).

Muut elinjärjestelmät. Edellä mainittujen muutosten lisäksi kakeksia aiheuttaa häiriöitä muissakin elinjärjestelmissä. Keskushermostolla on kakeksiassa keskeinen osa tulehdusvasteen tunnistamisessa ja sen vahvistamisessa (**KUVA 1**). Hypotalamus reagoi tulehdusvälikäytännäisiin luomalla parakriinisen tulehdus-

sellisen ympäristön, mikä johtaa muun muassa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin välityksellä ruokahalun vähenemiseen ja aineenvaihduntaa säätelevien hermosolupopulaatioiden muokkaantumiseen. Tämä entisestään voimistaa painon vähenemistä ja luurankolihasen surkastumista (8).

Sydänperäiset komplikaatiot ovat vajaaravitsemustiloihin tunnetusti liittyviä ongelmia, ja sydänlihaksen surkastuminen ja toimintahäiriö saattavat lisätä kuolleisuutta etenkin syöpäkakeksian yhteydessä (**KUVA 1**) (23). Hiirten syöpäkakeksiassa sydänlihaksen proteiinisynteesin on havaittu vähentyneen mahdollisesti edellä kuvatun mTOR-signaloinnin vaimentumisen takia (**KUVA 2**) (24). Syöpäkakeksiassa sydänlihaksesta erittyy koe-eläintutkimusten perusteella mahdollisesti myös myostatiinia ja IL-6:ta, jotka aiemmin mainittujen signaalintireittien vaikutuksesta edistävät niin sydänlihaksen kuin lihaskudoksenkin surkastumista (25). Myostatiineja ja aktiviineja estävällä hoidolla on pystytty kumoamaan sydänatrofiaa osassa syövän hiirimalleista (9).

Maksa vastaa yhtenä elimistön tärkeimmistä aineenvaihduntaa säätelevistä elimistä muun muassa verengluukoosipitoisuuden yllä-

TAULUKKO 3. Hormonaaliset tekijät kakeksiassa.

Insuliinipitoisuus ↑
Kudosten insuliiniherkkyys ↓
Energian varastointia edistävä vaikutus ↓
Lihasten proteiinisynteesi ↓
Lihasten proteiinien hajotus ↑
Lihasten mitokondrioiden määrää edistävä vaikutus ↓
Glukokortikoidipitoisuus ↑
Atrogeenien ilmentyminen ↑
Lihasten proteiinien hajotus ↑
Testosteronipitoisuus ↓
Lihasten proteiinisynteesi ↓
Lihasten vaurioiden korjautuminen ↓
Sytokiinien erittyminen valkosoluista ↑
IGF-pitoisuus ↓
Lihasten proteiinisynteesi ↓
Atrogeeninen ilmeneminen lihaksissa ↑

↑ = lisääntyy, voimistuu; ↓ = vähenee, heikkenee; IGF = insuliininkaltainen kasvutekijä

pidosta, monien proteiinien synteesistä sekä rasvahappojen tuotannosta. Kakeksiassa maksan glukoosintuotto lisääntyy syöpäkudoksen erittämän laktaattiylijälmyksen myötä, mikä johtaa verengluukoosipitoisuuden suurenemiseen (KUVA 1). Lisäksi sytokiinien erityksistä maksasta lisääntyy, mikä ohjelmoi maksan tuottamaan akuuttivaiheen proteiineja, kuten CRP:tä, niin sanottujen negatiivisten akuuttivaiheen proteiinien, kuten albumiinin, sijasta (26).

Sytokiinien laukaiseman kiihtyneen lipolyyysin seurauksena rasvakudoksesta vapautuneet rasvahapot kertyvät maksaan ja johtavat sen rasvoittumiseen ja fibroitumiseen (KUVA 1) (26). Toisaalta sytokiinit stimuloivat myös maksan rasvahappo- ja kolesterolisynteesiä, mikä johtaa hypertriglyseridemiaan (KUVAT 1 ja 3) (27).

Kakeksiassa ruuansulatuskanavan toiminta häiriintyy muun muassa kasvaimen erittämien sytokiinien ja tulehdusvasteen vaikutuksesta. Tyypillisesti tämä johtaa suolistohormonien erityksen häiriintymiseen, imeytymishäiriöihin, mahalaukun hidastuneeseen tyhjenemiseen ja aikaiseen täyttymisen tunteeseen sekä näläntunteen vähenemiseen (28).

Anemia on kakeksian yhteydessä tyypillinen löydös (KUVA 1) (13). Syöpäkakeksiassa ane-

mian syntyyn liittyy merkittävä pernan suureneminen eli splenomegalia, mikä voi kiihdyttää muun muassa punasolujen tuhoutumista ja immunosuppressiota (13,19). Eläinmalleissa on havaittu, että estämällä aktiiviniireseptorin kautta tapahtuvaa signaalointia voidaan estää kakeksiaa ja lieventää anemiaa, mikä viittaa tämän reseptorin ligandien, kuten aktiviinien, liittyvän anemian kehittymiseen (9,13).

Luu ja luurankolihas vaikuttavat toisiinsa lihaksen erittämien myokiinien ja luukudoksen erittämien osteokiinien välityksellä (29). Luuston massan vähenemistä on havaittu lihasmassan surkastumisen yhteydessä syöpäkakeksiassa (KUVA 1) (30). Luun ja lihaksen välinen ristiinsignaalointi saattaa olla tärkeä osatekijä lihaksen surkastumisessa. Aktiviini A:lla ja B:llä, GDF-11:llä sekä myostatiinilla on todettu olevan myös suora katabolinen vaikutus luustoon (31). Vastaavasti luuntiheyden harvenemista on estetty myostatiineja ja aktiviineja estävällä hoidolla (9). Lihastrofiahiiromallissa osteoporoosilääke alendronaatti lievitti lihasatrofiaa ja paransi lihasten toimintaa, minkä perusteella sillä voisi olla edullinen vaikutus myös kakeksian aiheuttamaan lihaskatoon (32).

Hormonaalinen säätely. Hormoneilla on tärkeä osa ravitsemuksen ja energiatasapainon säätelyssä. Monien hormonien määrä tai vaikutus muuttuu kakeksiassa (TAULUKKO 3). Näiden muutosten patofysiologista roolia kakeksian kehittymisessä ei kuitenkaan tunneta.

Syöpäkudoksen suoraan aiheuttaman katabolian kiihtyminen on mekanismeiltaan moniulotteinen. Siihen vaikuttavat kasvaimen eteneminen, oheissairaudet, ikä, fyysisen aktiivisuuden ja kunnon heikkeneminen, ravitsemuksen haasteet ja hoidosta johtuvat syyt kuten lääkitykset ja toimenpiteet (8). Syöpäkasvaimen aiheuttama tulehdusvaste ja osassa syövistä lisääntynyt katabolisten sytokiinien kuten aktiviini A:n erityksistä voimistavat perifeerisesti ja sentraalisesti säädeltyjä katabolisia tapahtumia.

Kasvaimen suoraan kuluttama energia nousee merkittäväksi tekijäksi tyypillisesti, kun kasvainmassa ylittää 0,75 kg, minkä lisäksi mahdolliset etäpesäkkeet lisäävät energiantarvetta huomattavasti (33). Syöpäpotilaat ovat monesti iäkkäitä sekä alttiita yleiskunnon hei-

kentymiselle ja ravitsemushäiriöille. Vähäinen fyysinen aktiivisuus johtaa itsessään lihaskatoon ja toisaalta herkistää lihaksen katabolista vastetta stressihormoneihin ja tulehdusvälittäjäaineisiin (34).

Kliininen näkökulma

Kakeksian yleisyydestä huolimatta toimivaa hoitoa siihen ei ole keksitty. Monet tutkimusalan ongelmat hankaloittavat interventiokokeiden toteuttamista (**INTERNETTAULUKKO 1**). Perustaudin parantamisella päästäisiin pitkälle, mutta tämä on harvoin mahdollista. Yksittäiset interventiot eivät ole tehonneet kakeksian hoidossa, mikä todennäköisesti johtuu kakeksian monitekijäisestä patofysiologiasta.

Liikunta ja erityisesti lihaskuntoharjoittelu saattavat lisätä lihasten kokoa ja voimaa sekä siten mahdollisesti hidastaa kakeksiaa, mutta aiheesta tarvitaan vielä runsaasti lisää ihmistutkimuksia. Liikunta- ja ravitsemushoitojen teho on tosin oletettavasti heikko, kun potilaiden energiankulutus on huomattavaa muun muassa suuren kasvainmassan tai maksan kasvun takia.

Tulehduksen kiihtymisen vuoksi potilaan elimistö ei välttämättä pysty hyödyntämään saamaansa ravintoa lihasmassan ylläpitoon (35). Siksi onkin kiinnostuttu kakeksian estosta erilaisilla biologisilla lääkkeillä, jotka ovat lisänneet lihasmassaa ja parantaneet elinajan odotetta syöpäkakeksian eläinmalleissa. Esimerkiksi kakektisten keuhkohtaumapotilaiden hoito aktiiviinireseptorin monoklonaalisella vasta-aineella bimagrumabilla osoittautui turvalliseksi ja kasvatti lihasmassaa, mutta lihasvoima tai toimintakyky eivät parantuneet (36). Asiasta tarvitaan lisätutkimuksia.

Nykyään yhdistelmähoito eli multimodaalinen hoitomalli vaikuttaa lupaavimmalta lähtökohdalta (37). Esimerkiksi käynnissä olevassa MENAC-tutkimuksessa selvitetään ravitsemushoidon, fyysisen harjoittelun ja tulehduskipulääkkeen yhteiskäyttöä syöpäkakeksian hoidossa (38). Kakeksian nykyiset hoitosuositukset sydämen ja munuaisten vajaatoiminnan sekä syövän yhteydessä esitetään **INTERNETTAULUKOSSA 2**.

Lopuksi

Pyrimme tässä katsauksessamme havainnollistamaan monisyistä patologiaa kroonisten sairauksien aiheuttaman painon vähenemisen ja lihaskadon taustalla sekä esittelemään näihin mekanismeihin vaikuttavia mahdollisia hoitokeinoja, erityisesti syöpäkakeksian osalta. Kakektisia potilaita hoitavien lääkäreiden tulisi mielestämme ymmärtää taudin taustalla olevia mekanismeja ja muistaa kakeksian merkitys potilaan elossaolon, elämänlaadun ja perustaudin hoitovasteen kannalta. Vaikka kakeksian hoidolla ei saataisi parannetuksi varsinaista sairautta, kokonaisvaltaisella hoidolla voidaan lieventää potilaan kokemia oireita ja parantaa hänen elämänlaatuaan.

Entistä tärkeämpää olisi myös löytää keino tunnistaa varhainen kakeksia ja potilaat, joilla on riski sen kehittymiseen, jolloin mahdolliset toimivat hoitokeinot saataisiin käyttöön jo ennen tilan vakavoitumista. Kakeksian moninaisten mekanismien tutkimisen tulisi edelleen jatkaa vielä puuttuvien hoitokeinojen ja paremman diagnostiikan kehittämiseksi. Nykytietämyksen perusteella paras hoitovaihtoehto on yhdistelmähoito, mikä tarkoittaa tulevaisuudessa eri tieteenalojen välisen vuoropuhelun ja yhteistyön lisääntymistä. ■

TOMMI JÄRVINEN, LT, erikoistuva lääkäri
HYKS, Sydän- ja keuhkokeskus, yleisthorax- ja ruokatorvikirurgian linja

NOORA PÖLLÄNEN, LK, väitöskirjatutkija
Kliinisen ja molekulaarisen metabolian yksikkö, tutkimusohjelmayksikkö, Helsingin yliopisto

EIJA PIRINEN, FT, molekyyliiläketieteen apulaisprofessori
Sisätautien tutkimusyksikkö, lääketieteellinen tiedekunta, Oulun yliopisto
Kliinisen ja molekulaarisen metabolian yksikkö, tutkimusohjelmayksikkö, Helsingin yliopisto
Twitter: @pirinenlab

JUHA HULMI, LiT, liikuntafysiologian apulaisprofessori
Liikuntatieteellinen tiedekunta, Jyväskylän yliopisto

VASTUUTOIMITTAJA
Niina Matikainen

SIDONNAISUUDET
Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Fearon K, Strasser F, Anker SD, ym. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011;12:489–95.
2. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, ym. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 2008; 27:793–9.
3. Fearon K, Arends J, Baracos V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10:90–9.
4. Argiles JM, Busquets S, Stemmler B, ym. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. *Nat Rev Cancer* 2014; 14:754–62.
5. Prado CMM, Liefers JR, McCargar LJ, ym. 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.
6. Seelaender M, Batista M, Lira F, ym. Inflammation in cancer cachexia: to resolve or not to resolve (is that the question?). *Clin Nutr* 2012;31:562–6.
7. Roubenoff R, Parise H, Payette HA, ym. Cytokines, insulin-like growth factor 1, sarcopenia, and mortality in very old community-dwelling men and women: the Framingham Heart Study. *Am J Med* 2003;115:429–35.
8. Baracos VE, Martin L, Korc M, ym. Cancer-associated cachexia. *Nat Rev Dis Primers*, julkaistu verkossa 18.1.2018. DOI: 10.1038/nrdp.2017.105.
9. Hulmi JJ, Nissinen TA, Penna F, ym. Targeting the activin receptor signaling to counteract the multi-systemic complications of cancer and its treatments. *Cells*, julkaistu verkossa 28.2.2021. DOI: 10.3390/cells10030516.
10. Straub RH, Cutolo M, Buttgerief F, ym. Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases. *J Intern Med* 2010;267:543–60.
11. Solheim TS, Fearon KC, Blum D, ym. Non-steroidal anti-inflammatory treatment in cancer cachexia: a systematic literature review. *Acta Oncol* 2013;52:6–17.
12. Bayliss TJ, Smith JT, Schuster M, ym. A humanized anti-IL-6 antibody (ALD518) in non-small cell lung cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2011;11:1663–8.
13. Nissinen TA, Henttilä J, Penna F, ym. Treating cachexia using soluble ACVR2B improves survival, alters mTOR localization, and attenuates liver and spleen responses. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;9:514–29.
14. Biswas AK, Acharyya S. Cancer-associated cachexia: a systemic consequence of cancer progression. *Annu Rev Cancer Biol* 2020;4:391–411.
15. Bonaldo P, Sandri M. Cellular and molecular mechanisms of muscle atrophy. *Dis Model Mech* 2013;6:25–39.
16. Pende A, Musso NR, Vergassola C, ym. Neuroendocrine effects of interferon alpha 2-a in healthy human subjects. *J Biol Regul Homeost Agents* 1990;4:67–72.
17. Dave DT, Patel BM. Mitochondrial metabolism in cancer cachexia: novel drug target. *Curr Drug Metab* 2019;20:1141–53.
18. Brown JL, Rosa-Caldwell ME, Lee DE, ym. Mitochondrial degeneration precedes the development of muscle atrophy in progression of cancer cachexia in tumour-bearing mice. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017;8:926–38.
19. Hulmi JJ, Penna F, Pöllänen N, ym. Muscle NAD+ depletion and serpin3n as molecular determinants of murine cancer cachexia – the effects of blocking myostatin and activins. *Mol Metab*, julkaistu verkossa 26.6.2020. DOI: 10.1016/j.molmet.2020.101046.
20. Pirinen E, Auranen M, Khan NA, ym. Niacin cures systemic NAD+ deficiency and improves muscle performance in adult-onset mitochondrial myopathy. *Cell Metab* 2020;31:1078–90.
21. Sun X, Feng X, Wu X, ym. Fat wasting is damaging: role of adipose tissue in cancer-associated cachexia. *Front Cell Dev Biol*, julkaistu verkossa 12.2.2020. DOI: 10.3389/fcell.2020.00033.
22. Daas SI, Rizeq BR, Nasrallah GK. Adipose tissue dysfunction in cancer cachexia. *J Cell Physiol* 2018;234:13–22.
23. Kalantar-Zadeh K, Rhee C, Sim JJ, ym. Why cachexia kills: examining the causality of poor outcomes in wasting conditions. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2013;4:89–94.
24. Manne ND, Lima M, Enos RT, ym. Altered cardiac muscle mTOR regulation during the progression of cancer cachexia in the ApcMin/+ mouse. *Int J Oncol* 2013;42:2134–40.
25. Murphy KT. The pathogenesis and treatment of cardiac atrophy in cancer cachexia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016;310:H466–77.
26. Rosa-Caldwell ME, Brown JL, Lee DE, ym. Hepatic alterations during the development and progression of cancer cachexia. *Appl Physiol Nutr Metab* 2020;45:500–12.
27. Grunfeld C, Feingold KR. Regulation of lipid metabolism by cytokines during host defense. *Nutrition* 1996;12(1 Suppl):S24–6.
28. Ezeoke, CC, Morley, JE. Pathophysiology of anorexia in the cancer cachexia syndrome. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2015;6:287–302.
29. Guntur AR, Rosen CJ. Bone as an endocrine organ. *Endocr Pract* 2012;18:758–62.
30. Huot JR, Novinger LJ, Pin F, ym. Formation of colorectal liver metastases induces musculoskeletal and metabolic abnormalities consistent with exacerbated cachexia. *JCI Insight*, julkaistu verkossa 7.5.2020. DOI: 10.1172/jci.insight.136687.
31. Zimmers TA, Jiang Y, Wang M, ym. Exogenous GDF11 induces cardiac and skeletal muscle dysfunction and wasting. *Basic Res Cardiol*, julkaistu verkossa 24.6.2017. DOI: 10.1007/s00395-017-0639-9.
32. Chiu HC, Chiu CY, Yang RS, ym. Preventing muscle wasting by osteoporosis drug alendronate in vitro and in myopathy models via sirtuin-3 down-regulation. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;9:585–602.
33. Liefiers JR, Mourtzakis M, Hall KD, ym. A viscerally driven cachexia syndrome in patients with advanced colorectal cancer: contributions of organ and tumor mass to whole-body energy demands. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1173–9.
34. Kortebein P, Ferrando A, Lombeida J, ym. Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults. *JAMA* 2007;297:1772–4.
35. Haran PH, Rivas DA, Fielding RA. Role and potential mechanisms of anabolic resistance in sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2012;3:157–162.
36. Polkey MI, Praestgaard J, Berwick A, ym. Activin type II receptor blockade for treatment of muscle depletion in chronic obstructive pulmonary disease. A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:313–20.
37. Naito T. Emerging treatment options for cancer-associated cachexia: a literature review. *Ther Clin Risk Manag* 2019;15:1253–66.
38. Solheim TS, Laird BJA, Balstad TR, ym. Cancer cachexia: rationale for the ME-NAC (multimodal-exercise, nutrition and anti-inflammatory medication for cachexia) trial. *BMJ Support Palliat Care* 2018;8:258–65.