

The role of cachexia and obesity in patients with chronic heart failure

Úloha kachexie a obezity u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním

Valentová M¹, Murín J²

¹Oddelenie kardiológie a pneumológie, Univerzitná klinika Göttingen, Göttingen, Nemecko

Valentova M, Murin J. **The role of cachexia and obesity in patients with chronic heart failure.** Cardiology Lett. 2016;25(1):31–38

Abstract. Normal weight, or even underweight, are known to be associated with a worse prognosis in patients with chronic heart failure. Cachexia, defined as an unintentional weight loss, is linked to 1-year mortality of 50%. Cachexia results from a decreased calorie intake due to appetite loss and malabsorption on one hand. On the other hand, increased catabolism, which arises from overexpression of proinflammatory cytokines and activation of renin-angiotensin-aldosterone-system, exacerbates cachexia. These abnormalities may be linked to right heart failure and consecutive venous congestion. Gut dysfunction, which is due to congestive right heart failure, seems to be another important trigger for cachexia, for which there is no evidence-based specific treatment so far. Additional to an optimal treatment of heart failure, factors such as exercise and nutrition play a role in improving cachexia. Fig. 3, Ref. 48, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: chronic heart failure – cachexia – gut function

Valentová M, Murín J. **Úloha kachexie a obezity u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním.** Cardiology Lett. 2016;25(1):31–38

Abstrakt. Normálna telesná hmotnosť alebo podhmotnosť majú paradoxne negatívny vplyv na prežívanie pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním. Kachexia, definovaná ako nedobrovoľný úbytok hmotnosti, je varovným signálom – 50 % pacientov umiera v priebehu 12 mesiacov. Úbytok telesnej hmoty je výsledkom spoločného pôsobenia zníženého energetického príjmu v dôsledku anorexie a malabsorpcie a prokatabolického účinku zápalových mediátorov a renín-angiotenzín-aldosterónového systému. Spoločným hemodynamickým menovateľom týchto mechanizmov sa zdá byť pravostranné srdcové zlyhávanie spojené s venóznou stázou. Viaceré štúdie navyše naznačujú úlohu črevnej dysfunkcie. Špecifická liečba kachexie je v súčasnosti predmetom výskumu. Okrem optimálnej liečby srdcového zlyhávania sa zdajú byť prínosné telesné cvičenie a nutričná podpora. Obr. 3, Lit. 48, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: chronické srdcové zlyhávanie – kachexia – črevná funkcia

Socioekonomický rozmer chronického srdcového zlyhávania

Napriek pokrokom v liečbe takmer všetkých kardiovaskulárnych ochorení vykazuje chronické srdcové zlyhávanie (CHSZ) dlhodobu stúpajúcu prevalenciu a s tým spojený nárast počtu hospitalizácií (1, 2). Približne 2 % celkových nákladov na

zdravotnú starostlivosť pripadá na liečbu CHSZ, z toho takmer 70 % na pokrytie nákladov spojených s hospitalizáciou (2). Na našej klinike bolo v roku 2008 najčastejším dôvodom prijatia pacienta v pohotovostnej službe akútne srdcové zlyhávanie, obvykle dekompenzácia CHSZ (3).

Údaje o prevalencii CHSZ v Európe sa odlišujú v závislosti od krajiny a diagnostických kritérií CHSZ. Výsledky

Z ¹Oddelenia kardiológie a pneumológie, Univerzitná klinika Göttingen, Göttingen, Nemecko a ²I. internej kliniky LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 28. júna 2015; prijaté dňa 15. júla 2015

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Miroslava Valentová, Universitätsmedizin Göttingen, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen, Germany, E-mail: miroslava.valentova@med.uni-goettingen.de

epidemiologickej štúdie EPICA, v rámci ktorej bolo v Portugalsku v roku 1998 vyšetrených 5 434 osôb vo veku od 25 rokov ukázali, že CHSZ (bez zreteľa na etiológiu) je prítomné u 4,4 % osôb s približne rovnakým zastúpením oboch pohlaví (4). Prevalencia CHSZ prudko stúpa s vekom a dosahuje až 16,1 % u osôb nad 80 rokov (4). Podľa odhadov American Heart Association zaznamenaná prevalencia CHSZ počas nasledujúcich 20 rokov až 25 % nárast (5).

Na rozdiel od prevalence vykazuje incidencia CHSZ stabilný trend u mužov, respektíve klesá u žien, ako naznačuje analýza údajov Framinghamskej štúdie z rokov 1950 až 1999 (6). V súčasnosti je v Európe diagnostikovaných asi 9,3 nových prípadov CHSZ na 1 000 obyvateľov, pričom priemerný vek pacientov v čase diagnózy je približne 77 rokov (7).

Pravdepodobnou príčinou zdanlivého nesúladu medzi stagnujúcou incidenciou a stúpajúcou prevalenciou CHSZ je dlhšie prežívanie pacientov. Zavedenie nových liečebných postupov viedlo k zlepšeniu prežívania v priemere o 12 % ročne v období medzi 1950 až 1999 (6). Napriek tomuto úspechu dosahuje päťročná mortalita pacientov s CHSZ neúnosných 47 % (8).

Nezávislým faktorom, ktorý ovplyvňuje prežívanie pacientov s CHSZ, je podľa výsledkov veľkých epidemiologických štúdií index telesnej hmotnosti – body mass index (BMI) (9).

Body mass index a chronické srdcové zlyhávanie

Obezita a nadhmotnosť ($\text{BMI} \geq 25,0 \text{ kg/m}^2$) predstavujú rizikový faktor pre vznik CHSZ. Počas 14-ročného sledovania zdravej dospeléj populácie v rámci Framinghamskej štúdie bolo každé zvýšenie BMI o 1 kg/m^2 asociované s nárastom rizika vzniku CHSZ o 5 % u mužov a 7 % u žien (10). Nadhmotnosť a obezita zvyšujú riziko vzniku CHSZ najmä v prítomnosti metabolického syndrómu, kým riziko vzniku CHSZ u obéznych osôb bez metabolického syndrómu je porovnateľné s osobami s normálnym BMI (11).

Vplyv obezity na prognózu pacientov s už rozvinutým CHSZ je však dramaticky odlišný. Autori Horwich et al. (9) dokázali ako prví v roku 2001 neutrálny vplyv obezity na mortalitu pacientov s CHSZ. Neskôr uverejnená metaanalýza súboru 28 209 pacientov s CHSZ dokonca potvrdila redukcii mortality o 16 % u pacientov s nadhmotnosťou a až o 33 % u pacientov s obezitou v porovnaní s pacientmi s $\text{BMI} < 25,0 \text{ kg/m}^2$ (12). Tento paradoxne protektívny vplyv obezity na prežívanie pacientov s CHSZ, známy s pojmom „obesity paradox“, nezávisí od pohlavia pacienta (13), ani od prítomnosti iných kardiovaskulárnych ochorení (14) s výnimkou diabetu (15). Tieto poznatky viedli k vypusteniu redukcii hmotnosti z aktuálnych odporúčaní ESC pre liečbu CHSZ (16).

Mechanizmus, akým obezita zlepšuje prognózu pacientov s CHSZ, nie je dostatočne objasnený, úlohu však pravdepodobne zohráva viacero faktorov: väčšia energetická rezerva, ochrana pred prozápalovými stimulmi, nižšia expresia nátri-

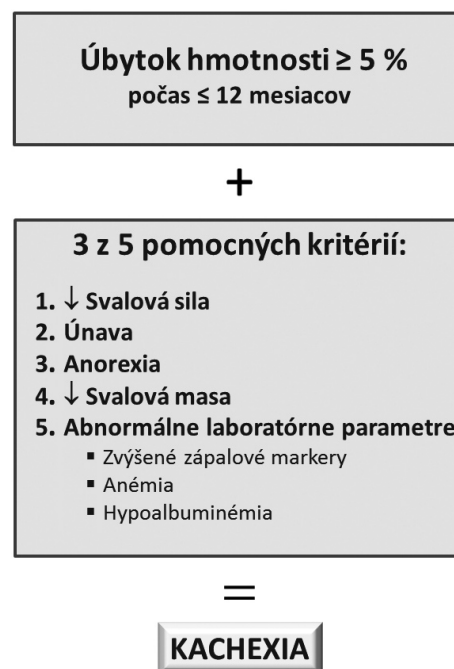
uretických peptidov, vyššia tolerancia odporúčaných dávok liekov a najmä vyššia svalová hmota a sila u obéznych pacientov (14).

Kardiálna kachexia

Niekoľko rokov pred objavením „obesity paradox“ dokázali Anker et al. (17) negatívny vplyv nedobrovoľného úbytku hmotnosti, t. j. kachexie, na prežívanie pacientov s CHSZ. Kachexia (z gréckeho kakos „zlý“ a hexis „stav“) predstavuje úbytok svalového, tukového a kostného tkaniva s negatívnym vplyvom na telesnú aktivitu, kvalitu života, ako aj prognózu: 50 % pacientov zomiera v priebehu 18 mesiacov (17, 18). Všeobecne platné klinické odporúčania pre manažment CHSZ definujú kachexiu ako komorbiditu CHSZ (16). Prevalencia kardiálnej kachexie sa odhaduje na približne 16 % (17), pričom postihnutí sú takmer výhradne pacienti v pokročilom štádiu ochorenia.

Okrem CHSZ postihuje kachexia aj pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc, renálnou insuficienciou, chronickými zápalovými ochoreniami a predovšetkým nádorovými ochoreniami (19).

Na základe konsenzu, ktorý vypracovala skupina expertov, sa diagnóza kachexie nezávisle od vyvolávajúceho chronického ochorenia zakladá na prítomnosti jedného hlavného a minimálne troch vedľajších kritérií (obrázok 1) (20). Hlavným kritériom diagnózy kachexie je nedobrovoľný



Obrázok 1 Diagnostické kritériá kachexie
Figure 1 Diagnostic criteria of cachexia

úbytok hmotnosti $\geq 5\%$ (korigovaný vzhľadom na zmenu hmotnosti v dôsledku edémov) za menej ako 12 mesiacov bez zretela na BMI (17, 20, 21). Úbytok hmotnosti sa pri kardiálnej kachexii vyvíja väčšinou pozvoľna v priebehu 6 – 12 mesiacov. Rýchlejší úbytok hmotnosti je zriedkavo spôsobený kardiálnou kachexiou, v tomto prípade je nevyhnutné vylúčiť iné primárne ochorenia (hypertyreóza, nádorové ochorenie) alebo úbytok hmotnosti v dôsledku straty edémov. Z tohto dôvodu je dôležitá dokumentácia hmotnosti pacienta bez prítomnosti edémov, keďže edémy vedú k nárastu hmotnosti nezávisle od svalovej a tukovej hmoty. Prítomnosť edémov môže na druhej strane maskovať úbytok ostatných tkanív a tak oneskoriť alebo úplne znemožniť stanovenie diagnózy kachexie.

V prípade, že presnú anamnézu hmotnosti pacienta nie je možné získať, možno kachexiu diagnostikovať, ak je BMI $< 20,0 \text{ kg/m}^2$. Použitie BMI však môže výrazne oneskoriť stanovenie diagnózy najmä u pacientov s nadhmotnosťou a obezitou.

Okrem úbytku hmotnosti sa na stanovenie diagnózy kachexie odporúča prítomnosť aspoň troch z piatich kritérií, ktoré sa spájajú s redukovaným funkčným stavom:

1. znížená svalová sila (v najnižšom tercile);
2. patologická únava;
3. znížená chuť do jedla;
4. znížený podiel svalovej hmoty určený pomocou:
 - obvodu ramena (mid-upper arm circumference) < 10 . percentil typický pre vek a pohlavie alebo $< 24 \text{ cm}$ u dospelého muža, $< 20 \text{ cm}$ u dospelých žien;
 - indexu kostrového svalstva horných a dolných končatín (appendicular skeletal muscle index) meraného röntgenovou absorpciometriou (dual-energy x-ray absorptiometry – DXA) $< 7,25 \text{ kg/m}^2$ u mužov a $< 5,45 \text{ kg/m}^2$ u žien;
 - indexu svalstva trupu (lumbar skeletal muscle index) meraného počítačovou tomografiou (CT) $< 52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ u mužov; $< 38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ u žien (cm^2 svalu prepočítané na m^2 povrchu tela);
5. biochemické vyšetrenie séra s uvedenými výsledkami:
 - zvýšená hladina zápalových parametrov (CRP $> 5,0 \text{ mg/l}$ alebo IL-6 $> 4,0 \text{ pg/ml}$) alebo;
 - anémia (hemoglobín $< 12 \text{ g/dl}$) alebo;
 - hypoalbuminémia (albumín v sére $< 3,2 \text{ g/dl}$).

V rámci diferenciálnej diagnózy je dôležité odlíšiť kachexiu od malnutrície, malabsorpcie, úbytku svalovej hmoty spojeného s pokročilým vekom, primárnej depresie a hypertyreózy.

Patofyziológia kachexie

Kachexia je komplexný metabolický syndróm charakterizovaný katabolicko-anabolickou nerovnováhou, ktorá vedie k degradácii tkanív. Výskum kachexie zaznamenal

v ostatných rokoch značný pokrok v identifikácii príslušných extracelulárnych faktorov a intracelulárnych signálnych kaskád. Väčšia časť poznatkov pochádza zo štúdií skúmajúcich nádorovú kachexiu, čo je podmienené predovšetkým lepšou dostupnosťou a jednoduchosťou jej experimentálnych modelov. Kým intracelulárne signálne kaskády nádorovej a kardiálnej kachexie vykazujú vysokú uniformnosť, ich extracelulárne mechanizmy sa čiastočne odlišujú. Pri kardiálnej kachexii tak pravdepodobne zohráva dôležitú úlohu pravostranné srdcové zlyhávanie a črevná dysfunkcia, kým pri nádorových ochoreniach je degradácia tkanív čiastočne sprostredkovaná priamo tumor-špecifickými faktormi.

Intracelulárne mechanizmy degradácie svalového a tukového tkaniva

Intracelulárne signálne kaskády aktivované v procese kachexie vedú buď k stimulácii katabolických, alebo k inhibícii anabolických procesov (**obrázok 2**).

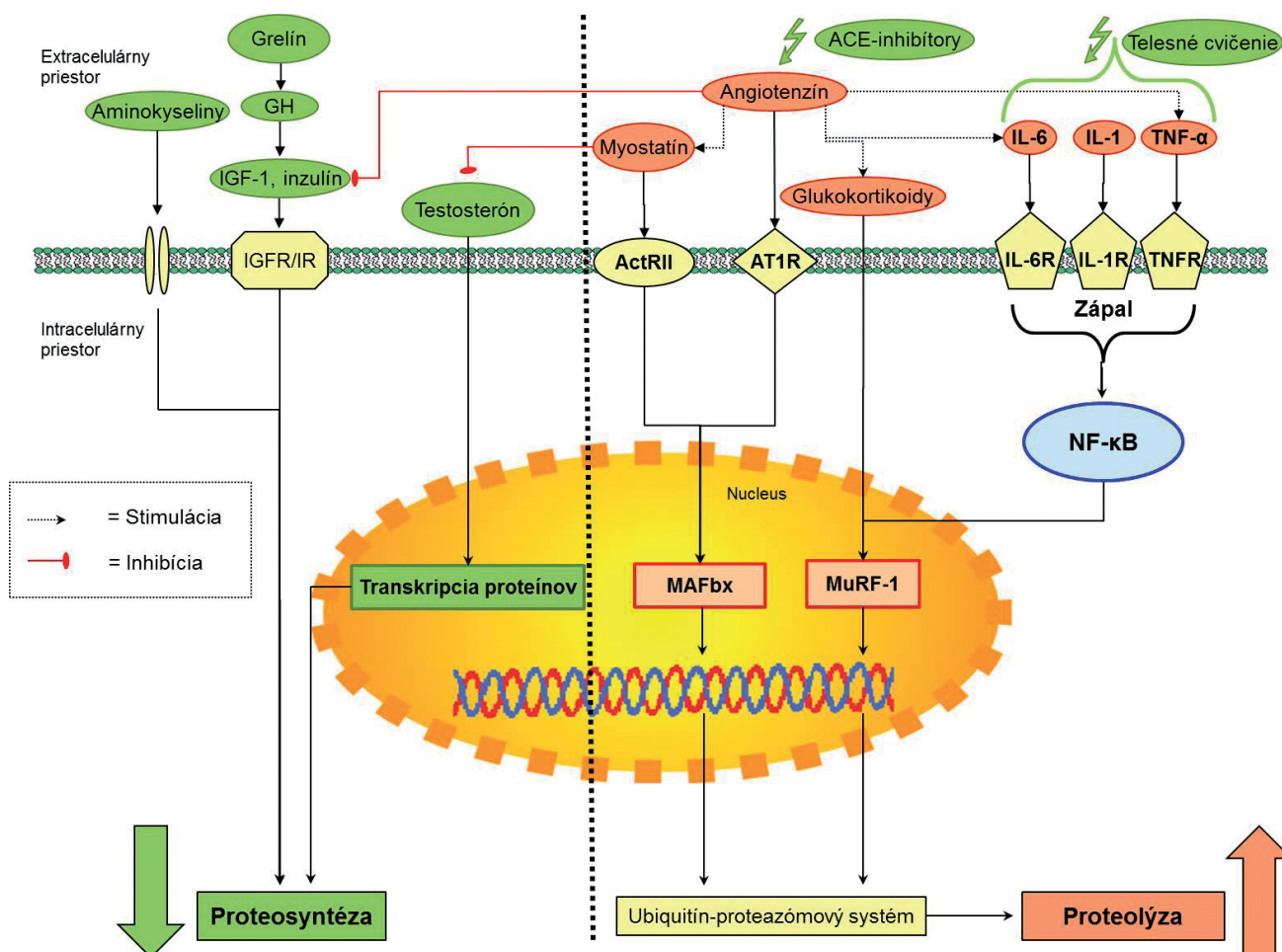
Hlavnú úlohu pri degradácii svalového tkaniva majú prozápalové cytokíny, ktoré prostredníctvom špecifických receptorov na povrchu svalového vlákna aktivujú signálnu kaskádu, ktorá vedie k nadmernej expresii nukleárneho faktora-kappaB (NF- κ B) (19). NF- κ B stimuluje transkripciu svalovo-špecifických E3 ubiquitínových ligáz (predovšetkým muscle atrophy F box [MAFbx] a muscle RING finger 1 [MuRF1]). Úlohou týchto ligáz je označenie proteínov určených na degradáciu. Takto označené proteíny sú následne rozložené prostredníctvom ubiquitín-proteazómového systému. Okrem proteolýzy prispieva k úbytku svalovej hmoty aj zníženie proteosyntézy.

Mechanizmy vedúce k úbytku tukového tkaniva sú menej známe. Všeobecne je celková tuková hmota závislá jednak od rýchlosti syntézy triacylglycerolov z cirkulujúcich lipoproteínov, ale aj od rýchlosti ich hydrolýzy pomocou hormón-senzitívnej lipázy (HSL). Výsledky štúdie u pacientov s nádorovým ochorením ukázali dvojnásobné zvýšenie exprese HSL (22), čo naznačuje úbytok tukovej hmoty v dôsledku nadmerného odbúravania tukov. Za zvýšenú aktivitu HSL sú pravdepodobne zodpovedné adrenalin a nátriuretický peptid typu B (23).

Extracelulárne faktory aktivujúce degradáciu tkanív

Na modulácii intracelulárnych kaskád sa v procese kardiálnej kachexie zúčastňujú viaceré mechanizmy (**obrázok 3**), z ktorých najlepšie preskúmané sú:

1. Chronická aktivácia prozápalových cytokínov. CHSZ je najmä v pokročilom štádiu sprevádzané systémovou zápalovou odpoveďou (24). Prozápalové cytokíny vedú k proteolýze (25) a modulujú centrum hladu v hypotalame znižujú chuť do jedla (26).
2. Aktivácia sympatického a renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS), ktoré predstavujú klasický



Obrázok 2 Molekulárne mechanizmy degradácie svalového tkaniva (modifikované podľa 48)

Figure 2 Molecular mechanisms of muscle wasting (modified by 48)

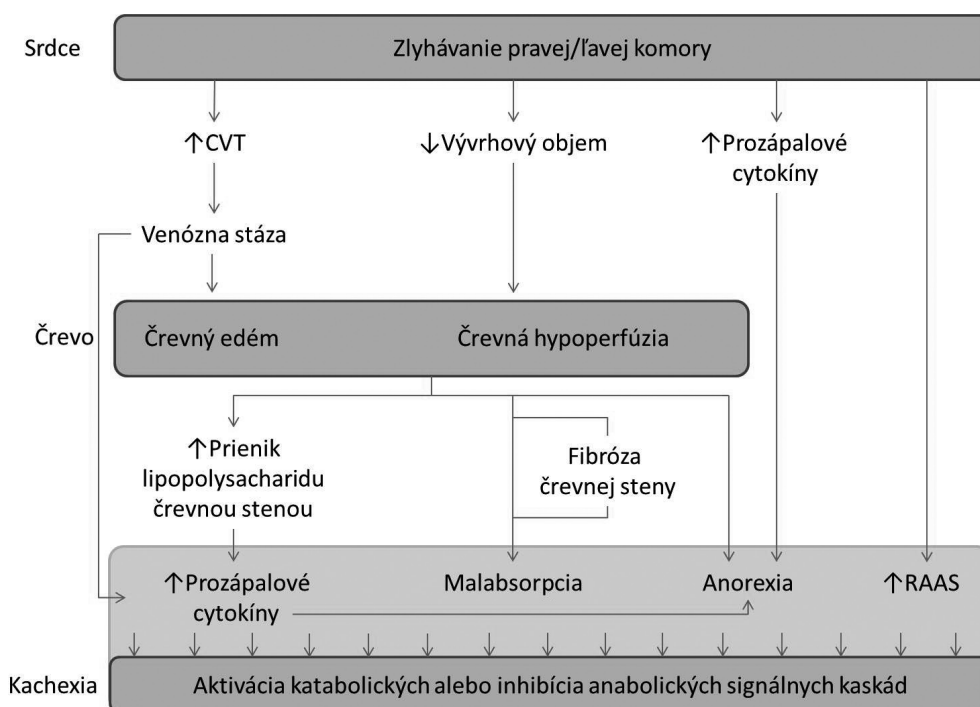
Anabolická signálna cesta (vľavo) zahŕňa stimuláciu rastového hormónu (GH) pomocou grelinu. GH stimuluje sekréciu inzulínu podobného rastového faktora 1 (IGF-1), ktorý vedie k syntéze svalových proteínov. Katabolická signálna cesta (vpravo) zahŕňa ubiquitín-proteazomový systém (UPS), ktorého aktivitu riadia svalovo špecifické E3 ubiquitínové ligázy muscle atrophy F box (MAFbx) a muscle RING finger 1 (MuRF1). Transkripcia E3 ubiquitínových ligáz je stimulovaná nadviazaním prozápalových cytokínov – TNF alfa a interleukínov 1 a 6, angiotenzínu, glukokortikoidov a myostatínu na príslušné receptory. (The anabolic signaling pathway (on the left) comprises the effect of growth hormone (GH), which is released by the action of ghrelin. GH stimulates secretion of insulin-like growth factor 1 (IGF-1), which triggers the synthesis of muscle proteins. The catabolic pathways (on the right) lead to the activation of the ubiquitin-proteasome system (UPS), which breaks down proteins marked by muscle-specific E3 ubiquitin ligases called muscle Atrophy F-box (MAFbx) and Muscle RING-Finger Protein-1 (MuRF-1). Transcription of this muscle-specific ubiquitin ligases is activated by the pro-inflammatory cytokines, angiotensin, glucocorticoids, and myostatin).

kompenzačný mechanizmus pri CHSZ, vedú pri dlhodobej aktivácii k nežiaducej stimulácii proteolýzy jednak priamo, ako aj prostredníctvom prozápalových cytokínov (27). Angiotenzín II navyše znižuje hladiny inzulínu podobného rastového faktora I (IGF I), čím pôsobí súčasne antianabolicky (28).

3. Anorexia. Centrum hladu v hypotalame vykazuje v priebehu kachexie napriek energetickému deficitu periférie zvýšenú aktivitu antiorexigénnych neurónov (29). Príčinou je pravdepodobne zvýšená koncentrácia antiorexigénnych trasmitterov akými sú leptín a cytokí-

ny a znížená koncentrácia proorexigénneho hormónu grelin (30).

4. Malabsorpcia a črevná dysfunkcia. Absorpcia živín z gastrointestinálneho traktu je u mnohých pacientov s CHSZ znížená, čo vedie k nedostatočnej aktivácii anabolických signálnych kaskád v dôsledku nedostatku energetického substrátu. Vyšetrenie črevnej absorpcie sacharidov v skupine 20 pacientov s CHSZ ukázalo, že aktívny, ako aj pasívny transport sacharidov sprostredkovaný prenášačom je v porovnaní so zdravými jedincami znížený (31). K podobným výsledkom dospeli dve štúdie



Obrázok 3 Význam črevnej dysfunkcie v patofyziológii kardiálnej kachexie

Figure 3 Involvement of intestinal congestion in the pathophysiology of cardiac cachexia

Črevná dysfunkcia u pacientov so srdcovým zlyhávaním vzniká následkom edému, ako aj hypoperfúzie črevnej steny. Oba mechanizmy môžu vyvolať nadmerný prienik črevných baktérií do krvného obehu, malabsorpciu a stratu chuti do jedla. Dôsledky črevnej dysfunkcie, spoločne s dlhodobou aktiváciou renín-angiotenzín-aldosterónového systému, aktivujú signálne dráhy vedúce ku kachexii. (Intestinal dysfunction in heart failure comprises intestinal congestion on one hand and hypoperfusion on the other hand. Both may trigger increased translocation of bacterial lipopolysaccharide (LPS), malabsorption of nutrients, and loss of appetite. All these factors, along with long-term activation of renin-angiotensin-aldosterone-system (RAAS), lead to cachexia).

analyzujúce absorpciu tukov: fekálne straty tukov boli v oboch štúdiách proporcionálne k štádiu CHSZ a najvyššie u kachektických pacientov, u ktorých dosahovali v priemere až 24 % denného príjmu v porovnaní so 6 % u zdravých jedincov (32, 33). Na rozdiel od sacharidov a tukov je prítomnosť malabsorpcie proteínov v súčasnosti sporná (32, 34).

Príčinou malabsorpcie pri CHSZ je pravdepodobne hypoperfúzia, ako aj pasívna venózna stáza a fibróza črevnej steny. Systolický krvný prietok v mezenterálnych artériách bol v nedávno uverejnenej štúdii na skupine 65 pacientov s CHSZ v porovnaní so zdravými jedincami znížený (35). Okrem hypoperfúzie sa na malabsorpcii pravdepodobne podieľa aj edém črevnej steny. Ultrazvukové vyšetrenie terminálneho ilea a hrubého čreva u pacientov s CHSZ ukázali zhrubnutie črevnej steny v porovnaní so zdravými jedincami (36). Hrúbka črevnej steny, ako aj mezenterálny krvný prietok sa medzi jednotlivými pacientmi s CHSZ odlišujú v závislosti od prítomnosti kachexie: pacienti s kardiálnou kachexiou vykazujú väčšiu hrúbku črevnej steny a ťažšiu hypoperfúziu v porovnaní s pacientmi bez kachexie (37). Analýza biopsií tenkého čreva odobratých u 45 pacientov s CHSZ ukázala navyše zvýšený

obsah kolagénu a väčšiu vzdialenosť medzi kapilármi a bazálnou membránou epitelu tenkého čreva (32), čo naznačuje, že úlohu pri vzniku malabsorpcie zohrávajú nielen funkčné zmeny arteriálneho a venózneho ramena mezenterálnej cirkulácie, ale aj organické zmeny v podobe črevnej fibrózy.

Okrem malabsorpcie môže črevná dysfunkcia viesť ku vzniku kachexie aj v dôsledku aktivácie imunitného systému prostredníctvom nadmerného prieniku baktérií črevnou stenou. Túto tzv. gut hypothesis podporujú výsledky viacerých štúdií, ktoré dokazujú zvýšenú koncentráciu lipopolysacharidu v periférnej cirkulácii pacientov s dekompenzovaným CHSZ (31, 38), zvýšenú koncentráciu lipopolysacharid-špecifického, solubilného CD4 receptora (39) a zvýšenú produkciu prozápalových cytokínov v rámci extrakorporálnej stimulácie krvi pacientov s CHSZ pomocou lipopolysacharidu (40).

Typickým znakom kachexie je, že všetky uvedené faktory sa pri aktivácii spoločných intracelulárnych kaskád dopĺňajú a čiastočne až potencujú. Svedčí o tom aj doposiaľ neuspokojivý úspech intervenčných štúdií, v rámci ktorých modulácia jedného extracelulárneho faktora nevedla k zlepšeniu prognózy pacientov.

Pravostranné srdcové zlyhávanie a kachexia

Všetky uvedené extracelulárne mechanizmy kachexie nachádzajú „spoločného menovateľa“ v pravostrannom srdcovom zlyhávaní a jeho hemodynamických následkoch (obrázok 3). Pravostranné srdcové zlyhávanie je prítomné u 31 % až 64 % pacientov so zlyhávaním ľavej komory a je prediktorom kachexie, ako aj skráteného prežívania nezávisle od funkcie ľavej komory (41 – 44). U pacientov s kardiálnou kachexiou dosahuje prevalencia systolickej dysfunkcie pravej komory až 80 % (41). Dysfunkcia pravej komory pritom môže a nemusí byť spojená so zvýšeným centrálnym venóznym tlakom (CVT). Práve zvýšený CVT je typickým nálezom u pacientov s kachexiou (37). Pravostranné srdcové zlyhávanie a najmä sekundárna venózna stáza sa tak zdajú byť kľúčovým ohniskom v patofyziológii kardiálnej kachexie. Venózna stáza vedie k vzniku črevného edému a s ním spojenej nadmernej produkcii prozápalových cytokínov, malabsorpcii a anorexii (obrázok 3). Okrem črevnej dysfunkcie spôsobuje venózna stáza expresiu prozápalových cytokínov priamo v endotele cievnej steny (45).

Kľúčovú úlohu pravostranného srdcového zlyhávaní pri vzniku kachexie naznačuje aj jej zvýšená prevalencia u pacientov s izolovanou záťažou pravého srdca v dôsledku defektu predsieňového septa (46) alebo primárnej pľúcnej hypertenzie (47).

Liečba kachexie

Špecifická liečba kardiálnej kachexie sa v súčasnosti nachádza vo fáze výskumu a poznatky sa zakladajú na dôkazoch z malých štúdií. Základom liečby kachexie ostáva optimálna všeobecná liečba CHSZ. Spomedzi odporúčaných liekov majú vzhľadom na prevenciu vzniku kachexie popredné miesto beta-blokátory a ACE inhibítory, ktoré dokázateľne znižujú riziko vzniku kachexie. Výskum špecifickej liečby kachexie sa sústreďuje predovšetkým na substancie účinkujúce na rôznych miestach signálových kaskád proteolýzy a proteosyntézy (48):

a) Medikamentózna liečba

- látky stimulujúce apetít (megestrol acetát, medroxyprogesterón acetát, kanabinoidy);
- protizápalové látky (protilátky proti TNF α /IL6, COX-2 inhibítory, imunomodulanciá);
- anaboliká (analogy steroidov, nesteroidálne selektívne modulátory androgénových receptorov – SARMS, analogy grelinu, substancia MT-102, antagonistu aktínového receptora 2. typu – ActRIIB).

b) Nemedikamentózna liečba

- telesné cvičenie;
- nutričné stratégie.

Pre nutričnú liečbu sa zdá byť prínosná doplnková vysokokalorická výživa (600 kcal/deň) prostredníctvom komerčne dostupných výživových nápojov, podávanie doplnkových

preparátov obsahujúcich esenciálne aminokyseliny (8 g/deň), ako aj podávanie n-3-nenasýtených mastných kyselín (8 g/deň) (48). Vymenované liečebné modalities zlepšili v klinických štúdiách hmotnosť, svalovú hmotu, alebo funkčnú kapacitu pacientov. Štúdie, ktoré by ukázali zníženie mortality pacientov s rozvinutou kardiálnou kachexiou, zatiaľ chýbajú. Liečba kachexie má tak v súčasnosti u väčšiny pacientov paliatívny charakter.

Záver

Rozvinutá kardiálna kachexia predstavuje *signum mali ominis* pokročilého srdcového zlyhávaní. Skorými varovnými signálmi sú pravostranné srdcové zlyhávanie so zvýšeným CVT a strata chuti do jedla. Pravidelná dokumentácia hmotnosti pacienta zohľadňujúca zmeny v dôsledku edémov umožňuje včasnú diagnostiku kachexie. Základom liečby kachexie je optimalizácia liečby CHSZ v zmysle všeobecne platných odporúčaní. Nutričná podpora a telesné cvičenie môžu stabilizovať úbytok hmotnosti.

Literatúra

1. Braunwald E. Heart failure. JACC Heart Fail 2013;1(1):1-20.
2. McMurray JJV, Stewart S. The burden of heart failure. Eur Heart J Suppl 2002;4(Suppl D):D50-58.
3. Pernický M, Murín J. Pacienti v Ústavnej pohotovostnej službe na Internej klinike. Cardiology Lett 2010;19(4):201-205.
4. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. Eur J Heart Fail 2002;4(4):531-539.
5. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, et al. Forecasting the Future of Cardiovascular Disease in the United States A Policy Statement From the American Heart Association. Circulation 2011;123(8):933-944.
6. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KKL, et al. Long-Term Trends in the Incidence of and Survival with Heart Failure. N Engl J Med 2002;347(18):1397-1402.
7. De Giuli F, Khaw K-T, Cowie MR, Sutton GC, Ferrari R, Poole-Wilson PA. Incidence and outcome of persons with a clinical diagnosis of heart failure in a general practice population of 696,884 in the United Kingdom. Eur J Heart Fail 2005;7(3):295-302.
8. Hobbs FDR, Roalson AK, Davis RC, Davies MK, Hare R, Midlands Research Practices Consortium (MidReC). Prognosis of all-cause heart failure and borderline left ventricular systolic dysfunction: 5 year mortality follow-up of the Echocardiographic Heart of England Screening Study (ECHOES). Eur Heart J 2007;28(9):1128-1134.
9. 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):789-795.

10. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PWF, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the Risk of Heart Failure. *N Engl J Med* 2002;347(5):305-313.
11. Voulgari C, Tentolouris N, Dilaveris P, Tousoulis D, Katsilambros N, Stefanadis C. Increased Heart Failure Risk in Normal-Weight People With Metabolic Syndrome Compared With Metabolically Healthy Obese Individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011 20;58(13):1343-1350.
12. 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.
13. Clark AL, Chyu J, Horwich TB. The obesity paradox in men versus women with systolic heart failure. *Am J Cardiol* 2012;110(1):77-82.
14. Lavie CJ, Alpert MA, Arena R, Mehra MR, Milani RV, Ventura HO. Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure. *JACC Heart Fail* 2013;1(2):93-102.
15. Adamopoulos C, Meyer P, Desai RV, Karatzidou K, Ovalle F, White M, et al. Absence of obesity paradox in patients with chronic heart failure and diabetes mellitus: a propensity-matched study. *Eur J Heart Fail* 2011;13(2):200-206.
16. Authors/Task Force Members, McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur J Heart Fail* 2012;14(8):803-869.
17. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997;349(9058):1050-1053.
18. Wallengren O, Lundholm K, Bosaeus I. Diagnostic criteria of cancer cachexia: relation to quality of life, exercise capacity and survival in unselected palliative care patients. *Support Care Cancer* 2013; 21(6):1569-1577.
19. Argilés JM, Busquets S, Stemmler B, López-Soriano FJ. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. *Nat Rev Cancer* 2014;14(11):754-762.
20. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2008;27(6):793-799.
21. Anker SD, Negassa A, Coats AJS, Afzal R, Poole-Wilson PA, Cohn JN, et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet* 2003;361(9363):1077-1083.
22. 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(3):236-242.
23. Polak J, Kotrc M, Wedellova Z, Jabor A, Malek I, Kautzner J, et al. Lipolytic Effects of B-Type Natriuretic Peptide1-32 in Adipose Tissue of Heart Failure Patients Compared With Healthy Controls. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(11):1119-1125.
24. 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(4):236-241.
25. Agnoletti L, Currello S, Bachetti T, Malacarne F, Gaia G, Comini L, et al. Serum From Patients With Severe Heart Failure Down-regulates eNOS and Is Proapoptotic : Role of Tumor Necrosis Factor- α . *Circulation* 1999;100(19):1983-1991.
26. Braun TP, Marks DL. Pathophysiology and treatment of inflammatory anorexia in chronic disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010;1(2):135-145.
27. Yoshida T, Tabony AM, Galvez S, Mitch WE, Higashi Y, Sukhanov S, et al. Molecular mechanisms and signaling pathways of angiotensin II-induced muscle wasting: potential therapeutic targets for cardiac cachexia. *Int J Biochem Cell Biol* 2013;45(10):2322-2332.
28. Brink M, Wellen J, Delafontaine P. Angiotensin II causes weight loss and decreases circulating insulin-like growth factor I in rats through a pressor-independent mechanism. *J Clin Invest* 1996;97(11):2509-2516.
29. Laviano A, Meguid MM, Inui A, Muscaritoli M, Rossi-Fanelli F. Therapy Insight: cancer anorexia-cachexia syndrome-when all you can eat is yourself. *Nat Clin Pract Oncol* 2005;2(3):158-165.
30. Suzuki H, Asakawa A, Amitani H, Nakamura N, Inui A. Cancer cachexia—pathophysiology and management. *J Gastroenterol* 2013;48(5):574-594.
31. Sandek A, Bjarnason I, Volk H-D, Crane R, Meddings JB, Niebauer J, et al. Studies on bacterial endotoxin and intestinal absorption function in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2012;157(1):80-85.
32. 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):240-245.
33. King D, Smith ML, Chapman TJ, Stockdale HR, Lye M. Fat Malabsorption in Elderly Patients with Cardiac Cachexia. *Age Ageing* 1996;25(2):144-149.
34. King D, Smith ML, Lye M. Gastro-intestinal protein loss in elderly patients with cardiac cachexia. *Age Ageing* 1996;25(3):221-223.
35. Sandek A, Swidsinski A, Schroedl W, Watson A, Valentova M, Herrmann R, et al. Intestinal Blood Flow in Patients With Chronic Heart Failure: A Link With Bacterial Growth, Gastrointestinal Symptoms, and Cachexia. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(11):1092-1102.
36. Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, Buhner S, Weber-Eibel J, von Haehling S, et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(16):1561-1569.
37. Valentova M, von Haehling S, Doehner W, Ebner N, Bekfani T, Elsner S, et al. Intestinal congestion and right ventricular dysfunction – a link with appetite loss, inflammation and cachexia in chronic heart failure. Under review.
38. Niebauer J, Volk HD, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M, et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet* 1999;353(9167):1838-1842.
39. 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(10):1426-1430.
40. Genth-Zotz S, von Haehling S, Bolger AP, Kalra PR, Wensel R, Coats AJS, et al. Pathophysiologic quantities of

- endotoxin-induced tumor necrosis factor- α release in whole blood from patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2002;90(11):1226-1230.
41. Valentova M, von Haehling S, Krause C, Ebner N, Steinbeck L, Cramer L, et al. Cardiac cachexia is associated with right ventricular failure and liver dysfunction. *Int J Cardiol* 2013;169(3):219-224.
42. Melenovsky V, Kotrc M, Borlaug BA, Marek T, Kovar J, Malek I, et al. Relationships Between Right Ventricular Function, Body Composition, and Prognosis in Advanced Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(18):1660-1670.
43. Meyer P, Filippatos GS, Ahmed MI, Iskandrian AE, Bittner V, Perry GJ, et al. Effects of right ventricular ejection fraction on outcomes in chronic systolic heart failure. *Circulation* 2010;121(2):252-258.
44. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(1):183-188.
45. Colombo PC, Onat D, Harxhi A, Demmer RT, Hayashi Y, Jelic S, et al. Peripheral venous congestion causes inflammation, neurohormonal, and endothelial cell activation. *Eur Heart J* 2014;35(7):448-454.
46. Giannakopoulos G, Roffi M, Frangos C, Noble S. Symptom improvement and cachexia reversal in an 84-year-old woman after percutaneous closure of atrial septal defect. *J Am Geriatr Soc* 2015;63(2):416-418.
47. Roux CW le, Ghatei MA, Gibbs JSR, Bloom SR. The putative satiety hormone PYY is raised in cardiac cachexia associated with primary pulmonary hypertension. *Heart* 2005;91(2):241-242.
48. Ebner N, Elsner S, Springer J, von Haehling S. Molecular mechanisms and treatment targets of muscle wasting and cachexia in heart failure: an overview. *Curr Opin Support Palliat Care* 2014;8(1):15-24.