

ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Η επίδραση της άσκησης στην καχεξία σε ασθενείς με
καρκίνο πνεύμονα και χρόνια αποφρακτική
πνευμονοπάθεια**

ΣΠΟΥΔΑΣΤΡΙΕΣ: ΚΑΣΤΕΛΛΑΚΗ ANNA

ΚΩΣΤΟΠΟΥΛΟΥ ΝΙΚΗ

ΕΠΟΠΤΕΥΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΣΤΑΘΟΠΟΥΛΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

Αίγιο, 2013

The effect of exercise on cachexia in patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease

ΠΡΟΛΟΓΟΣ - ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η εργασία αυτή εκπονήθηκε στο Τμήμα Φυσικοθεραπείας του Τεχνολογικού Εκπαιδευτικού Ιδρύματος Δυτικής Ελλάδας που εδρεύει στο Αίγιο. Στο πλαίσιο της εργασίας αυτής διερευνήθηκε η επίδραση της άσκησης στην καχεξία σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

Είναι γνωστό σήμερα ότι η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (Χ.Α.Π.) και ο καρκίνος του πνεύμονα είναι δύο σοβαρές παθήσεις που έχουν ιδιαίτερα αυξημένη συχνότητα εμφάνισης στην Ελλάδα αλλά και παγκοσμίως. Όσοι πάσχουν από αυτές τις παθήσεις, στην πορεία της εξέλιξης τους καταβάλλονται από καχεξία, λόγω των αυξημένων μεταβολικών απαιτήσεων, που οφείλονται σε κάποιους μεσολαβητές του όγκου και της Χ.Α.Π., που μειώνουν σημαντικά τη μυϊκή μάζα και το λιπώδη ιστό, με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση της ποιότητας ζωής και της επιβίωσης των ασθενών.

Με σκοπό την αντιμετώπιση του συνδρόμου της καχεξίας, που αποτελεί κοινό στοιχείο και για τις δύο αυτές καταστάσεις έχει επιστρατευθεί τις τελευταίες δεκαετίες και ο τομέας της φυσικοθεραπείας. Στο πλαίσιο αυτό έχουν εκπονηθεί διάφορα προγράμματα αποκατάστασης, που περιλαμβάνουν αναπνευστική φυσικοθεραπεία, κινησιοθεραπεία, ασκήσεις αντοχής και μυϊκής ενδυνάμωσης, καθώς και νευρομυϊκή ηλεκτρική διέγερση (Neuromuscular Electrical Stimulation). Σήμερα εκτιμάται ότι τα προγράμματα αυτά έχουν συμβάλει σε ένα βαθμό στην αντιμετώπιση της καχεξίας, αυξάνοντας την ποιότητα ζωής και την επιβίωση του ασθενούς.

Με σκοπό την ανάδειξη των ευρημάτων της διεθνούς βιβλιογραφίας που αναφέρονται στην επίδραση της άσκησης σε ασθενείς με χρόνιες παθήσεις που οδηγούν σε καχεξία και στο κατά πόσο αυτή έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην ποιότητα της ζωής τους αναλάβαμε αυτή την εργασία.

Ολοκληρώνοντας αυτόν τον πρόλογο, θα ήταν παράλειψη μας αν δεν ευχαριστούσαμε τις οικογένειες μας που ήταν κοντά μας και τον επιβλέποντα καθηγητή μας κ. Σταθόπουλο Ιωάννη για τη βοήθεια του κατά τη διάρκεια εκτέλεσης της πτυχιακής μας εργασίας.

Οι συγγράψασες την πτυχιακή εργασία

Άννα Α. Καστελλάκη

Νίκη Γ. Κωστοπούλου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η καχεξία αποτελεί κοινή αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς που πάσχουν από Χ.Α.Π. και καρκίνο του πνεύμονα.

Χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη απώλεια μάζας και λιπώδους ιστού. Αυτό οφείλεται στη μη φυσιολογική φλεγμονώδη απόκριση, το οξειδωτικό στρες, την αυξημένη ενεργειακή δαπάνης ηρεμίας και την ενεργοποίηση του πρωτεολυτικού μονοπατιού ουβικουΐνης - πρωτεασώματος.

Διάφορες μελέτες και η κλινική παρατήρηση έχουν αναδείξει την ανεπάρκεια των διατροφικών συμπληρωμάτων στην αντιμετώπιση του φαινομένου. Παρομοίως, η χρήση φαρμακευτικών παραγόντων φαίνεται να έχει αντικρουόμενα και μερικές φορές απογοητευτικά αποτελέσματα, αλλά νεότερες προσεγγίσεις δίνουν υπόσχεση για το μέλλον.

Μία από αυτές είναι η χρήση της άσκησης σε ασθενείς που πάσχουν από καχεξία. Η άσκηση, μέσω της αντιφλεγμονώδους αλλά και της αναβολικής της δράσης όσον αφορά τις πρωτεΐνες, φαίνεται ότι έχει θετική επίδραση στην εξέλιξη της νόσου και μπορεί να ανακουφίσει από τα συμπτώματα.

Η φυσικοθεραπεία καλείται να βοηθήσει στην αντιμετώπιση του συνδρόμου καχεξίας. Η εκμάθηση διαφραγματικής και θωρακικής αναπνοής, οι αναπνευστικές ασκήσεις για τη διεύρυνση των πνευμόνων και την εκγύμναση των αναπνευστικών μυών, οι ασκήσεις αντίστασης και αντοχής και τέλος η νευρομυϊκή ηλεκτρική διέγερση εντάσσονται στο πλαίσιο του προγράμματος φυσικοθεραπείας και έπειτα από διερεύνηση εκτιμάται ότι βοηθούν στην πρόληψη, επιβραδύνουν την εξέλιξη της καχεξίας και βελτιώνουν την ποιότητας της ζωής του ασθενή.

Λέξεις κλειδιά: καχεξία, καρκίνος πνεύμονα, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, φυσιοθεραπευτική αντιμετώπιση

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ - ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	ii
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	iii
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ.....	iv
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	vi
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
2. ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ.....	2
2.1 ΧΑΠ.....	2
2.1.1 Ορισμός.....	2
2.1.2 Επιδημιολογικά Στοιχεία.....	2
2.2 Καρκίνος Πνεύμονα.....	3
2.2.1 Ορισμός.....	3
2.2.2 Επιδημιολογικά Στοιχεία.....	4
2.3 Καχεξία.....	5
2.3.1 Ορισμός.....	5
2.3.2 Επιδημιολογικά Στοιχεία.....	7
2.3.3 Βιολογικοί Μηχανισμοί.....	7
2.3.4 Πρόγνωση.....	14
3. Αντιμετώπιση Καχεξίας.....	15
3.1 Εισαγωγή.....	15
3.2 Διατροφή.....	15
3.3 Φάρμακα.....	16
4. Φυσικοθεραπευτική Προσέγγιση στη Καχεξία.....	25

4.1 Εισαγωγή.....	25
4.2 Αναπνευστική Φυσικοθεραπεία	25
4.3 Κινησιοθεραπεία	35
4.4 Ασκήσεις Αντοχής - Αντίστασης.....	38
4.5 Νευρομυϊκή Ηλεκτρική Διέγερση - (NMES).....	40
5. Ερευνητική Τεκμηρίωση για την Αποτελεσματικότητα της Άσκησης σε Καχεξία.....	41
6. Συμπεράσματα	49
7. Βιβλιογραφία.....	51
8. Αρθρογραφία.....	52

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

AGRP	Πρωτεΐνη Σχετιζόμενη με τον Επίμυ Agouti
AIDS	Σύνδρομο Επίκτητης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας
BCCAs	Αμινοξέα Διακλαδισμένης Αλυσίδας
DHA	Δοκοσαεξανοϊκό Οξύ
EPCR	European Palliative Care Research Collaborative
GOLD	Global Initiative on Obstructive Lung Disease
GPx	Υπεροξειδάση της Γλουταθειόνης
IFN-γ	Ιντερφερόνη γ
IGF-1	Αυξητικός Παράγοντας Ινσουλίνης - 1
IL-1	Ιντερλευκίνη 1
IL-6	Ιντερλευκίνη 6
IL-10	Ιντερλευκίνη 10
IL-15	Ιντερλευκίνη 15
LPL	Λιποπρωτεϊνική Λιπάση
MC4	Ανταγωνιστές Μελανοκορτίνης
MyoD	Πρωτεΐνη Καθορισμού Μυοβλαστών
NF-kB	Πυρηνικός Παράγοντας kB
NMES	Νευρομυϊκή Ηλεκτρική Διέγερση
NSAIDs	Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα
ROS	Δραστικές Μορφές Οξυγόνου
SOD	Δισμουτάση του Υπεροξειδίου
TNF-a	Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων α

ΕΡΑ	Εικοσιπεντανοϊκό Οξύ
Π.Ο.Υ.	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
Φ/θ	Φυσικοθεραπευτής/Φυσικοθεραπεία
Χ.Α.Π.	Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καχεξία είναι ένα δευτερογενές σύνδρομο, το οποίο εμφανίζεται συχνά σε ένα μεγάλο αριθμό ατόμων, οι οποίοι πάσχουν από χρόνιες παθήσεις όπως η Χ.Α.Π. και ο καρκίνος του πνεύμονα και βρίσκονται στο τελικό τους στάδιο.

Αυτό το σύνδρομο προκαλείται μέσω ενός περίπλοκου μηχανισμού ο οποίος σχετίζεται με την πάθηση της Χ.Α.Π. και του καρκίνου του πνεύμονα. Σαν επακόλουθο, μειώνεται η όρεξη του ασθενή για πρόσληψη τροφής, η ενεργειακή δαπάνη αυξάνεται, αυξάνεται το οξειδωτικό stress και τέλος προκαλείται συστηματική φλεγμονή όπου αποτελεί και το σημαντικότερο επιβαρυντικό παράγοντα που χαρακτηρίζει την καχεξία, επειδή μέσω αυτής αυξάνονται οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (TNF-α, ιντερλευκίνη 1, ιντερλευκίνη 6 και ιντερφερόνη-γ) που είναι υπεύθυνες για τον καταβολισμό των πρωτεϊνών και των λιπιδίων.

Αυτές οι αλλαγές έχουν σαν αποτέλεσμα την μείωση της μυϊκής και της λιπώδους μάζας καταλήγοντας λόγω μυϊκής αδυναμίας οι ασθενείς να έχουν μειωμένη ποιότητα και περιορισμένο χρόνο ζωής.

Έχουν γίνει πολλές ιατρικές παρεμβάσεις για την καταπολέμηση της απώλειας βάρους. Με τη χρήση της φαρμακοθεραπείας υπάρχει μια βελτίωση στα συμπτώματα, ωστόσο όμως δε δίνει τα επιθυμητά αποτελέσματα. Επίσης τα διατροφικά συμπληρώματα μπορεί να έχουν μια μικρή μείωση της απώλειας μυϊκής μάζας αλλά από μόνα τους έχουν φτωχά αποτελέσματα. Έρευνες έχουν δείξει ότι ένας συνδυασμός φαρμάκων με διατροφικά συμπληρώματα και εκτέλεση άσκησης θα αντιστρέψει σημαντικά την μυϊκή απώλεια.

Έχει αποδειχθεί ότι η άσκηση έχει σπουδαία οφέλη σε αυτά τα άτομα. Ανάμεσα στις ασκήσεις αντίστασης και αντοχής το ενδιαφέρον μας επικεντρώνεται στην άσκηση αντίστασης διότι είναι πιο αποτελεσματική στην αύξηση της μυϊκής μάζας. Η άσκηση έχει αντιφλεγμονώδη δράση που επιφέρει μείωση των κυτοκινών, επίσης έχει και αναβολική δράση επί των πρωτεϊνών με αποτέλεσμα τη διατήρηση και την αύξηση της μυϊκής μάζας. Μέσω αυτών των δράσεων τα συμπτώματα της καχεξίας αρχίζουν και υποχωρούν βελτιώνοντας την λειτουργικότητα και την επιβίωση των ασθενών.

Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η συνοπτική παρουσίαση της Χ.Α.Π. και του καρκίνου του πνεύμονα που είναι γνωστό πως συσχετίζονται με την καχεξία, η κατανόηση αυτής και των βασικών μηχανισμών που εμπλέκονται στη δημιουργία της. Το σημαντικότερο όμως είναι η ανάλυση της φυσικοθεραπευτικής παρέμβασης που απαιτείται για την αντιμετώπιση της καχεξίας με μεθόδους και τεχνικές, που αφορούν αρχικά το αναπνευστικό σύστημα, μέσω της εκμάθησης διαφραγματικής και θωρακικής αναπνοής, των αναπνευστικών ασκήσεων για τη διεύρυνση των πνευμόνων και την εκγύμναση των αναπνευστικών μυών, και στη συνέχεια το μυοσκελετικό σύστημα ενδυναμώνοντας το με ενεργητικό τρόπο εκτελώντας ασκήσεις αντίστασης και αντοχής και παθητικά μέσω της νευρομυϊκής ηλεκτρικής διέγερσης.

Ολοκληρώνουμε με συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα της άσκησης μέσω τεκμηριωμένων ερευνών.

2. ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

2.1 ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ (Χ.Α.Π.)

2.1.1 Ορισμός

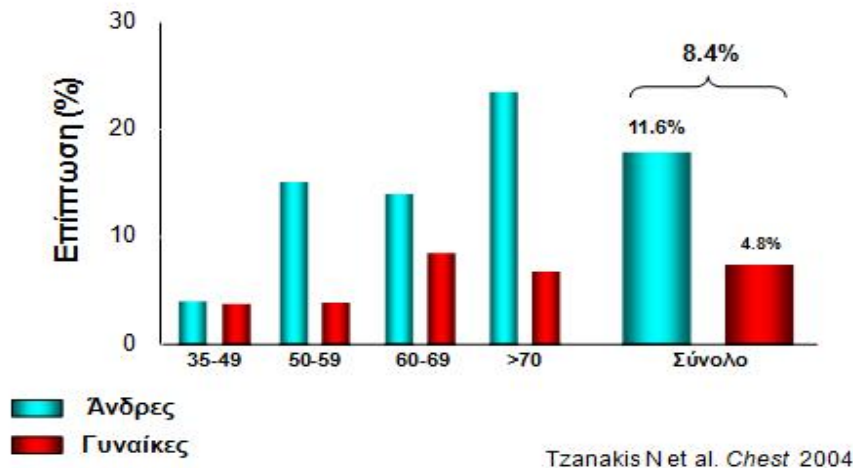
Είναι μια χρόνια πάθηση των πνευμόνων ύστερα από χρόνια έκθεση σε διάφορους παράγοντες κινδύνου, με κυριότερο το κάπνισμα. Σύμφωνα με τον τελευταίο ορισμό της από την GOLD (Global Initiative on Obstructive Lung Disease) “είναι μια συχνή πάθηση που μπορεί να προληφθεί και να αντιμετωπιστεί, χαρακτηρίζεται από εμμένουσα απόφραξη των αεραγωγών που είναι συνήθως προοδευτική και σχετίζεται με μια αυξημένη χρόνια φλεγμονώδη απάντηση των αεραγωγών και των πνευμόνων σε βλαπτικά σωματίδια ή αέρια” (Global Initiative on Obstructive Lung Disease, 2013- <http://www.goldcopd.org>).

Η Χ.Α.Π. έχει δύο υποκατηγορίες: τη χρόνια βρογχίτιδα (σύμφωνα με την American Thoracic Society ορίζεται ως καθημερινός παραγωγικός βήχας για τουλάχιστον τρεις (3) συνεχόμενους μήνες για περισσότερο από δύο (2) διαδοχικά χρόνια) και το εμφύσημα (ορίζεται από την American Thoracic Society ως μία ανατομική αλλοίωση των πνευμόνων που χαρακτηρίζεται από μία ανώμαλη διεύρυνση των αέριων χώρων των τελικών βρογχιολίων συνοδευόμενη από καταστροφικές μεταβολές των τοιχωμάτων των κυψελίδων). Και στις δύο παραπάνω περιπτώσεις το αποτέλεσμα είναι ίδιο: προκαλείται προοδευτικός περιορισμός της ροής του αέρα, δηλαδή απόφραξη των αεραγωγών (ορισμός Χ.Α.Π.), η οποία σε αντίθεση με το βρογχικό άσθμα είναι μη αναστρέψιμη. Η απόφραξη αυτή μας οδηγεί σε δύσπνοια, χρόνια παραγωγικό βήχα και προοδευτική μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας που εκφράζεται με μείωση της αντοχής του πάσχοντος. Με τη βοήθεια σπιρομέτρου εκτιμάται η βαρύτητα της νόσου (ήπια, μέτρια, σοβαρή, πολύ σοβαρή κατάσταση) (Vestbo et al., 2013). Σε προχωρημένο στάδιο ο ασθενής μπορεί να παρουσιάσει συριγμό, κυάνωση καθώς και συστηματικές εκδηλώσεις μερικές από τις οποίες μπορεί να είναι η καχεξία, η μυϊκή αδυναμία, η οστεοπόρωση και η κατάθλιψη.

2.1.2 Επιδημιολογία

Η Χ.Α.Π. είναι μία απειλητική για τη ζωή, ασθένεια των πνευμόνων. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.) (World Health Organization, 2012) υπολογίζεται ότι το 2005 πάνω από 3.000.000 άνθρωποι πέθαναν από Χ.Α.Π. αριθμός που ισοδυναμεί με το 5% του συνόλου θανάτων εκείνη τη χρονιά. Κύρια αιτία της Χ.Α.Π. είναι το κάπνισμα και σήμερα πλήττει σχεδόν εξίσου άνδρες και γυναίκες λόγω της αύξησης της χρήσης καπνού από γυναίκες των αναπτυσσόμενων χωρών. Η Χ.Α.Π. μέχρι πριν λίγα χρόνια θεωρούταν η 5^η αιτία θανάτου παγκοσμίως, ενώ σήμερα εκτιμάται πως είναι η 4^η αιτία θανάτου παγκοσμίως. Επίσης σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ. λόγω της συνεχιζόμενης έκθεσης σε παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα και άλλους αέριους ρύπους, ως το 2030 αναμένεται να είναι η 3^η αιτία θανάτου παγκοσμίως και η 5^η αιτία αναπηρίας (World Health Statistics, 2008· Global Initiative on Obstructive Lung Disease, 2013). Εκτός από τους παραπάνω παράγοντες σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζουν γενετικοί παράγοντες, λοιμώξεις, η ηλικία, το φύλο και η κοινωνικο-οικονομική κατάσταση (Mannino & Buist, 2007).

Στην Ελλάδα όπως και στην Ευρώπη είναι η 3^η αιτία θανάτου μετά τις παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος και τον καρκίνο. Σύμφωνα με την Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία το 2004 (Tzanakis et al., 2004) 500.000 Έλληνες πάσχουν από τη νόσο η οποία αυξάνεται με την ηλικία και πλήττει περισσότερο τους άνδρες (11,6%) έναντι των γυναικών (4,8%). Το γεγονός αυτό οφείλεται στο ότι η Ελλάδα έχει ένα από τα υψηλότερα ποσοστά βαρέων καπνιστών στην Ευρώπη.



Πίνακας 1: Η επίπτωση της Χ.Α.Π. στην Ελλάδα. Η επίπτωσή της φτάνει στο 8,4% στο γενικό πληθυσμό. Στους άνδρες το ποσοστό είναι 11,4% ενώ στις γυναίκες 4,8% (Tzanakis et al., 2004).

2.2 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

2.2.1 Ορισμός

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι μια ασθένεια που χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη και το σχηματισμό κακοήθους όγκου στην περιοχή των πνευμόνων. Προκαλείται από ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό παθολογικών κυττάρων στους ιστούς του πνεύμονα που εν συνέχεια οδηγεί στον σχηματισμό όγκου.

Ο καρκίνος του πνεύμονα χωρίζεται σε δύο μεγάλες κατηγορίες τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο (non-small cell lung cancer) και τον μικροκυτταρικό καρκίνο (small cell lung cancer) (Netter, 2009).

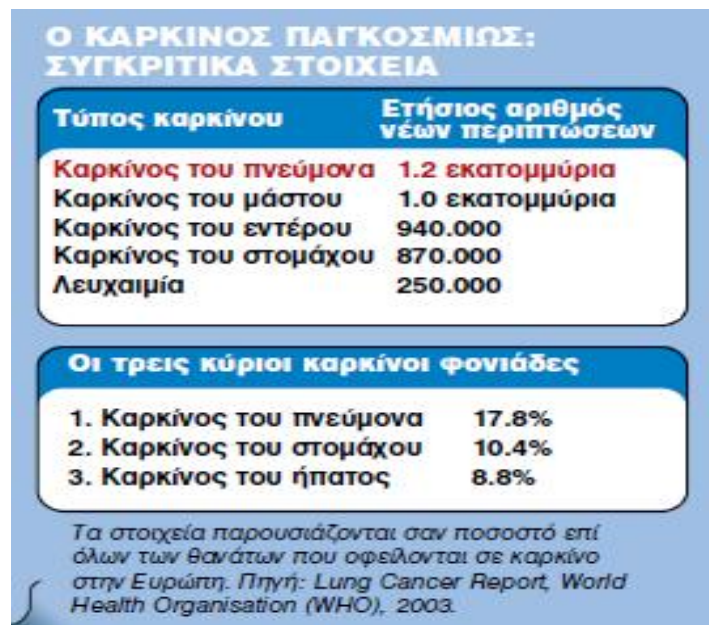
Ο μη μικροκυτταρικός τύπος καρκίνου του πνεύμονα διαιρείται σε τρεις υποομάδες: τον πλακώδη, το αδenoκαρκίνωμα (μια υποκατηγορία του είναι το βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα) και το μεγαλοκυτταρικό τύπο. Το αδenoκαρκίνωμα είναι το μοναδικό που δεν έχει άμεση σχέση

με το κάπνισμα. Ο μη μικροκυτταρικός τύπος καρκίνου του πνεύμονα εξαπλώνεται τοπικά και αργά να κάνει μεταστάσεις (Netter, 2009).

Ο μικροκυτταρικός τύπος καρκίνου του πνεύμονα έχει άμεση σχέση με το κάπνισμα, αναπτύσσεται και εξαπλώνεται ταχέως σε σημείο που ακόμα και αν ο εργαστηριακός έλεγχος δεν έχει δείξει κάποια μετάσταση, θεωρητικά μπορεί να έχει κάνει κάποια και λόγω της ταχείας εξέλιξής του δεν αντιμετωπίζεται με επέμβαση. Το κάπνισμα ιδιαίτερα εκτιμάται πως ευθύνεται για το 71% των θανάτων παγκοσμίως που οφείλονται σε καρκίνο του πνεύμονα (World Health Organization, 2013).

2.2.2 Επιδημιολογία

Ο καρκίνος αποτελεί μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας δεδομένου ότι εξαπλώνεται με γρήγορους ρυθμούς παρά την πρόοδο της ιατρικής επιστήμης. Σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ. εκατομμύρια νέες περιπτώσεις διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο. Στην Ευρώπη, εκτιμάται ότι γύρω στα 3,2 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις καρκίνου διεγνώσθησαν το 2006, δηλαδή 300.000 περισσότερες από τις αντίστοιχες εκτιμήσεις του 2004, εκ των οποίων το 53% είναι άνδρες και 47% γυναίκες (Ferlay et al., 2007). Από στοιχεία της ίδιας μελέτης φαίνεται ότι ο αριθμός των θανάτων έφτασε τα 1,7 εκατομμύρια (56% άνδρες και 44% γυναίκες) το 2006. Σήμερα ο καρκίνος γενικά είναι η 1^η αιτία θανάτου παγκοσμίως με συχνότερη μορφή τον καρκίνο του πνεύμονα που προκαλεί 1,37 εκατομμύρια θανάτους το χρόνο (World Health Organization, 2013). Συγκεκριμένα, ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί τη συχνότερη μορφή καρκίνου τόσο στον κόσμο όσο και στην Ευρώπη.



Πίνακας 2: Ο καρκίνος του πνεύμονα η πρώτη αιτία θανάτου από μορφές καρκίνου παγκοσμίως. Πηγή: Έκθεση για τον Καρκίνο του Πνεύμονα, Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, 2003.

Στην Ελλάδα με βάση τα στοιχεία της Γενικής Γραμματείας Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας το 2006 (Θάνατοι στην Ελλάδα κατά το έτος 2006, κατά ηλικία του θανόντος και αιτία θανάτου, 2006), ο καρκίνος είναι η 2^η αιτία θανάτου μετά τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Στους άνδρες, ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί την 1^η αιτία θανάτου και ακολουθεί στη δεύτερη θέση ο καρκίνος του προστάτη και στην τρίτη ο καρκίνος του παχέος εντέρου. Αντίθετα, στις γυναίκες, ο καρκίνος του πνεύμονα έρχεται δεύτερος μετά τον καρκίνο του μαστού και με τρίτο όπωσ και στους άνδρες, τον καρκίνο του παχέος εντέρου.

2.3 ΚΑΧΕΞΙΑ

2.3.1. Ορισμός

Η καχεξία προέρχεται από τις ελληνικές λέξεις κακός και έξις (συνήθεια ή κατάσταση) που ουσιαστικά σημαίνει κακή κατάσταση. Είναι ένα εξουθενωτικό και απειλητικό για τη ζωή, μεταβολικό σύνδρομο, το οποίο αποτελεί μία συστηματική εκδήλωση χρόνιων ασθενειών που βρίσκονται στο τελικό στάδιο. Πιο συγκεκριμένα, η καχεξία σχετίζεται και αυξάνει τη θνησιμότητα και νοσηρότητα χρόνιων ασθενειών όπως η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (Χ.Α.Π.), ο καρκίνος του πνεύμονα, η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, το σύνδρομο της επίκτητης ανοσοποιητικής ανεπάρκειας και η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (Perniconi et al., 2008).

Τύπος καρκίνου	Επίπτωση (%)
Παγκρέατος	83
Στομάχου	83
Οισοφάγου	79
Πνεύμονα	50-66
Παχέος εντέρου	50-60
Προστάτη	56
Στήθους	10-35

Πίνακας 3: Συχνότητα εμφάνισης της απώλειας βάρους γύρω από τη στιγμή της διάγνωσης σε διάφορους τύπους καρκίνου (Laviano et al., 2005).

Το σύνδρομο της καχεξίας επιφέρει ανορεξία, απώλεια σωματικού βάρους (τουλάχιστον 5% κατά το προηγούμενο έτος), απώλεια μυϊκής μάζας και απώλεια λιπώδους ιστού. Όλα τα παραπάνω οδηγούν σε μία γενικευμένη αδυναμία και κόπωση του ασθενούς, του οποίου η ποιότητα ζωής μειώνεται, ο ίδιος αδυνατεί να εκτελέσει καθημερινές δραστηριότητες και στο τέλος επέρχεται θάνατος όταν χάσει το 25-30% του συνολικού σωματικού του βάρους.

1. Παρουσία μιας χρόνιας νόσου και

2. Απώλεια σωματικού βάρους κατά $\geq 5\%$ μέσα στους προηγούμενους 12 μήνες ή λιγότερο και

3. Παρουσία τουλάχιστον τριών από τα παρακάτω:

Μειωμένη μυϊκή δύναμη

Κόπωση

Ανορεξία

Χαμηλός δείκτης περιεκτικότητας σε λιπαρά

Μη φυσιολογική βιοχημεία

Φλεγμονή

Αναιμία

Μειωμένη αλβουμίνη

Πίνακας 4: Διαγνωστικά κριτήρια καχεξίας (von Haehling & Anker, 2010).

Η απώλεια βάρους που αποτελεί εξέχον κλινικό χαρακτηριστικό στην καχεξία διαφέρει από την απώλεια βάρους που παρατηρείται στην κατάσταση ασιτίας. Στην ασιτία παρατηρείται απώλεια λίπους ενώ οι ασθενείς με καχεξία που πάσχουν από καρκίνο χάνουν το 75% των μυϊκών πρωτεϊνών και το 80% του λίπους. Άρα συμπεραίνουμε ότι ο μηχανισμός πρόκλησης ασιτίας διαφέρει από το μηχανισμό πρόκλησης καχεξίας και γι' αυτό το λόγο δεν πρέπει να συγχέουμε τους δύο αυτούς όρους (Barber et al.,1999).

2.3.2 Επιδημιολογία

Η καχεξία αποτελεί μια ιδιαίτερα υποτιμημένη συστηματική εκδήλωση χρόνιων παθήσεων όπως η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ο κακοήθης καρκίνος, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (Χ.Α.Π.) και άλλες παθήσεις. Σύμφωνα με έρευνες και στοιχεία από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.) περίπου 9.000.000 ασθενείς (1% του συνολικού ποσοστού θνησιμότητας) με κάποια χρόνια πάθηση παρουσιάζουν καχεξία με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στην Ευρώπη, τη Β. Αμερική και την Ιαπωνία (Farkas et al., 2013).

Η καχεξία αυξάνει τη θνησιμότητα στις χρόνιες παθήσεις και εμφανίζεται στο 30% των ασθενών που πεθαίνουν. Πιο συγκεκριμένα, στη Χ.Α.Π. το ποσοστό θνησιμότητας από καχεξία φτάνει το 10-15% ενώ στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και τη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια φτάνει το 20-30%. Αντίθετα το ποσοστό θνησιμότητας από καχεξία στον καρκίνο εκτοξεύεται στο 80% που ισοδυναμεί με 2.000.000 θανάτους το χρόνο από καρκινική καχεξία (Farkas et al., 2013).

2.3.3 Βιολογικοί Μηχανισμοί

Μελέτες που έχουν γίνει δείχνουν ότι η καχεξία είναι κοινή συστηματική εκδήλωση κάποιων χρόνιων ασθενειών συμπεριλαμβανομένων του καρκίνου πνεύμονα και της Χ.Α.Π. και ότι υπάρχουν ορισμένες ομοιότητες ως προς τους παθογενετικούς μηχανισμούς της καχεξίας.

Η παθογένεια του συνδρόμου καχεξίας είναι πολυπαραγοντική και στους πιθανούς μηχανισμούς της εντάσσονται κυρίως η αυξημένη δαπάνη ενέργειας σε κατάσταση ηρεμίας, η συστηματική φλεγμονή, το οξειδωτικό stress και οι μεταβολικές διαταραχές υδατανθράκων, πρωτεϊνών και λιπιδίων (Wagner, 2008· Papaioannou & Pneumatikos, 2008).

Ανορεξία και Καχεξία

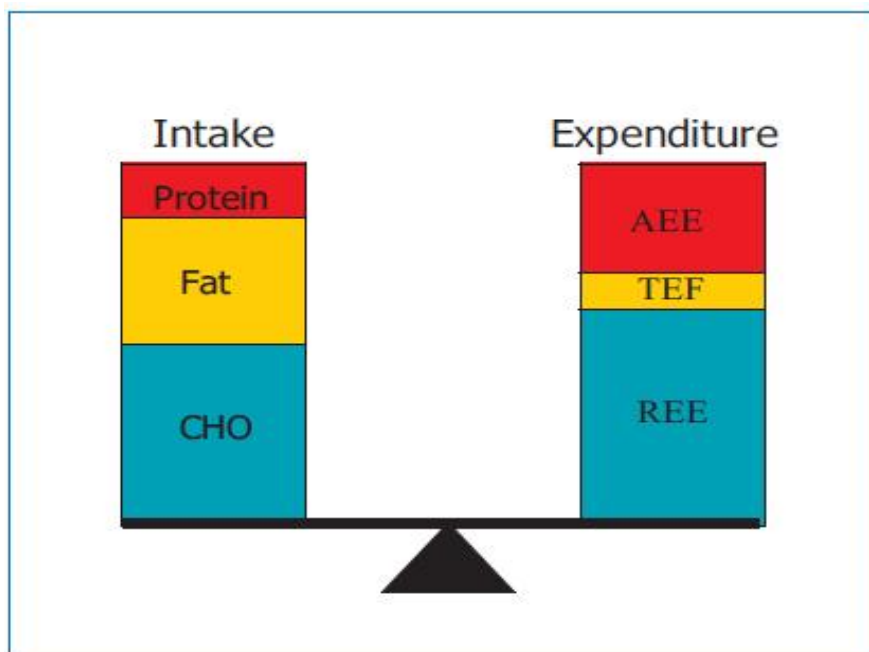
Ένα από τα αίτια απώλειας βάρους αποτελεί η μειωμένη πρόσληψη τροφής. Αυτό συμβαίνει διότι οι καρκινοπαθείς ασθενείς συνήθως πάσχουν από ενδεχόμενη απόφραξη του γαστρεντερικού σωλήνα, δυσαπορρόφηση, δυσκοιλιότητα, πόνο, αδυναμία, αλλαγές σε γεύση και όσφρηση, δύσπνοια και κατάθλιψη και αυτά προκαλούν μειωμένη επιθυμία και μειωμένη ικανότητα πρόσληψης τροφής (Carson, & Gormican, 1977· Barber et al., 1999· Davis, Dreicer, Walsh, Lagman, & LeGrand, 2004).

Παράγοντες που επηρεάζουν καταλυτικά την πρόσληψη τροφής μειώνοντας ή αυξάνοντας την είναι και μια σειρά από νευροδιαβιβαστές και νευροπεπτίδια που εντοπίζονται στην περιοχή του υποθαλάμου (Horvarth & Diano, 2004). Ορισμένες από αυτές τις ουσίες έχουν το ρόλο ορεξιογόνων παραγόντων όπως το νευροπεπτίδιο Υ και η δυσλειτουργία του σχετικού συστήματος προκαλεί ανορεξία (Tisdale, 1997), ενώ άλλα έχουν αντίθετο ρόλο (π.χ., σεροτονίνη, νοραδρεναλίνη, POMC) (Horvarth & Diano, 2004· van den Pol, 2003). Η σωστή λειτουργία των

σχετικών συστημάτων διαμορφώνει σε μεγάλο βαθμό και το ενεργειακό ισοζύγιο και ρυθμίζει την πρόσληψη τροφής (Horvarth & Diano, 2004).

Ενεργειακή Δαπάνη

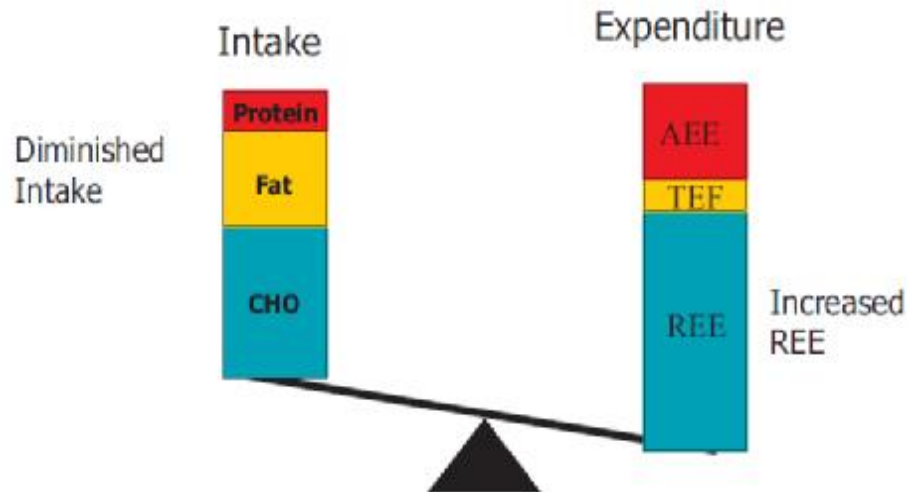
Η σταθερότητα βάρους ή καλύτερα, η σταθερή σύσταση του σώματος δείχνει την ενεργειακή ισορροπία, στην οποία η ενεργειακή πρόσληψη ισούται με τη συνολική κατανάλωση ενέργειας. Η ενεργειακή πρόσληψη συνήθως χαρακτηρίζεται από τη σύσταση της τροφής που καταναλώνουμε σε πρωτεΐνες, λιπίδια και υδατάνθρακες. Η ενεργειακή δαπάνη μπορεί να υποδιαιρεθεί σε: ενεργειακή δαπάνη σε κατάσταση ηρεμίας (resting energy expenditure - REE), θερμική επίδραση της τροφής (thermic effect of food - TEF), η οποία αντιπροσωπεύει το ενεργειακό κόστος του μεταγευματικού μεταβολισμού της τροφής, και κατανάλωση ενέργειας που σχετίζεται με δραστηριότητα (activity- related energy expenditure - AEE) .



Σχήμα 1: Στοιχεία της ενεργειακής ισορροπίας όπου CHO: Υδατάνθρακες, REE: ενεργειακή δαπάνη ηρεμίας, TEF: θερμική επίδραση της τροφής, A.E.E.: κατανάλωση ενέργειας που σχετίζεται με δραστηριότητα (Lundholm & Bosaeus, 2006)

Σε διάφορες μελέτες έχει παρατηρηθεί ότι ασθενείς με καρκίνο (κυρίως πνεύμονα και παγκρέατος) και Χ.Α.Π. παρουσιάζουν ένα αρνητικό ισοζύγιο ενέργειας. Πιο συγκεκριμένα, στους παραπάνω ασθενείς παρατηρείται αυξημένη ενεργειακή δαπάνη σε κατάσταση ηρεμίας σε

σχέση με υγιή άτομα. Το αρνητικό ισοζύγιο ενέργειας που οδηγεί σε προοδευτική απώλεια βάρους, μπορεί να αποδοθεί σε αλλαγές στην πρόσληψη ενέργειας, σε αλλαγές παραμέτρων της δαπάνης ενέργειας και μπορεί να εξηγηθεί από μεταβολικές διαταραχές και άλλους μεσολαβητές.



Σχήμα 2: Αρνητικό ισοζύγιο ενέργειας στην Χ.Α.Π. και στον καρκίνο. Μεταβολές στην πρόσληψη και στη δαπάνη ενέργειας (Lundholm & Bosaeus, 2006)

Για την αυξημένη ενεργειακή δαπάνη σε κατάσταση ηρεμίας είναι υπεύθυνα τα αυξημένα επίπεδα, στο πλάσμα και τον ορό των ασθενών, προ-φλεγμονωδών κυτοκινών όπως η ιντερλευκίνη 1 (IL-1), η ιντερλευκίνη 6 (IL-6), ο παράγοντας νέκρωσης όγκων α (TNF- α) και η ιντερφερόνη γ (IFN- γ) (Tisdale, 1997· Gautron & Laye, 2009).

Παρόλο, που η αυξημένη ενεργειακή δαπάνη σε κατάσταση ηρεμίας συγκαταλέγεται ως ένας από τους ενοχοποιητικούς παράγοντες για τη δημιουργία καχεξίας, τελικώς δεν φαίνεται να παίζει τόσο μεγάλο ρόλο διότι λόγω της μειωμένης φυσικής δραστηριότητας των ασθενών υπάρχει μια αντிரρόπηση στη δαπάνη ενέργειας.

Συστηματική Φλεγμονή / Οξειδωτικό Stress

Κάθε χρόνια νόσος χαρακτηρίζεται ως μια χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση όπου απελευθερώνονται διάφοροι μεσολαβητές της φλεγμονής. Συστηματική φλεγμονή μεσολαβείται μέσω κυτταρικής βλάβης ή ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος, ενεργοποιεί μια οξεία φλεγμονώδη απόκριση και προκαλεί την παραγωγή κυτοκινών. Η καχεξία φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα προ-φλεγμονωδών κυτοκινών π.χ. παράγοντας νέκρωσης όγκων

α (TNF- α), ιντερφερόνη- γ (IFN- γ), ιντερλευκίνη 1 (IL-1) και ιντερλευκίνη 6 (IL-6) (Tisdale, 1997).

Το οξειδωτικό stress, μια διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ ελευθέρων ριζών, κυρίως του οξυγόνου, και αντιοξειδωτικών, ως αμυντικών μηχανισμών έναντι της βλαπτικής δράσης των ελευθέρων ριζών, αποτελεί έναν ακόμη ενοχοποιητικό παράγοντα εμφάνισης καχεξίας, που οφείλεται σε αύξηση παραγωγής των δραστικών μορφών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS) (Mantovani et al., 2004).

Αρκετοί πιθανοί μηχανισμοί μπορούν να αυξήσουν το οξειδωτικό stress και ένας από αυτούς είναι η υπερβολική παραγωγή των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών που περιγράφηκε παραπάνω (Reuter et al., 2010). Θα πρέπει να σημειωθεί επίσης ότι υπάρχει σύνδεση μεταξύ των ROS και της αποδόμησης πρωτεϊνών. Σε μια μελέτη τους, οι Gomes-Marcondes και Tisdale (2002) έχουν δείξει ότι το ήπιο οξειδωτικό stress αυξάνει την πρωτεϊνική αποδόμηση μέσω της αυξημένης έκφρασης από τα σημαντικότερα συστατικά του πρωτεολυτικού μονοπατιού ουβικουΐτινης - πρωτεασώματος.

Μεταβολικές Διαταραχές

Μεταβολισμός Υδατανθράκων

Πριν περίπου 100 χρόνια έγινε γνωστό πως οι ασθενείς με καρκίνο εμφάνιζαν δυσανεξία στη γλυκόζη. Πριν από την εμφάνιση σοβαρού υποσιτισμού, οι ασθενείς με διάφορες μορφές καρκίνου μεταξύ των οποίων συγκαταλέγεται και αυτός του πνεύμονα εμφάνισαν πολλές από τις μεταβολικές ανωμαλίες του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (μη ινσουλινο-εξαρτώμενου). Πέραν της δυσανεξίας στη γλυκόζη εμφάνισαν επίσης αύξηση της παραγωγής γλυκόζης στο ήπαρ (γλυκονογένεση), αύξηση της ανακύκλωσης της γλυκόζης και αντίσταση στην ινσουλίνη. Σε μια μελέτη με περισσότερους από 600 ασθενείς με καρκίνο, ένα διαβητικό πρότυπο δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη παρατηρήθηκε σε περισσότερους από το ένα τρίτο των ασθενών (Tayek, 1992). Αντίστοιχα μελέτες με πάσχοντες από Χ.Α.Π. (σοβαρή κατάσταση) δείχνουν προβλήματα στο μεταβολισμό της γλυκόζης και αντίσταση στην ινσουλίνη (Doucet et al., 2007).

Γενικώς εμφανίζονται μεταβολές στο μεταβολισμό της ενέργειας όπως αύξηση της κατανάλωσης ενέργειας σε κατάσταση ηρεμίας που συνδέεται με μεταβολές του μεταβολισμού της γλυκόζης, των λιπιδίων και των πρωτεϊνών. Αυτές οι αλλαγές είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα της καχεξίας που συσχετίζεται με καρκίνο αλλά και με Χ.Α.Π. (Wouters, 2006). Η ανάπτυξη του καρκίνου και η χρόνια ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος (για την αντιμετώπιση του καρκινικού όγκου) είναι υπεύθυνες για την αυξημένη δαπάνη ενέργειας και συνεπώς για συνεχή κατανάλωση ενεργειακών υποστρωμάτων, όπως είναι η γλυκόζη (Mantovani, Macciò, Lai, Massa, Ghiani, & Santona, 1998). Η γλυκόζη όπως είναι γνωστό μεταβολίζεται πλήρως μέσω του κύκλου του Krebs και παρέχει σημαντικές ποσότητες ενέργειας που είναι απαραίτητες για τη βιοσύνθεση της ATP που αποτελεί το ενεργειακό νόμισμα του κυττάρου. Με έμμεσο τρόπο δηλαδή η γλυκόζη αποτελεί το σημαντικότερο μεταβολικό υπόστρωμα παρέχοντας δυνατότητες για μια σειρά βιοσυνθετικές διεργασίες.

Ιδιαίτερα σε ασθενείς που βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο καρκίνου, ο μεταβολισμός ενέργειας πλήττεται σοβαρά κατά την πορεία της εξέλιξης της νόσου από την εμφάνιση συμπτωμάτων, όπως ανορεξία, ναυτία και έμετος, που αποτρέπουν μια φυσιολογική διατροφή και επομένως, στερούν τον οργανισμό από υδατάνθρακες, πρωτεΐνες, λιπίδια και βιταμίνες. Πέρα από αυτό διαταράσσεται ο μεταβολισμός ενέργειας και ο μεταβολισμός υδατανθράκων, πρωτεϊνών και λιπιδίων, συμβάλλοντας έτσι στην εμφάνιση της καρκινικής καχεξίας (Mantovani, Macciò, Massa, Madeddu, 2001).

Το γεγονός ότι μειώνεται η πρόσληψη γλυκόζης επάγει την ενεργοποίηση της γλυκονεογένεσης από γαλακτικό οξύ, αμινοξέα και ελεύθερα λιπαρά οξέα, οδηγώντας τελικά σε εξάντληση των αποθεμάτων λίπους και πρωτεϊνών. Ο κύκλος που μετατρέπει το γαλακτικό σε πυροσταφυλικό οξύ και γλυκόζη ονομάζεται κύκλος Cory. Φαίνεται δε ότι η δραστηριότητα του κύκλου Cory αυξάνεται από το 20% (τιμή που παρατηρήθηκε σε υγιή άτομα) στο 50% (τιμή που χαρακτηρίζει τους πάσχοντες από καρκινική καχεξία). Η χρησιμοποίηση του γαλακτικού οξέος και των αμινοξέων για τη σύνθεση της γλυκόζης στο ήπαρ είναι μία διαδικασία που συνδέεται με υψηλή κατανάλωση ενέργειας. Αυξημένη γλυκονεογένεση έχει προταθεί ως η κύρια αιτία της αυξημένης δαπάνης ενέργειας των ασθενών με καρκίνο. Η αύξηση της ανακύκλωσης της γλυκόζης είναι στενά συνδεδεμένη με τον τύπο ιστού, το στάδιο της νόσου και το βαθμό της καχεξίας. Αρκετές μελέτες έχουν αναλύσει τη σχέση μεταξύ μεταβολισμού γλυκόζης και των μεταβολών του σωματικού βάρους. Ασθενείς χωρίς απώλεια βάρους έχουν μια φυσιολογική δραστηριότητα του κύκλου Cory, ενώ εκείνοι με προοδευτική απώλεια βάρους έχουν μια αυξημένη δραστηριότητα του κύκλου Cory, που σχετίζεται με αυξημένη παραγωγή γαλακτικού οξέος. Ωστόσο, η αντισταθμιστική αύξηση της γλυκονεογένεσης σχετίζεται με μειωμένη ικανότητα σύνθεσης ινσουλίνης και με αντίσταση στην ινσουλίνη. Στην πραγματικότητα, οι πιο σημαντικές ανωμαλίες που αφορούν στο μεταβολισμό των υδατανθράκων που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με καρκινική καχεξία είναι η αυξημένη σύνθεση γλυκόζης, η γλυκονεογένεση και δραστηριότητα του κύκλου Cory, αντίσταση στην ινσουλίνη και μειωμένη ανοχή γλυκόζης (Mantovani, Macciò, Massa, & Madeddu, 2001). Το αποτέλεσμα όλων αυτών των αλλαγών είναι η γλυκόζη να κατευθύνεται στο ήπαρ και σε άλλα εσωτερικά όργανα και όχι στους σκελετικούς μυς (Kotler, 2000).

Πέραν του ότι αυξάνεται η γλυκονεογένεση και η δυσανεξία στη γλυκόζη, οι ασθενείς με καρκίνο και Χ.Α.Π. δείχνουν σαφή αντίσταση στην ινσουλίνη που περιλαμβάνει το λιπώδη ιστό, τους σκελετικούς μυς και το ήπαρ. Παρομοίως, η χρησιμοποίηση της γλυκόζης από τους σκελετικούς μυς μειώνεται τόσο σε πειραματόζωα και σε ασθενείς με καρκίνο, ως αποτέλεσμα της αντίστασης στην ινσουλίνη (Glicksman, & Rawson, 1956). Επιπλέον, αυξήσεις των επιπέδων ορμονών, όπως τα γλυκοκορτικοειδή ή η γλυκαγόνη παρατηρούνται (Werk, Macgee, & Sholiton, 1964). Η μειωμένη διέγερση της πρόσληψης γλυκόζης δεν φαίνεται επίσης να είναι η συνέπεια ενός ελαττώματος στην πρόσδεση της ινσουλίνης στους υποδοχείς της, αλλά μάλλον ένα ελάττωμα που παρατηρείται μετά την πρόσδεση σε αυτούς. Η αντίσταση στην ινσουλίνη που παρατηρείται στους σκελετικούς μυς επηρεάζει επίσης τη σύνθεση του γλυκογόνου, η οποία είναι σαφώς μειωμένη σε ασθενείς με καρκίνο και ασθενείς με Χ.Α.Π. (Lundholm, Holm, & Schersten, 1978).

Η περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη φαίνεται επίσης ότι μεσολαβείται από προφλεγμονώδεις κυτοκίνες. Η αντίσταση στην ινσουλίνη σχετίζεται με αυξήσεις του

παράγοντα νέκρωσης όγκου α (TNF- α) στην κυκλοφορία του αίματος σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όπως οι τραυματισμοί και ο καρκίνος (Argiles, & Lopez - Soriano, 1999). Κλινική χορήγηση του TNF- α σε υγιείς ανθρώπους έχει αναφερθεί ότι μειώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, προκαλώντας υπεργλυκαιμία χωρίς να μειώσει τα επίπεδα της ινσουλίνης.

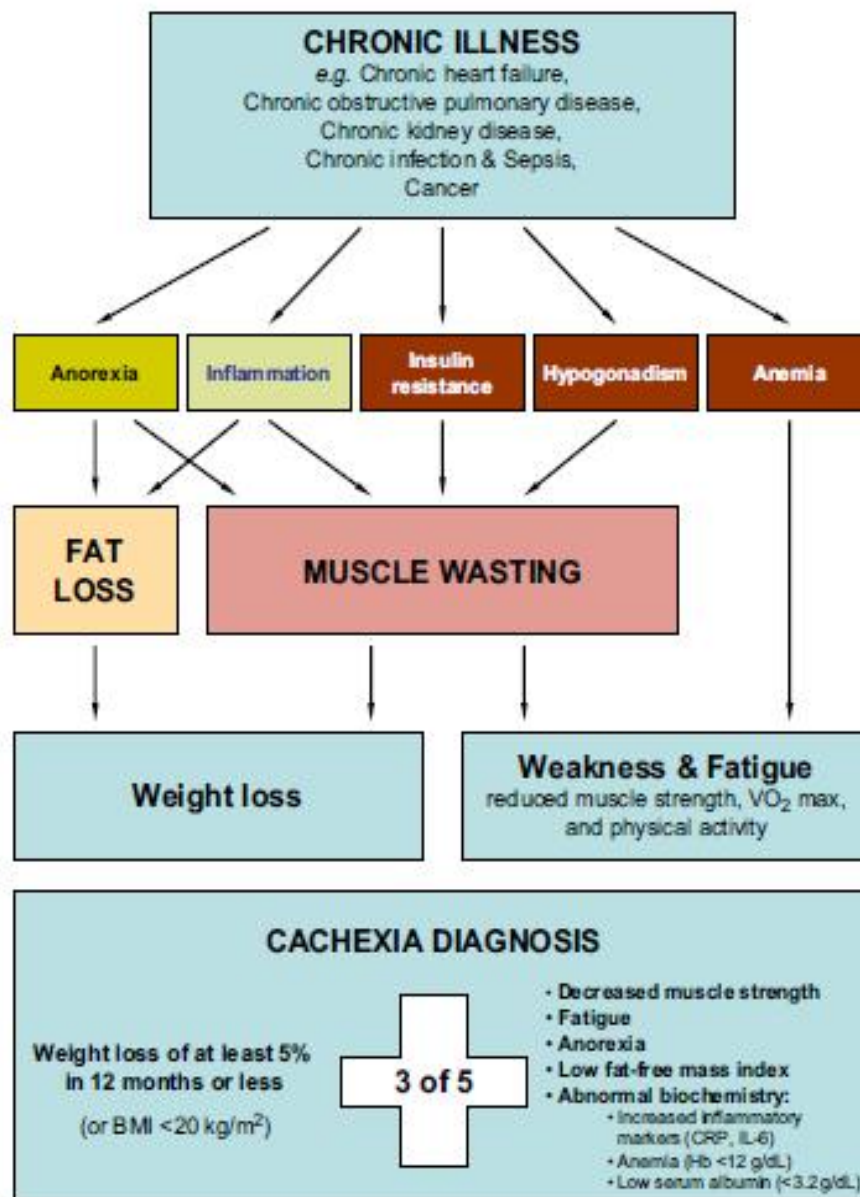
Μεταβολισμός Πρωτεϊνών

Η μυϊκή μάζα είναι το αποτέλεσμα της αντιρρόπησης του ρυθμού πρωτεϊνοσύνθεσης και του ρυθμού της πρωτεϊνικής αποδόμησης. Στα νεαρά θηλαστικά, η πρωτεϊνική σύνθεση υπερβαίνει την πρωτεϊνική αποδόμηση και αυξάνει τη μυϊκή μάζα, ενώ στα πιο ενήλικα θηλαστικά η σύνθεση πρωτεϊνών και η αποδόμηση τους είναι περίπου ίσες, έτσι ώστε η μυϊκή μάζα να παραμένει σταθερή. Η απώλεια μυϊκού ιστού, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, είναι ένα από τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου καχεξίας. Οφείλεται κυρίως στην αύξηση του ρυθμού ανακύκλωσης του συνόλου των πρωτεϊνών του σώματος που προκύπτει από αυξημένη διάσπαση των μυϊκών πρωτεϊνών (Barber et al., 1999). Αυτό επέφερε η αποικοδόμηση των μυϊκών πρωτεϊνών μέσω διαφόρων πρωτεολυτικών οδών. Ταυτόχρονα, παρατηρείται μείωση στην πρωτεϊνοσύνθεση. Φαίνεται πως στους ασθενείς με καχεξία δεν υπάρχει ισορροπία μεταξύ σύνθεσης και αποδόμησης πρωτεϊνών. Οι κυτοκίνες, με πρωταγωνιστή τον παράγοντα νέκρωσης όγκων α (TNF- α) οδηγούν στην παραγωγή του πυρηνικού παράγοντα kB (NF-kB) που αναστέλλει με τη σειρά του την πρωτεΐνη καθορισμού μυοβλαστών (MyoD), μια πρωτεΐνη υπεύθυνη για την αναβολική δραστηριότητα των μυών (Papaioannou & Pneumatikos, 2008).

Επίσης, οι κυτοκίνες ενεργοποιούν το πρωτεολυτικό σύστημα, ουβικουΐτινης – πρωτεασώματος, ένα κύριο σύστημα που εμπλέκεται στον καταβολισμό ελαττωματικών πρωτεϊνών. Το πρωτεολυτικό μονοπάτι ουβικουΐτινης – πρωτεασώματος, που είναι και το σημαντικότερο, μέσω της ATP αποικοδομεί τα μιονημάτια μυών. Πιο συγκεκριμένα, σε αυτήν την οδό, αποικοδομούνται ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες, που μέσω ομοιοπολικών αλυσίδων, συνδέονται με μόρια ουβικουΐτινης (Gould et al., 2012).

Μεταβολισμός Λιπιδίων

Επιπλέον, οι κυτοκίνες και κυρίως ο TNF- α , πέρα από τη διάσπαση πρωτεϊνών που επιφέρει απώλεια μυϊκής μάζας, έχουν ενοχοποιηθεί για τη διέγερση της λιπόλυσης και την καταστολή της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL). Οι κυτοκίνες αναστέλλουν τη λιπάση, η οποία είναι ένα ένζυμο υπεύθυνο για την αποθήκευση των λιπαρών οξέων. Αναστέλλοντας τη λιπάση, εμποδίζεται η αποθήκευση των λιπαρών οξέων στα κύτταρα του σώματος και συγχρόνως ο παράγοντας κινητοποίησης λιπιδίων διεγείρει τη διάσπαση του λιπώδους ιστού (λιπόλυση) (Gordon, 2005· Tisdale, 2009). Άλλες κυτοκίνες έχουν επίσης συχνά εμπλακεί στη διαδικασία της καχεξίας. Τόσο η IL-1 και η IL-6 μαζί με τη IFN- γ έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλουν την έκφραση του m-RNA της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, παρόμοια με τον TNF- α . Πέρα απ' αυτό, οι IL-1 και IFN- γ έχουν δείχθει ότι διεγείρουν άμεσα τη λιπόλυση (Tisdale, 2009).



Πίνακας 5: Η καχεξία είναι αποτέλεσμα των τελικών σταδίων διάφορων χρόνιων παθήσεων όπως ο καρκίνος. Η ασθένεια δημιουργεί ένα περιβάλλον που μπορεί να χαρακτηρίζεται από φλεγμονή, απώλεια της όρεξης (ανορεξία), χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης και άλλων αναβολικών ορμονών και αναιμία (Evans et al., 2008).

2.3.4 Πρόγνωση

Η προγνωστική ένδειξη της καχεξίας είναι ανησυχητική. Σε ασθενείς με καρκίνο, τεκμηριωμένη απώλεια βάρους πριν την έναρξη χημειοθεραπείας προβλέπει μια μικρότερη επιβίωση σε σχέση εκείνους που είχαν διατηρήσει το σωματικό τους βάρος. Σε πιο πρόσφατες μελέτες, παρόμοια ευρήματα μειωμένης επιβίωσης έχουν αναφερθεί. Οι Buccheri και Ferrigno (2001), ανέφεραν ότι σε 388 περιπτώσεις μη μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα η συνολική απώλεια βάρους ήταν ο ασφαλέστερος προγνωστικός δείκτης. Προτείνεται ότι οι ασθενείς με απώλεια βάρους έχουν μικρότερο ποσοστό επιβίωσης λόγω αυξημένης συχνότητας εμφάνισης επιπλοκών από χειρουργικές, ακτινοθεραπευτικές και χημειοθεραπευτικές θεραπείες. Σε μια μελέτη του Andreyev και συν. (1998) εξετάστηκε αν η απώλεια βάρους επηρεάζει την πρόγνωση. Βρέθηκε ότι η απώλεια βάρους συσχετίζεται με μειωμένη επιβίωση, μειωμένη ανταπόκριση, φτωχή ποιότητα ζωής, αλλά και κακή φυσική κατάσταση. Εάν όμως η μειωμένη επιβίωση οφείλεται σε ένα πιο επιθετικό προφίλ καχεξίας σε ασθενείς με απώλεια βάρους ή σε μη αποδοτική θεραπεία που σχετίζεται με απώλεια βάρους, παραμένει άγνωστο.

3. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΧΕΞΙΑΣ

3.1 Εισαγωγή

Ο καλύτερος τρόπος αντιμετώπισης της καχεξίας είναι να αντιμετωπίσουμε το πρωτεύον αίτιο της π.χ. τις χρόνιες ασθένειες που σχετίζονται με την καχεξία. Σε περιπτώσεις όμως όπως αυτή του καρκίνου αυτό είναι αδύνατον και γι' αυτό το λόγο προχωράμε σε άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις.

Επόμενη θεραπευτική επιλογή για την καχεξία είναι η αύξηση της πρόσληψης τροφής και η αναστολή της διαδικασίας μείωσης λίπους και του καταβολισμού του μυϊκού ιστού μέσω των μεταβολικών διαταραχών που περιγράφηκαν προηγουμένως. Οι ασθενείς, που πάσχουν από διάφορες χρόνιες ασθένειες και βρίσκονται στο τελικό στάδιο, καταλήγουν μέσω διάφορων μεταβολικών διεργασιών σε καχεξία, όπου η καχεξία σχετίζεται με διάφορα συμπτώματα όπως ανορεξία, απώλεια βάρους, αδυναμία και τέλος καταλήγει σε κακή ποιότητα ζωής.

Πρωταρχικός στόχος μας είναι να μειώσουμε αυτά τα συμπτώματα με διάφορες θεραπευτικές προσεγγίσεις όπως μέσω της διατροφής και της χορήγησης θεραπευτικών σκευασμάτων (φαρμάκων).

3.2 Διατροφή

Υπήρχε η ελπίδα ότι η εντερική και η παρεντερική διατροφή μπορεί να ανακουφίσουν τα συμπτώματα της καχεξίας. Ύστερα όμως από διάφορες κλινικές μελέτες αποδείχτηκε η αδυναμία αντιμετώπισης των συμπτωμάτων της καχεξίας μέσω αυτών των προσεγγίσεων.

Συγκεκριμένα η παρεντερική διατροφή είναι ένας πολύπλοκος τρόπος αντιμετώπισης και λόγω του υψηλού κόστους, της προβληματικής αξιοποίησης της στο σπίτι και των επιπλοκών που επιφέρει (π.χ. εισρόφηση), χρησιμοποιείται σε σπάνιες περιπτώσεις π.χ. όταν ο ασθενής έχει μειωμένο προσδόκιμο ζωής (Bruera & Sweeney, 2000).

Λόγω των μειονεκτημάτων της παρεντερικής διατροφής η χρήση της εντερικής διατροφής είναι πιο ευρέως διαδεδομένη. Ωστόσο και αυτή έχει συσχετιστεί με επιπλοκές και σημαντική νοσηρότητα (Bruera & Sweeney, 2000).

Λόγω της μη αποτελεσματικής χρήσης των παραπάνω διατροφικών υποστηρίξεων μία νέα διατροφική προσέγγιση έχει κάνει την εμφάνισή της που αφορά τη χρήση συμπληρωμάτων διατροφής με θρεπτικά συστατικά όπως είναι τα ω3 λιπαρά οξέα, οι αντιοξειδωτικές βιταμίνες C, E και η βιταμίνη D, τα οποία επιφέρουν μείωση της παραγωγής της IL-1 και του TNF-a, αύξηση της πρωτεϊνοσύνθεσης και δυνητική βελτίωση της αποτελεσματικότητας της διατροφικής υποστήριξης (Bruera, 1997· Tisdale, 1997).

Όσον αφορά το διατροφικό συμπλήρωμα θεραπείας σε καχεκτικούς ασθενείς που πάσχουν από Χ.Α.Π., τα αποτελέσματα μίας μετα-ανάλυσης ανασκόπησης (Cochrane), που δημοσιεύθηκε το 2005, έδειξε μειωμένη αποτελεσματικότητα των συμπληρωμάτων διατροφής στη βελτίωση του σωματικού βάρους και της μυϊκής μάζας. Σε μια αναθεώρηση αυτής τη μετα-

ανάλυσης ανασκόπησης (Cochrane) το 2012, αποκάλυψε ότι η θεραπεία με συμπληρώματα διατροφής προκαλούσε σωματική ανάκτηση βάρους και αύξηση του δείκτη μάζας σώματος.

Μέσα από μελέτες που έχουν γίνει, η πιο κατάλληλη διατροφική θεραπεία είναι η πρόσληψη μικρών και συχνών γευμάτων υψηλής ενεργειακής πυκνότητας αλλά με χαμηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά τα οποία μπορούν να προκαλέσουν την αίσθηση πρόωρου κορεσμού (Davidson & Chasen, 2008).

Τα τελευταία χρόνια, έχει δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στη χρήση διατροφικών συμπληρωμάτων που είναι εμπλουτισμένα με ω-3 λιπαρά οξέα. Πιο συγκεκριμένα, το εικοσιπεντανοϊκό οξύ (EPA), είναι ένα πολυακόρεστο λιπαρό, οξύ και σε συνδυασμό με το δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA), είναι επωφελές σε καχεκτικούς ασθενείς. Έχει μελετηθεί και έχει αποδειχθεί ότι αυτά τα δύο αναστέλλουν την παραγωγή των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών και τη λιπόλυση και επιπλέον μειώνουν την αποικοδόμηση των πρωτεϊνών των μυών με μείωση έκφρασης του πρωτεολυτικού μονοπατιού ουβικουΐτινης - πρωτεασώματος. Έτσι, η πειραματική χορήγηση σε ζώα του εικοσιπεντανοϊκού οξέος, έχει ως αποτέλεσμα την αναστροφή της καχεξίας που προκαλείται από όγκο με ή χωρίς αλλαγές στην πρόσληψη τροφής (Beck et al., 1991).

Αξίζει να σημειωθεί πως όσον αναφορά τα συμπληρώματα διατροφής, μελέτες έχουν ασχοληθεί με τις βιταμίνες C και E που έχουν αντιοξειδωτική δράση καθώς και τη βιταμίνη D (Itoh et al., 2013). Μελέτες διερευνούν την επίδραση των βιταμινών αυτών σε καχεκτικούς ασθενείς που πάσχουν από Χ.Α.Π. (Janssens et al., 2010 · Wu et al., 2007). Ωστόσο, μέχρι στιγμής δεν έχουν καταλήξει σε κάποιο συμπέρασμα σχετικά με την πρόληψη της Χ.Α.Π. ώστε να μειώσει τα δευτερεύοντα της αποτελέσματα που καταλήγουν στην καχεξία.

Κρεατίνη

Ακόμα ενώ η κρεατίνη έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την μυϊκή μάζα και τη μυϊκή δύναμη σε υγιή άτομα σε συνδυασμό με την σωματική άσκηση, πρόσφατες μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών δε δείχνουν να έχει ο συνδυασμός αυτός την ίδια επίδραση σε καχεκτικά άτομα που πάσχουν από Χ.Α.Π. (Al-Ghimlas & Todd, 2010).

3.3 Φάρμακα

Η διατροφική αντιμετώπιση από μόνη της, δεν επιφέρει τα επιθυμητά αποτελέσματα στην απόκτηση βάρους σε καχεκτικούς ασθενείς. Με την επιπρόσθετη χορήγηση φαρμάκων αυξάνεται η αποτελεσματικότητα των διατροφικών παρεμβάσεων. Με τη χορήγηση φαρμάκων μειώνονται τα συμπτώματα της καχεξίας. Συγκεκριμένα η φαρμακοθεραπεία επιφέρει κυρίως αύξηση της όρεξης και αυξάνει λίγο το σωματικό βάρος.

Στον παρακάτω πίνακα αναφέρονται κάποια φάρμακα που βελτιώνουν την καχεξία.

Φάρμακο	Μηχανισμός Δράσης
Θαλιδομίδη	↓ TNF-a
Μελατονίνη	↓ TNF-a και άλλων κυτοκινών
Κλενβουτερόλη	↑ της άλιπης μάζας του σώματος
Αυξητική Ορμόνη	↑ της άλιπης μάζας του σώματος
Αναβολικά Στεροειδή	↑ της άλιπης μάζας του σώματος
Κανναβινοειδή	Διεγερτικό της όρεξης μέσω ΚΝΣ
Ω-3 Λιπαρά Οξέα	↓ IL-6 και πρωτεολυτικών παραγόντων
NSAIDS	↓ προσταγλανδινών

Πίνακας 6: Αποτελεσματικότητα φαρμάκων στην αντιμετώπιση της καχεξίας. Πηγή: Bruera & Sweeney, 2000.

Προγεστερονικοί Παράγοντες

Η οξική μεγεστρόλη και η οξική μεδροξυπρογεστερόνη είναι συνθετικά δραστικά παράγωγα της προγεστερόνης και έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της καχεξίας. Αυτές οι ενώσεις, σε αρκετές μελέτες, έχει βρεθεί ότι αυξάνουν την όρεξη και το σωματικό βάρος αλλά η αύξηση βάρους οφείλεται κατά βάση σε αύξηση της λιπώδους μάζας και όχι της μυϊκής μάζας.

Σε μια μελέτη (Yeh et al., 2000) βρέθηκε ότι η χορήγηση της οξικής μεγεστρόλης βελτίωσε την όρεξη και είχε την τάση να βελτιώσει το βάρος του σώματος. Η οξική μεγεστρόλη προκαλεί διέγερση της όρεξης κατά δόσοεξαρτώμενο τρόπο, αύξηση της θερμοϊδικής πρόσληψης και αύξηση του βάρους. Οι δοσολογίες χορήγησης κυμαίνονται από 160 mg μέχρι 1600 mg με βέλτιστη δόση αυτή των 800 mg ημερησίως. Συνιστάται ο ασθενής να ξεκινήσει με τη χαμηλότερη δόση των 160 mg/ημέρα και η αύξηση της δόσης να γίνει προοδευτικά ανάλογα με την κλινική απόκριση (Mantovani et al., 2001).

Παρομοίως, η οξική μεδροξυπρογεστερόνη έχει επίσης αποδειχθεί ότι συμβάλει στην αύξηση της όρεξης, της πρόσληψης τροφής και στη σταθεροποίηση του σωματικού βάρους με δόση των 1000 mg ημερησίως (500 mg δύο φορές τη μέρα) (Barber et al., 1999· Mantovani et al., 2001).

Τόσο η οξική μεγεστρόλη όσο και η μεδροξυπρογεστερόνη μπορεί να προκαλέσουν φλεβική θρόμβωση, περιφερικό οίδημα, υπεργλυκαιμία, υπέρταση, καταστολή των επινεφριδίων και επινεφριδιακή ανεπάρκεια (αν το φάρμακο διακόπτεται απότομα). Αν και οι ασθενείς σπάνια χρειάζεται να σταματήσουν να παίρνουν αυτά τα φάρμακα λόγω των δυσμενών επιπτώσεων, αυτά τα φάρμακα δεν πρέπει να συνταγογραφούνται σε περιπτώσεις θρομβοεμβολικών φαινομένων, σε καρδιακή νόσο ή σε ασθενείς με κίνδυνο για σοβαρή κατακράτηση υγρών.

Ο μηχανισμός με τον οποίο επιδρούν η οξική μεγεστρόλη και η μεδροξυπρογεστερόνη δεν έχει πλήρως διασαφηνισθεί αλλά πιθανολογείται ότι αυξάνουν την όρεξη μέσω της διέγερσης του νευροπεπτιδίου Υ στον υποθάλαμο, την τροποποίηση των διαύλων ασβεστίου στον κοιλιακό-έσω υποθάλαμο (δυσλειτουργία του οποίου επηρεάζει τον κορεσμό) και την αναστολή της έκκρισης των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών όπως η IL-1, η IL-6 και ο TNF-a (Mantovani et al., 2001· Inui, 2002). Τα επίπεδα ορού των εν λόγω κυτοκινών παρατηρήθηκε ότι μειώθηκαν μετά τη χορήγηση οξικής μεγεστρόλης και μεδροξυπρογεστερόνης σε καχεκτικούς ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο (Mantovani, et al., 2001).

Κορτικοστεροειδή

Τα κορτικοστεροειδή (χημικές ενώσεις που χαρακτηρίζονται ως στεροειδείς ορμόνες) εμπλέκονται σε διεργασίες όπως η ρύθμιση φλεγμονών, ο καταβολισμός πρωτεϊνών και ο μεταβολισμός υδατανθράκων. Κάποια κορτικοστεροειδή φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι η πρεδνιζόνη, η μεθυλπρεδνιζόνη και η δεξαμεθαζόνη.

Η πρεδνιζόνη και η δεξαμεθαζόνη με δόσεις 5 mg/ημέρα και 3-6 mg/ημέρα αντίστοιχα, έχουν αποδειχθεί ότι συμβάλλουν στη διέγερση της όρεξης. Η μεθυλπρεδνιζόνη χορηγούμενη με μία δόση των 125mg/ημέρα μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα ζωής.

Ο μηχανισμός δράσης των κορτικοστεροειδών (πρεδνιζόνη, μεθυλπρεδνιζόνη και δεξαμεθαζόνη) μοιάζει με το μηχανισμό δράσης των προγεστερονικών παραγόντων. Όπως και οι προγεστερονικοί παράγοντες, έτσι και τα κορτικοστεροειδή αναστέλλουν τη σύνθεση ή και την απελευθέρωση των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών όπως η IL-1 και ο TNF-a που μειώνουν την όρεξη με άμεσο ή έμμεσο τρόπο (Inui, 1999a, 1999b, 2002). Τα κορτικοστεροειδή, μπορούν επίσης να ενισχύσουν τα επίπεδα του νευροπεπτιδίου Υ στον υποθάλαμο που φαίνεται να είναι εν μέρει υπεύθυνο για την αύξηση της όρεξης και της πρόσληψης τροφής. Επίσης χαρακτηρίζονται από θετική επίδραση στη διάθεση και τη συμπεριφορά συνεργώντας έτσι στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών (Mantovani et al., 2013).

Γκρελίνη

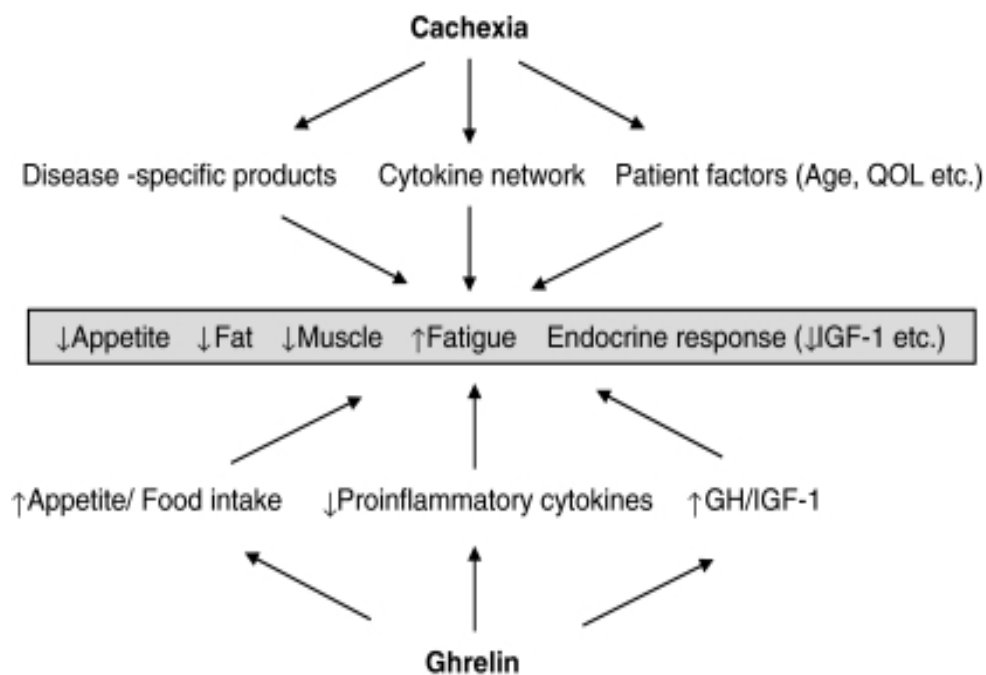
Είναι ένα πεπτίδιο αποτελούμενο από 28 αμινοξέα, το οποίο περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1999, όταν απομονώθηκε από το στομάχι ποντικού. Παράγεται κυρίως από κύτταρα του στομάχου και του παγκρέατος και σε μικρότερο βαθμό από τον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου και την υπόφυση. Αποτελεί στην ουσία ένα ορεξιογόνο σήμα από το γαστρεντερικό

σύστημα προς τον εγκέφαλο και αποδείχθηκε τόσο σε τρωκτικά όσο και σε ανθρώπους ότι η χορήγηση υψηλών επιπέδων γκρελίνης αυξάνει την πρόσληψη τροφής, που οδηγεί σε αύξηση βάρους.

Ο μηχανισμός δράσης της στηρίζεται στη διέγερση των νευρώνων του τοξοειδούς πυρήνα του υποθαλάμου που εκφράζουν δύο νευροπεπτίδια, το νευροπεπτίδιο Y και την πρωτεΐνη που σχετίζεται με τον επίμυ agouti (agouti-related protein – AGRP) (Kokkinos & Katsilambros, 2003).

Αξίζει να αναφερθεί ότι η γκρελίνη έχει αντι-φλεγμονώδη δράση. Καταστέλλει την παραγωγή των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών, περιλαμβανομένων των IL-1, IL-6 και TNF-α (Dixit et al., 2004). Σε κλινικές δοκιμές, μετά από ημερήσια χορήγηση γκρελίνης για 3 εβδομάδες παρατηρήθηκε ότι μειώθηκαν τα επίπεδα προ-φλεγμονωδών κυτοκινών και η πυκνότητα ουδετερόφιλων στα πτύελα ασθενών με χρόνιες αναπνευστικές λοιμώξεις (Kodama et al., 2008).

Συνοψίζοντας, η γκρελίνη παρουσιάζει θετικές επιδράσεις έναντι της καχεξίας σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα και ανθρώπους (Akamizu & Kangawa, 2010). Αυξάνει την όρεξη, την πρόσληψη τροφής, το σωματικό βάρος ενώ ως θεραπεία είναι ασφαλής και καλά ανεκτή.



Σχήμα 3: Οι μηχανισμοί καχεξίας και τα θεραπευτικά οφέλη της γκρελίνης (Akamizu & Kangawa, 2010).

Κανναβινοειδή

Διέγερση της όρεξης και αύξησης του σωματικού βάρους είναι κάποια από τα οφέλη της χρήσης των κανναβινοειδών. Η δροναμπινόλη (dronabinol) είναι η συνθετική μορφή της τετραϋδροκανναβινόλης (THC) και αποτελεί αγωνιστή αυτής το δραστικό συστατικό για αυτά τα αποτελέσματα (Inui, 2002).

Ο μηχανισμός με τον οποίο τα κανναβινοειδή ασκούν τη δράση τους δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί πλήρως. Αρχικά είχε υποτεθεί ότι μπορεί να δρουν μέσω υποδοχέων ενδορφινών αναστέλλοντας τη σύνθεση των προσταγλανδινών ή την έκκριση της IL-1 (Srivastava et al., 1998· Argilés et al., 2001). Σήμερα όμως γνωρίζουμε ότι η δράση τους ασκείται κυρίως μέσω των CB1 υποδοχέων του υποθαλάμου όπως αποδεικνύεται από μελέτες με χορήγηση αγωνιστών ή και ανταγωνιστών των CB1 υποδοχέων σε αρουραίους (Di Marzo et al., 2001· Martin & Wiley, 2004), ενώ φαίνεται να επηρεάζουν και την ηδονική αξία των τροφών δρώντας μέσω των CB1 υποδοχέων σε δομές του εγκεφάλου που σχετίζονται με το σύστημα ανταμοιβής (βλ. Martin & Wiley, 2004) ή μέσω περιφερικών μηχανισμών που σχετίζονται με CB1 υποδοχείς σε λιποκύτταρα (βλ. Martin & Wiley, 2004).

Κάποιες κλινικές μελέτες με χρήση τετραϋδροκανναβινόλης έδειξαν βελτίωση της όρεξης και της διάθεσης με καμία ή κάποια βελτίωση του σωματικού βάρους (Nelson et al., 1994· Inui, 2002· Jatoi, et al., 2002· Davidson & Chasen, 2008· Tisdale, 2009). Ωστόσο, περισσότερες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες, απαιτούνται να γίνουν για να διευκρινιστεί η αποτελεσματικότητά τους στην καχεξία με δεδομένο ότι δεν έδειξαν όλες οι μελέτες θετική επίδραση (Jatoi, et al., 2002).

Προκινητικοί Παράγοντες

Πολλοί ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο παρουσιάζουν μειωμένη γαστρεντερική κινητικότητα, η οποία είναι μια αναγνωρισμένη επιπλοκή της καρκινικής καχεξίας και είναι ικανή να προκαλέσει ανορεξία, χρόνια ναυτία, πρώιμο κορεσμό και δυσκοιλιότητα που οδηγεί σε μειωμένη θερμιδική πρόσληψη (Pereira & Bruera, 1996).

Ο προκινητικός παράγοντας, μετοκλοπραμίδη, ένα αντι-ντοπαμινεργικό φάρμακο, είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικός για τους ασθενείς που υποφέρουν από χρόνια ναυτία (Bruera & Sweeney, 2000). Μια δόση των 10 mg μπορεί να ανακουφίσει την ανορεξία και τον πρώιμο κορεσμό με ελάχιστες παρενέργειες, οδηγώντας σε σημαντική βελτίωση της όρεξης και της πρόσληψης τροφής (Inui, 2002).

Είναι το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο φάρμακο σε ασθενείς με καρκίνο για την πρόληψη και την αντιμετώπιση του εμετού που προκαλείται από χημειοθεραπεία (Mantovani et al., 2001).

Αναδυόμενα Φάρμακα

Μελατονίνη

Ορμόνη της επίφυσης που μειώνει την παραγωγή του παράγοντα νέκρωσης όγκων α (TNF-a) σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο. Σε μια ελεγχόμενη δοκιμή με 100 ασθενείς, που έπασχαν από μεταστατικό καρκίνο πνεύμονα χορηγήθηκε μελατονίνη. Παρατηρήθηκε ότι λίγοι ασθενείς παρουσίασαν απώλεια βάρους άνω του 10% μετά από χορήγηση μελατονίνης σε σχέση με ασθενείς με εικονική (placebo) θεραπεία (Lissoni, et al., 1996). Ακόμη σε συνδυασμό με άλλα χημειοθεραπευτικά σχήματα επιβράδυνε το ρυθμό καχεξίας και βελτίωσε τα ποσοστά επιβίωσης σε πάσχοντες από καρκίνο του πνεύμονα (Lissoni et al., 1997). Παρόλα αυτά οι επόμενες έρευνες στη συνέχεια δε φαίνεται να δικαιολόγησαν τις προσδοκίες που καλλιεργήθηκαν (Mantovani et al., 2013).

Θαλιδομίδη

Χρησιμοποιήθηκε κατά τη διάρκεια τη διάρκεια της δεκαετίας του 1950 σαν ήπιο αγχολυτικό, υπνωτικό και αντιεμετικό (Bruera & Sweeney, 2000). Αποσύρθηκε όταν αναγνωρίστηκε πως προκαλούσε τερατογενέσεις (Bruera & Sweeney, 2000· Inui, 2002). Τώρα πλέον συνταγογραφείται σε ειδικές περιπτώσεις και όχι σε ευπαθείς ομάδες όπως εγκύους (Inui, 2002).

Είναι ένας αντιφλεγμονώδης παράγοντας που μειώνει την παραγωγή TNF-a σε ζώα και ανθρώπους με καρκίνο, AIDS αναστέλλοντας την απώλεια βάρους στην καχεξία που σχετίζεται με AIDS (Bruera & Sweeney, 2000· Inui, 2002). Σε μια πιλοτική μελέτη, η θαλιδομίδη είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της όρεξης, ευεξίας, ναυτίας και αϋπνίας σε 37 ασθενείς που έπασχαν από καρκίνο μετά από 10 ημέρες θεραπείας -100 mg ημερησίως (Bruera & Sweeney, 2000). Επίσης, σημαντική βελτίωση στην ευεξία και αύξηση του σωματικού βάρους εμφανίζεται σε ασθενείς με AIDS με δόσεις της θαλιδομίδης 300 mg (Inui, 2002).

Όλα τα παραπάνω, υποδεικνύουν ότι η θαλιδομίδη έχει συμπτωματικές επιδράσεις στους καχεκτικούς ασθενείς και κάλλιστα μπορεί να θεωρηθεί ένας αντικαχεκτικός παράγοντας.

Αμινοξέα Διακλαδισμένης Αλυσίδας (BCAAs)

Τα αμινοξέα διακλαδισμένης αλυσίδας (branched chain amino-acids- BCAAs) παρουσιάζουν ενδιαφέρουσες μεταβολικές επιδράσεις. Επιδρούν στη σεροτονεργική δραστηριότητα του εγκεφάλου και αναστέλλουν την υπερέκφραση των πρωτεολυτικών μονοπατιών των μυών (Inui, 2002). Τα BCCAs είχαν προταθεί από καιρό ως αντικαχεκτικοί παράγοντες, αλλά πρόσφατα πραγματοποιήθηκαν κλινικές δοκιμές για να δοκιμάσουν την ικανότητα τους ως διεγερτικά όρεξης και να μειώσουν την απώλεια μάζας σε καχεκτικούς ασθενείς (Tazi & Errihani, 2010). Σε πειράματα που έγιναν σε μοντέλα καρκινικής καχεξίας, τα BCCAs κατέστειλαν την απώλεια σωματικού βάρους, προκαλώντας σημαντική αύξηση στο βάρος σκελετικού μυ (Eley et al., 2007).

B₂ Αγωνιστές

Οι β₂ αδρενεργικοί υποδοχείς προκαλούν μεγάλο ενδιαφέρον καθώς έχουν σημαντική επίδραση στο μεταβολισμό των πρωτεϊνών στους σκελετικούς μυς, ευνοώντας την αύξηση πρωτεΐνης ακόμα και σε πληθυσμούς που ζουν καθιστική ζωή (Argiles et al., 2001).

Αναφέρθηκε ότι η κλενβουτερόλη καταστέλλει την ενεργοποίηση της πρωτεόλυσης των μυών μέσω της δράσης της στο εξαρτώμενο από ουβικουϊτίνη πρωτεολυτικό σύστημα κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης όγκου σε αρουραίους (Costelli et al., 1995).

Εκτός από την κλενβουτερόλη, ενδιαφέρον έχει προκαλέσει και ένας άλλος β₂ αδρενεργικός αγωνιστής, η φορμοτερόλη. Η χρήση της φορμοτερόλης, σε πειραματικά ζώα έχει αποδειχθεί ότι είναι χρήσιμη στην αναστροφή απώλειας μυϊκής μάζας λόγω καρκίνου (Busquets, Figueras, Fuster, et al., 2004).

Η φορμοτερόλη είναι σε θέση να αντιστρέψει τη διαδικασία της απώλειας μυϊκών πρωτεϊνών. Οι επιδράσεις της βασίστηκαν και στην ενεργοποίηση του ρυθμού πρωτεϊνοσύνθεσης και σε αναστολή του ρυθμού πρωτεόλυσης των μυών (Busquets et al., 2004).

Αναβολικά Στεροειδή και Ανδρογόνα

Είναι ευρέως γνωστό, ότι η χρήση αναβολικών και ανδρογόνων αυξάνει τη μυϊκή μάζα σε υγιή άτομα. Πιθανολογήθηκε ότι μπορούσαν ν' αυξήσουν και τη μυϊκή μάζα των ασθενών με καχεξία καθώς υπήρξαν και σχετικές ενδείξεις (Chlebowski et al., 1986). Παρόλα αυτά πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η χρήση τους είναι λιγότερο αποτελεσματική σε σχέση με τη δεξαμεθαζόνη ή την οξική μεγεστρόλη όσον αφορά την όρεξη (Lorpinzi et al., 1999). Η χρήση τους περιορίζεται κατά βάση σε πάσχοντες από Χ.Α.Π. και AIDS, ενώ υπάρχουν και σχετικές αντενδείξεις.

Μη Στεροειδή - Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα – NSAIDs

Γενικά τα μη στεροειδή – αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs) επιδρούν στη διεργασία φλεγμονής και επιτυγχάνουν τη μείωση ή και την υποχώρηση της φλεγμονής. Οι προσταγλανδίνες είναι οι κύριοι μεσολαβητές της φλεγμονής. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η αναστολή της σύνθεσης προσταγλανδινών μειώνει την εξέλιξη του όγκου και μειώνει την καρκινική καχεξία. Ένα γνωστό μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες, η ιβουπροφαίνη, με δόση 400 mg / 3 φορές την ημέρα, μπορεί να αυξήσει το σωματικό βάρος, να μειώσει τα επίπεδα των πρωτεϊνών της οξείας φάσης, της IL-6 και της κορτιζόλης και να παρατείνει την επιβίωση σε υποσιτισμένους ασθενείς με μεταστατικούς συμπαγείς όγκους (Preston et al., 1995· Tisdale, 2009).

Άλλος ένα αντιφλεγμονώδης παράγοντας, η ινδομεθακίνη χορηγούμενη σε δόση των 100 mg/ημέρα (δόση των 50mg, 2 φορές τη μέρα), έχει αποδειχθεί σε μια κλινική δοκιμή (Lundholm et al., 1994) ότι μπορεί να παρατείνει την επιβίωση των ασθενών με μεταστατικούς συμπαγείς

όγκους και μαζί με την ιβουπροφαίνη, έχουν κάποιο ρόλο στην ανακούφιση της καχεξίας και του πυρετού (Inui, 2002).

ΦΑΡΜΑΚΑ ΧΩΡΙΣ ΑΠΟΔΕΛΕΙΓΜΕΝΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Κυπροεπταδίνη

Σημαντικές αποδείξεις, τόσο σε ανθρώπους όσο και σε πειραματόζωα, υπέδειξαν ότι η ανορεξία μπορεί να μεσολαβείται από αυξημένη σεροτονινεργική δραστηριότητα στον εγκέφαλο (Meguid, Fetissoy, Varma et al., 2000). Λαμβάνοντας αυτό υπόψη, έγινε προσπάθεια να εμποδιστεί η σεροτονινεργική δραστηριότητα στον εγκέφαλο, οδηγώντας στη χρήση της κυπροεπταδίνης, ένα αντισεροτονινεργικό φάρμακο με αντισταμινικές ιδιότητες, που έχει αποδειχθεί ότι είναι διεγερτικό όρεξης σε ορισμένες καταστάσεις στον άνθρωπο. Μια τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη διαπίστωσε ήπια διέγερση της όρεξης σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο, αν και αυτό δεν εμπόδισε την προοδευτική απώλεια βάρους (Kardinal et al., 1990). Λόγω όμως των ανεπιθύμητων παρενεργειών της η χρήση της είναι περιορισμένη.

Θεική Υδραζίνη

Λόγω της δράσης της επί της φωσφοενολοπυροσταφυλικής καρβοξυκινάσης, εκτιμήθηκε ότι θα μπορούσε να βελτιώσει την όρεξη και την πρόσληψη τροφής (Barber et al., 1999). Ωστόσο, μελέτες σε καχεκτικούς ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο του πνεύμονα δεν έδειξαν καμία σημαντική επίδραση στην απώλεια βάρους (Loprinzi et al., 1994).

Έτσι, λόγω της μη αποτελεσματικότητάς του το φάρμακο αυτό δε χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση καχεξίας.

Ανταγωνιστές Μελανοκορτίνης (MC4)

Η χρήση των ανταγωνιστών μελανοκορτίνης (MC4) έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική περιορίζοντας την απώλεια άλιπης μάζας σώματος (lean body mass) και ενεργειακής δαπάνης σε κατάσταση ηρεμίας σε ζώα που πάσχουν από καχεξία (Deboer & Marks, 2006). Παρόλα αυτά δεν υπάρχουν αποδείξεις για τη χρήση των ανταγωνιστών MC4 και απαιτούνται κλινικές μελέτες για την αποτελεσματικότητα των ανταγωνιστών στην καχεξία σε ανθρώπους (Argilés et al., 2010).

Συνδυασμός Φαρμάκων

Παρόλο, που η χορήγηση φαρμάκων βοηθάει στη διέγερση της όρεξης και στη διατήρηση του σωματικού βάρους π.χ. χορήγηση προγεσταγόνων και κορτικοστεροειδών, ο προσδιορισμός μιας θεραπείας για την καχεξία έχει προκαλέσει ως επί το πλείστον απογοητευτικά αποτελέσματα. Έχει βρεθεί ότι καλύτερα αποτελέσματα επιφέρει ο συνδυασμός δύο ή περισσότερων αγωγών.

Ένα τέτοιος συνδυασμός είναι η ιβουπροφαίνη με την οξική μεγεστρόλη. Αυτός ο συνδυασμός έχει βρεθεί ότι είναι πιο αποτελεσματικός απ' ό,τι η καθεμία από μόνη της όσον αφορά την αύξηση σωματικού βάρους σε καχεκτικούς ασθενείς με καρκίνο του γαστρεντερικού (McMillan et al., 1999).

Επίσης τα ευρήματα μιας μελέτης απέδειξαν πως από το συνδυασμό αντι-οξειδωτικών, διατροφικής υποστήριξης, προγεσταγόνων και αντιφλεγμονώδους παράγοντα προκύπτουν περισσότερα οφέλη (Mantovani et al., 2008).

Τέλος, ο συνδυασμός διατροφικής υποστήριξης, ινδομεθακίνης (αντιφλεγμονώδης παράγοντας) και ερυθροποιητίνης έχει βελτιώσει τη κατανάλωση ενέργειας και τη φυσική λειτουργία σε ασθενείς με > 10% απώλεια βάρους (Lundholm et al., 2004).

Τα παραπάνω στοιχεία είναι ενθαρρυντικά όσον αφορά τη θεραπεία συμπτωμάτων καχεξίας παρόλα αυτά περισσότερες κλινικές μελέτες επιβάλλονται για τον προσδιορισμό μιας αποτελεσματικής θεραπείας. Πέρα από τη διατροφική υποστήριξη, τη χορήγηση φαρμάκων ή το συνδυασμό αυτών των δύο, πιθανολογείται ότι η άσκηση αποτελεί μια σημαντική συνιστώσα των θεραπευτικών προσεγγίσεων της καχεξίας.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4. ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΚΑΧΕΞΙΑΣ

4.1 Εισαγωγή

Μέχρι σήμερα όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως δεν υπάρχει μια αποτελεσματική μέθοδος θεραπείας. Οι μέχρι στιγμής μέθοδοι, βρίσκονται, οι περισσότερες τουλάχιστον σε πειραματικό στάδιο. Η αποκατάσταση στην καχεξία είναι μια θεραπευτική παρέμβαση κατά την οποία θα συνεργαστούν επιστήμονες διάφορων ειδικοτήτων μεταξύ των οποίων και ο φυσικοθεραπευτής (φ/θ) που κατέχει σημαντική θέση. Ο φ/θ στοχεύει στη μείωση της έντασης των συμπτωμάτων, την πρόληψη της επιδείνωσης της καχεξίας καθώς και τη βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας του ασθενή με καχεξία.

Αρχικά, ο φ/θ θα ελέγξει και θα ασχοληθεί με το αναπνευστικό του ασθενούς, τη δύναμη και αντοχή του μυϊκού συστήματος και τέλος τις διάφορες καθημερινές δραστηριότητες του. Έχοντας λοιπόν, υπ' όψιν αυτό, το πρόγραμμα αποκατάστασης θα περιλαμβάνει:

- 1) Αναπνευστική φυσικοθεραπεία
- 2) Κινησιοθεραπεία και
- 3) Ασκήσεις ενδυνάμωσης και αντοχής

4.2 Αναπνευστική Φυσικοθεραπεία

Η καχεξία, όπως έγινε γνωστό, συνοδεύει και επιπλέκει χρόνιες παθήσεις όπως είναι η Χ.Α.Π. και ο καρκίνος του πνεύμονα. Σαν αποτέλεσμα της απώλειας μυϊκής μάζας και λίπους, μειώνεται η ισχύς και η αντοχή του μυϊκού συστήματος, στο οποίο ανήκουν και οι αναπνευστικοί μύες. Η αδυναμία των αναπνευστικών μυών, επιδεινώνει τη μυϊκή αδυναμία και την κόπωση που νιώθουν οι ασθενείς με καχεξία και δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος επιδείνωσης.

Η φ/θ προσέγγιση των ασθενών με καχεξία περιλαμβάνει σε πρώτη φάση την εφαρμογή αναπνευστικής φυσικοθεραπείας με στόχο:

- τη βελτίωση του τρόπου αναπνοής τους
- την εκμάθηση μιας ελεγχόμενης αναπνοής και μείωσης του έργου αναπνοής τους
- την αύξηση της αντοχής τους και τέλος
- τη διευκόλυνση των λειτουργικών δραστηριοτήτων των ασθενών

Ελεγχόμενη Αναπνοή

Τρόποι ελεγχόμενης αναπνοής:

- 1) Εκπνοή με μισόκλειστα χείλη (pursed-lip breathing)
- 2) Συγχρονισμένη αναπνοή

- Εκπνοή με μισόκλειστα χείλη (pursed – lip breathing): Μέσω αυτού του τρόπου ζητείται από τον ασθενή να πάρει μια ήρεμη εισπνοή από τη μύτη και η εκπνοή του από το στόμα να διαρκέσει 4-6 δευτερόλεπτα, χωρίς διακοπές να προσπαθεί να σβήσει κερί. Μελέτες δείχνουν ότι μ' αυτόν τον τρόπο ο αναπνεόμενος όγκος αυξάνεται και η αντοχή στις ασκήσεις βελτιώνεται (Rochester & Goldberg, 1980· Luce & Culver, 1982· Kisner & Colby, 2003).
- Συγχρονισμένη αναπνοή: Βαθιά και αργή εισπνοή με αύξηση του όγκου κοιλιάς και του θωρακικού τοιχώματος – ήρεμη και αργή εκπνοή με μείωση του όγκου κοιλιάς και του θωρακικού τοιχώματος. Σε πολλούς ασθενείς μπορεί να είναι δύσκολη η εκμάθηση αυτού του τύπου αναπνοής και γι' αυτό ο φ/θ προχωράει σε χωριστή εκμάθηση της θωρακικής και της διαφραγματικής αναπνοής.

Θωρακική Αναπνοή

Θέση εφαρμογής της θωρακικής αναπνοής είναι η ύπτια θέση, με λυγισμένα γόνατα και η τοποθέτηση μαξιλαριού κάτω απ' αυτά. Ο φ/θ τοποθετεί τα χέρια του στο άνω τμήμα του θώρακα και ζητά από τον ασθενή να πάρει μια βαθιά εισπνοή ώστε να σπρώξει τα χέρια του φ/θ προς τα πάνω. Καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της τεχνικής, η κοιλιά παραμένει χαλαρή. Στη συνέχεια, ο φ/θ ζητά από τον ασθενή να βγάλει έξω τον αέρα, ενώ ο πρώτος υποβοηθά την κίνηση πιέζοντας με τα χέρια του στο τέλος της εισπνοής.

Διαφραγματική Αναπνοή

Ο ασθενής πάλι βρίσκεται σε ύπτια θέση με τοποθέτηση μαξιλαριού κάτω από τα γόνατα για να είναι λυγισμένα και για τη χάλαση των κοιλιακών μυών. Αυτή τη φορά τα χέρια του φ/θ είναι τοποθετημένα πάνω στην κοιλιά του ασθενή από τον οποίο ζητείται να πάρει μια βαθιά εισπνοή, να φουσκώσει την κοιλιά και να σπρώξει τα χέρια του φ/θ προς τα επάνω. Καθ' όλη τη διάρκεια οι ώμοι και το θωρακικό τοίχωμα είναι χαλαρά. Στη συνέχεια ζητείται από τον ασθενή να εκπνεύσει βαθιά ενώ τα χέρια του φ/θ πιέζουν στο τέλος της εκπνοής, υποβοηθώντας την κίνηση.



Εικόνα 1: Διδασκαλία της διαφραγματικής αναπνοής στην ημικαθιστή θέση.



Εικόνα 2: Διδασκαλία διαφραγματικής αναπνοής σε καθιστή θέση. Ο ασθενής καθοδηγείται να εκπνεύσει με τον φυσικοθεραπευτή να ασκεί πίεση κατά την εκπνοή (Kigin, 1990).

Ύστερα από την ξεχωριστή εκμάθηση θωρακικής και διαφραγματικής αναπνοής γίνεται εφαρμογή της συγχρονισμένης αναπνοής.

Θέση εφαρμογής: Ο ασθενής σε ύπτια θέση με ένα μαξιλάρι κάτω από τα γόνατα του ώστε να λυγίζουν ελαφρά ή τοποθέτηση του ασθενούς σε καθιστή θέση μπροστά από καθρέφτη, η οποία θέση υποβοηθά τον ασθενή να καταλάβει καλύτερα την τεχνική και να συνεργαστεί καλύτερα με τον φ/θ.

Ο φ/θ τοποθετεί το ένα χέρι στο στέρνο και το άλλο στην κοιλιά ζητώντας από τον ασθενή εκπνοή από το στόμα με σύσπαση θωρακικών και κοιλιακών μυών, ενώ ο φ/θ πιέζει την κοιλιά και το θωρακικό τοίχωμα υποβοηθώντας τη μείωση όγκου της κοιλιάς και του θώρακα. Κατόπιν, ο ασθενής παίρνει μια βαθιά εισπνοή στέλνοντας ομοιόμορφα τον αέρα στο θώρακα και στην κοιλιά ενώ ο φ/θ υποστηρίζει την έκπτυξη κοιλιάς και θώρακα αναγκάζοντας τον ασθενή να εκτελέσει συγχρόνως θωρακική και κοιλιακή αναπνοή. Με αυτόν τον τρόπο ο ασθενής συσπά και χαλαρώνει τους αναπνευστικούς μύες.

Αναπνευστικές Ασκήσεις

Στο πλαίσιο της αναπνευστικής φυσικοθεραπείας, εντάσσονται και οι αναπνευστικές ασκήσεις που θα βελτιώσουν την ισχύ και την αντοχή των αναπνευστικών μυών. Η εκπαίδευση των αναπνευστικών μυών θα συμβάλλει στην επανεκπαίδευση των αναπνευστικών μυών, τη μείωση του έργου αναπνοής και τη βελτίωση του πνευμονικού αερισμού (Jones & Moffatt, 2002).

Βασίζεται σε ειδικά σχεδιασμένες αναπνευστικές συσκευές που ονομάζονται εξασκητές αναπνοής και λειτουργούν με την αρχή της εισπνοής υπό ελεγχόμενη αντίσταση για να βελτιώσουν τη δύναμη και αντοχή των εισπνευστικών μυών και να μειώσουν την εμφάνιση μυϊκής κόπωσης (Μπάρλου & Πανόπουλος, 2006).



Εικόνα 3: Εξασκητής αναπνοής (Μπάρλου & Πανόπουλος, 2006).

Ο φ/θ καλεί τον ασθενή να εισπνεύσει από το στόμιο της συσκευής αρκετές φορές τη μέρα για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, το οποίο αυξάνεται σταδιακά για να αυξηθεί η αντοχή

των εισπνευστικών μυών. Για να προκληθεί ροή αέρα μέσα από τη συσκευή απαιτείται σύσπαση των εισπνευστικών μυών σε τέτοιο βαθμό, ώστε να προκληθεί αρνητική πίεση που θα υπερνικήσει την προκαθορισμένη αντίσταση της συσκευής. Έτσι, εξασκούνται οι εισπνευστικοί μύες με αποτέλεσμα την αύξηση της δύναμης και της αντοχής τους στην κόπωση.

Επειδή κάποια σημεία του πνεύμονα δεν αερίζονται σωστά λόγω αδυναμίας των αναπνευστικών μυών, της μυϊκής κόπωσης ο φυσικοθεραπευτής προσπαθεί να εκπαιδεύσει τον ασθενή να διευρύνει κάποιες περιοχές των πνευμόνων με αποτέλεσμα την πρόκληση καλύτερου αερισμού των πνευμόνων (Jones & Moffatt, 2002).

Αυτές οι ασκήσεις συνήθως εκτελούνται από τον φυσικοθεραπευτή ή μπορεί να τις κάνει ενεργητικά ο ασθενής με τη χρήση μίας ζώνης (Μπάρλου & Πανόπουλος, 2006).

Πλάγια Πλευρική Διεύρυνση

Μπορεί να γίνει μονόπλευρα με αριστερή και δεξιά κατάκλιση με τα πόδια σε κάμψη, αλλά μπορεί να γίνει και αμφοτερόπλευρα από ύπτια ή καθιστή θέση με τα ισχία και τα γόνατα λυγισμένα. Ο φυσικοθεραπευτής τοποθετεί τα χέρια του στην εξωτερική επιφάνεια των κατώτερων πλευρών και ζητάει από τον ασθενή να εκπνεύσει. Κατά την εκπνοή ο φυσικοθεραπευτής πιέζει σταθερά με τα χέρια του τις πλευρές προς τα κάτω.

Πριν ο ασθενής πάρει εισπνοή, ο φυσικοθεραπευτής εκτελεί διάταση προς τα κάτω και μέσα πάνω στο θώρακα ώστε να διαταθούν οι έξω μεσοπλεύριοι μύες με αποτέλεσμα την ευκολότερη σύσπασή τους. Κατά την διάρκεια της εισπνοής, ο φυσικοθεραπευτής ζητάει από τον ασθενή να πάρει μια βαθιά εισπνοή, ώστε να διευρύνει με τον αέρα τις κατώτερες πλευρές ενάντια στα χέρια του. Τέλος, ο ασθενής εκπνέει πάλι και ο φυσικοθεραπευτής πιέζει πάλι τον θώρακα προς τα κάτω και μέσα. Η διεύρυνση μπορεί να εκτελεστεί και από τον ίδιο τον ασθενή πιέζοντας με τα χέρια του και για αντίσταση να χρησιμοποιεί τη ζώνη (Μπάρλου & Πανόπουλος, 2006).



Εικόνα 4: Αμφοτερόπλευρη πλάγια πλευρική διεύρυνση από ύπτια θέση (Kisner & Colby, 2003).



Εικόνα 5: Αμφοτερόπλευρη πλάγια πλευρική διεύρυνση από καθιστή θέση (Kisner & Colby, 2003).

Οπίσθια Διεύρυνση Κατώτερων Πλευρών

Ο ασθενής κάθεται και γέρνει μπροστά σε ένα μαξιλάρι με τα ισχία σε ελαφριά κάμψη. Ο φυσικοθεραπευτής τοποθετεί τα χέρια του στην οπίσθια επιφάνεια των κατώτερων πλευρών και εκτελείται η ίδια διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω (Μπάρλου & Πανόπουλος, 2006).

Πρόσθια Πλευρική Διεύρυνση

Ο ασθενής βρίσκεται σε ύπτια κατάκλιση με λυγισμένα ισχία και γόνατα. Ο φυσικοθεραπευτής τοποθετεί τα χέρια του στην πρόσθια επιφάνεια των κατώτερων πλευρών και εκτελείται πάλι το ίδιο με πριν.

Ασκήσεις για Κινητοποίηση του Θώρακα

Πρόκειται για αναπνευστικές ασκήσεις που μπορεί ο ασθενής να τις κάνει μόνος του συνδυάζοντας τις με ενεργητικές ασκήσεις κορμού και άκρων. Η κίνηση εκτελείται κατά την διάρκεια της εισπνοής και όταν το μέλος φτάνει στην αρχική του θέση παράγεται μία εκπνοή (Frownfelter & Dean, 2005).

Στόχος αυτών των ασκήσεων είναι αρχικά να διατηρήσουν και να βελτιώσουν την κινητικότητα του θωρακικού τοιχώματος, του κορμού και των άκρων όταν επηρεάζεται η αναπνοή π.χ. όταν ένας μυς έχει βραχυνθεί από την μία πλευρά κατά την διάρκεια της εισπνοής εκείνη η πλευρά του θώρακα δεν θα εκταθεί πλήρως. Γι' αυτόν το λόγο χρειάζονται ασκήσεις

που διατείνουν αυτούς τους μύες όταν πραγματοποιείται εισπνοή, για να βελτιωθεί ο αερισμός σε εκείνο το τμήμα του θώρακα (Frownfelter & Dean, 2005).

Σε δεύτερη μοίρα ενισχύεται ή δίνεται έμφαση στο βάθος της εισπνοής ή της εκπνοής π.χ. μπορεί να βελτιωθεί η εκπνοή κάμπτοντας το σώμα του ο ασθενής μπροστά με τα ισχία σε κάμψη ή με την σπονδυλική στήλη κεκαμμένη καθώς εκπνέει. Με αυτό τον τρόπο προκαλείται πίεση των σπλάχνων προς τα πάνω στο διάφραγμα και έτσι ενισχύεται περισσότερο η εκπνοή (Frownfelter & Dean, 2005).

Ασκήσεις για Κινητοποίηση της Μίας Πλευράς του Θώρακα

Ο ασθενής είναι καθιστός και του ζητείται κατά την εισπνοή να κάνει πλάγια κάμψη αντίθετα από τη βραχυμένη πλευρά για να επιμηκυνθούν οι βραχυμένοι μύες.



Εικόνα 6: Κινητοποίηση μιας πλευράς θώρακα κατά τη διάρκεια εισπνοής και εκπνοής. Ο ασθενής γέρνει κατά την εισπνοή από τη μη βραχυμένη πλευρά (Kisner & Colby, 2003).

Μετά του ζητείται να εκπνεύσει και ταυτόχρονα να γείρει προς τη βραχυμένη πλευρά και να πιέσει την πλάγια επιφάνεια του θώρακα με το χέρι του σαν γροθιά.



Εικόνα 7: Κινητοποίηση μιας πλευράς του θώρακα. Ο ασθενής γέρνει προς τη βραχυμένη πλευρά κατά την εκπνοή (Kisner & Colby, 2003).

Για πιο εξελιγμένη άσκηση ζητείται από τον ασθενή να ανυψώσει το χέρι που είναι από τη βραχυμένη πλευρά πάνω από το κεφάλι και να εκτελέσει πλάγια κάμψη προς στην αντίθετη πλευρά (Kisner & Colby, 2003).

Για την Κινητοποίηση του Ανώτερου Θώρακα και τη Διάταση των Θωρακικών Μυών

Ο ασθενής είναι καθιστός και ο φυσικοθεραπευτής του ζητάει να δέσει τα χέρια πίσω από το κεφάλι του και από αυτή την θέση να κάνει οριζόντια απαγωγή ώστε να επιμηκυνθούν οι θωρακικοί μύες. Στη συνέχεια του ζητάει να φέρνει μπροστά τους αγκώνες και να τους ενώσει, να εκπνεύσει τον αέρα και ταυτόχρονα να σκύψει μπροστά (DeTurk & Cahalin, 2004).



Εικόνα 8: Διάταση στους θωρακικούς κατά την εισπνοή (Kisner & Colby, 2003).



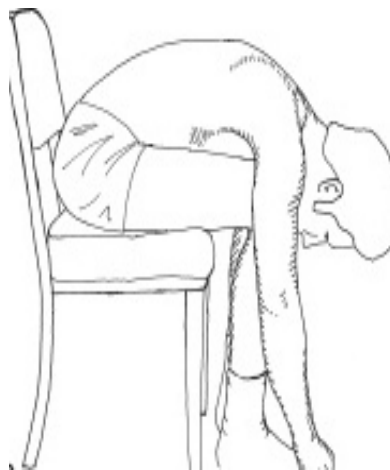
Εικόνα 9: Ο ασθενής ενώνει τους αγκώνες και σκύβει μπροστά για διευκόλυνση της εκπνοής (Kisner & Colby, 2003).

Για την Κινητοποίηση του Ανώτερου Θώρακα και των Ωμων

Ο ασθενής βρίσκεται καθιστός στη καρέκλα. Κατά την εισπνοή ο φυσικοθεραπευτής του παραγγέλλει να φέρει τα άνω άκρα πάνω από το κεφάλι του σε κάμψη 180 μοιρών και ελαφριά απαγωγή ενώ κατά την εκπνοή του λέει να σκύψει μπροστά τον κορμό του με τα ισχία σε κάμψη και προσπαθεί να ακουμπήσει το πάτωμα (Frownfelter & Dean, 2005).



Εικόνα 10: Ο ασθενής φέρνει τους ώμους σε 180 μοίρες και ελαφριά απαγωγή (Kisner & Colby, 2003).



Εικόνα 11: Ο ασθενής σκύβει μπροστά και ακουμπάει με τα χέρια του το πάτωμα, ενισχύοντας την αναπνοή (Kisner & Colby, 2003).

Για την Αύξηση της Εκπνοής Κατά τη Διάρκεια της Βαθιάς Αναπνοής

Ο ασθενής βρίσκεται σε ύπτια θέση με ελαφριά κάμψη στα ισχία και στα γόνατα και ο φυσικοθεραπευτής του ζητάει να πάρει εισπνοή. Έπειτα, του ζητάει κατά την εκπνοή να φέρει τα γόνατα του ένα-ένα προς το στήθος του. Έτσι, το κοιλιακό περιεχόμενο πιέζει το διάφραγμα με αποτέλεσμα αυτό να βοηθάει την εκπνοή (Frownfelter & Dean, 2005).

Ασκήσεις με Ράβδο

Αυτές εκτελούνται από ύπτια, καθιστή και όρθια θέση.

Κάμψη του Ώμου και Επιστροφή

Ο ασθενής πιάνει την ράβδο με τα δύο του χέρια ανοιχτά, ώστε να βρίσκονται στην ίδια ευθεία με τους ώμους του, και την ανυψώνει φέρνοντας τα χέρια ψηλά με κάμψη των ώμων και προσπαθώντας όσο γίνεται οι αγκώνες να είναι εκτεταμένοι. Η ωμοβραχιόνια κίνηση δεν επιτρέπεται να είναι μεγάλη, γι' αυτό δεν πρέπει να ανυψώνεται η ωμοπλάτη, ούτε να κινείται ο κορμός (Kisner & Colby, 2003).

Οριζόντια Προσαγωγή και Απαγωγή του Ώμου

Ο ασθενής αρχικά ανυψώνει την ράβδο σε κάμψη 90 μοιρών με τους αγκώνες σε έκταση και αρχίζει να τραβά την ράβδο προς το θώρακα και μετά την φέρνει μπροστά από εκεί που ξεκίνησε. Και σε αυτήν την περίπτωση δεν πρέπει να κινηθεί ο κορμός (Kisner & Colby, 2003).

Έσω και Έξω Στροφή του Ώμου

Υπάρχουν δύο τρόποι εκτέλεσης.

Πρώτος τρόπος:

Ο ασθενής φέρνει τους ώμους σε απαγωγή 90 μοιρών με τους αγκώνες σε κάμψη 90 μοιρών. Για να εκτελέσει έξω στροφή στρίβει τα χέρια με τη ράβδο με φορά προς το κεφάλι ενώ για έσω στροφή στρίβει τα χέρια κάτω με φορά προς τη μέση (Kisner & Colby, 2003).

Δεύτερος τρόπος:

Οι βραχιόνες βρίσκονται στο πλάι με κάμψη στους αγκώνες 90 μοίρες και ο ασθενής στρίβει τη ράβδο από την μία πλευρά του κορμού στην άλλη προσπαθώντας η στροφή να γίνει από τους ώμους και όχι από τον αγκώνα (Kisner & Colby, 2003).

Κάμψη και Έκταση του Αγκώνα

Με τα αντιβράχια να βρίσκονται σε πρηνισμό ή υπτιασμό, ο ασθενής κρατάει την ράβδο και εκτελεί κάμψη και έκταση των αγκώνων, δηλαδή κλείνει και ανοίγει τους αγκώνες του (Κοτζαηλίας, 2008).

Υπερέκταση του Ωμου

Αυτή η κίνηση μπορεί να εκτελεστεί από πρηνή θέση ή καθιστή θέση τοποθετώντας τα χέρια πίσω από τους γλουτούς πιάνει την ράβδο και την σπρώχνει προς τα πίσω μακριά από το κορμό προσπαθώντας να μην προκληθεί κίνηση στον κορμό (Kisner & Colby, 2003).

Συνδυασμένες Κινήσεις

Όπως ο ασθενής εκτελεί την υπερέκταση του ώμου και σπρώχνει την ράβδο προς τα πίσω μακριά από το κορμό, αρχίζει να κάνει έσω στροφή των ώμων και κάμψη των αγκώνων με αποτέλεσμα το φτερούγισμα της ωμοπλάτης (Kisner & Colby, 2003).

Ο φυσικοθεραπευτής ζητάει από τον ασθενή να εκτελέσει κάμψη ώμων 90 μοίρες με τους αγκώνες σε έκταση και μετά του ζητά να στρίψει τα χέρια ώστε η ράβδος από κάθετη θέση να έρθει σε οριζόντια (Κοτζαηλίας, 2008).

Άλλη άσκηση είναι να φέρνει τη ράβδο προς τα γόνατα του και μετά να την πάει πίσω από τους ώμους και να ακουμπήσει τις ωμοπλάτες του (Κοτζαηλίας, 2008).

Καθώς η ράβδος βρίσκεται πίσω από τον αυχένα, παίρνει μία βαθιά εισπνοή και φέρνει τη ράβδο ψηλά μέχρι οι ώμοι να φτάσουν στις 180 μοίρες με τους αγκώνες εκτεταμένους, έπειτα εκπνέει και φέρνει τη ράβδο στην αρχική της θέση (Κοτζαηλίας, 2011).

Οι ασκήσεις με ράβδο μπορούν να γίνουν όλες και με συνδυασμό εισπνοής κατά την αρχική εκτέλεση και εκπνοής κατά την επαναφορά της ράβδου στην αρχική θέση.

4.3 Κινησιοθεραπεία

Μέσω των διεργασιών που γίνονται στην πάθηση της καχεξίας, η τελευταία οδηγεί σε μειωμένη κινητικότητα και λειτουργία των μυών, σε μείωση της αντοχής και της δύναμης των μυών με αποτέλεσμα την κόπωση, που συνεπάγεται μειωμένη ποιότητα ζωής και τέλος επέρχεται θάνατος.

Όταν οι ασθενείς μένουν ακινητοποιημένοι και εξαιτίας της καχεξίας αδυνατούν να δραστηριοποιούνται, οι μύες αρχίζουν να αδυνατίζουν. Με την παραμονή τους σε ακινητοποίηση χάνουν κάθε μέρα από 3 % μυϊκής μάζας και της μυϊκής τους δύναμης (Stewart, 1989). Αυτό μπορεί να προληφθεί ως ένα βαθμό μέσω της φυσικοθεραπευτικής παρέμβασης και κυρίως με την κινησιοθεραπεία, ασκήσεις αντοχής και αντίστασης καθώς και με

άλλες τεχνικές όπως είναι η νευρομυϊκή ηλεκτρική διέγερση (Neuromuscular Electrical Stimulation - NMES).

Η κινησιοθεραπεία είναι ένα κομμάτι της φυσικοθεραπευτικής αποκατάστασης που στοχεύει να διατηρήσει το εύρος της κίνησης, τη μυϊκή δύναμη στο επίπεδο που είναι, καθώς και να αυξήσει τη μυϊκή δύναμη.

Η κινησιοθεραπεία περιλαμβάνει τις παθητικές κινήσεις, τις ενεργητικές, τις υποβοηθούμενες ενεργητικές και τέλος τις διατάσεις (Hamilton & Luttgens, 2003). Τα πλεονεκτήματα της κινησιοθεραπείας είναι:

- Βελτίωση του καρδιαγγειακού συστήματος
- Βελτίωση μυϊκού τόνου και μυϊκή ενδυνάμωση
- Βελτίωση αντοχής
- Μείωση της ναυτίας και του εμετού που σχετίζεται με τη χημειοθεραπεία σε καρκινικούς ασθενείς
- Αύξηση της όρεξης
- Μείωση του πόνου αφού η άσκηση ενεργοποιεί την απελευθέρωση των ενδορφινών
- Βελτίωση της διάθεσης και αντιμετώπιση κατάθλιψης
- Αύξηση αυτοπεποίθησης ασθενών, βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής και αύξηση χρόνου επιβίωσης

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η κινησιοθεραπεία χωρίζεται σε τρία (3) μέρη: την παθητική κινητοποίηση, την ενεργητική κινητοποίηση και τις διατάσεις.

Παθητική Κίνηση

Η παθητική κινητοποίηση, είναι η κίνηση που παράγεται από εξωτερική δύναμη και όχι με εκούσια μυϊκή σύσπαση (Hamilton & Luttgens, 2003). Αυτή την εξωτερική δύναμη την προκαλεί ο φυσιοθεραπευτής ή ο ίδιος ο ασθενής με άλλο μέρος του σώματός του, καθώς επίσης και με τη χρήση συσκευής. Όταν ο ασθενής αδυνατεί να εκτελέσει ενεργητική κίνηση σε καταστάσεις όπως κώμα, παράλυση, όταν το ενεργητικό εύρος είναι επώδυνο καθώς και σε φλεγμονώδεις καταστάσεις, ο φυσιοθεραπευτής με την παθητική κίνηση αξιολογεί τις εσωτερικές δομές, επιδεικνύει την επιθυμητή κίνηση στον ασθενή, και τέλος την χρησιμοποιεί πριν τη διάταση των ιστών για αύξηση του εύρους κίνησης.

Η παθητική κίνηση έχει ως στόχο:

- τη διατήρηση της ακεραιότητας της άρθρωσης και του μαλακού ιστού.
- τη μείωση των επιδράσεων από το σχηματισμό βραχύνσεων
- τη διατήρηση της μηχανικής ελαστικότητας του μυός
- να βοηθήσει την κυκλοφορία και την αγγειακή δύναμη
- τη βελτίωση της κίνησης του συνοβιακού υγρού για τη θρέψη του χόνδρου και για τη διάχυση των υλικών στην άρθρωση
- τη μείωση ή την αναστολή του πόνου
- να βοηθήσει στη διαδικασία επούλωσης
- να βοηθήσει στη διατήρηση της αντίληψης της κίνησης στον ασθενή

Παρόλα αυτά υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί όσον αφορά τη χρήση της παθητικής κίνησης. Έτσι λοιπόν, η παθητική κίνηση δεν εμποδίζει την μυϊκή ατροφία, δεν αυξάνει την δύναμη και δεν προσφέρει τα αποτελέσματα που προσφέρει η ενεργητική εκούσια μυϊκή σύσπαση (Kisner & Colby, 2003).

Ενεργητική Κίνηση

Είναι η κίνηση που γίνεται με εκούσια μυϊκή συστολή. Επίσης υπάρχει και ο τύπος της υποβοηθούμενης ενεργητικής κίνησης, όπου κατά τη διάρκεια της εκούσιας μυϊκής σύσπασης, παρέχεται μια εξωτερική δύναμη είτε από τον φυσιοθεραπευτή, είτε μηχανικά ή ακόμα και από τον ίδιο τον ασθενή με άλλο μέρος του σώματος του, επειδή οι μύες δεν έχουν την απαραίτητη δύναμη για να κινήσουν μόνοι το μέλος του σώματός τους. Η ενεργητική κίνηση χρησιμοποιείται όταν ο ασθενής δεν έχει καμία αντένδειξη για τη χρήση της και έχει την δύναμη να συσπάσει εκούσια τον μυ, ενώ η υποβοηθούμενη χρησιμοποιείται συνεργικά σε ασθενείς με αδύνατο μυϊκό σύστημα (Hamilton & Luttgens, 2003).

Αυτό το είδος κίνησης, μας προσφέρει σε μεγάλο βαθμό τα ίδια οφέλη με την παθητική κίνηση και επιπλέον οδηγεί στην ανάπτυξη συνέργειας και κινητικών ικανοτήτων για λειτουργικές δραστηριότητες (Kisner & Colby, 2003).

4.4 Ασκήσεις Αντοχής – Αντίστασης

Στην ενεργητική κίνηση συγκαταλέγονται οι ασκήσεις αντοχής και αντίστασης. Η εκπαίδευση με άσκηση αντοχής είναι μια άσκηση όπου στοχεύει σε μεγάλες μυϊκές ομάδες όπου χρησιμοποιείται χαμηλού έως μεσαίου βαθμού ένταση αλλά με υψηλό αριθμό επαναλήψεων και εκτελείται για μεγάλη χρονική περίοδο. Τέτοιες ασκήσεις είναι το περπάτημα, το τρέξιμο, η ποδηλασία, η κολύμβηση, δηλαδή ασκήσεις που αποτελούν την αερόβια δραστηριότητα (Radbruch et al., 2010).

Η εκπαίδευση μέσω της άσκησης αντίστασης δρα σε μικρότερες μυϊκές ομάδες αλλά αποτελείται από μεγαλύτερο βαθμό έντασης με πολλαπλές επαναλήψεις στατικών και δυναμικών συσπάσεων σε μικρότερη χρονική περίοδο (Perniconi et al., 2008). Ασκήσεις αντίστασης μπορούν να γίνουν είτε με αντίσταση με εξωτερική δύναμη από τον φυσικοθεραπευτή όπου και προτιμάται στα αρχικά στάδια που είναι αδύναμοι οι μύες και χρειάζονται ήπια-μέτρια, είτε με εξοπλισμό ή μηχανική συσκευή (Hamilton & Luttgens, 2003).

Τύποι Άσκησης με Αντίσταση

Ισοτονική άσκηση με αντίσταση, είναι ένα είδος άσκησης, όπου εκτελείται, κατά την διάρκεια της επιμήκυνσης ή της βράχυνσης του μυ ενάντια σε συνεχές ή μεταβαλλόμενο φορτίο. Μπορεί να εκτελεστεί με την αντίσταση του θεραπευτή ή με συνεχές αντίσταση από βάρη, ή με μεταβαλλόμενη αντίσταση από μηχανή βαρών (Kisner & Colby, 2003).

Ισοκινητική άσκηση, ονομάζεται η κίνηση που πραγματοποιείται με σταθερό ρυθμό κίνησης. Η σταθερή ταχύτητα, εξασφαλίζεται από μία συσκευή, η οποία ρυθμίζει την ταχύτητα της κίνησης ενός τμήματος του σώματος. Λόγω του ότι η ταχύτητα κίνησης του άκρου είναι σταθερή, η αντίσταση που θα προβάλλει η συσκευή θα είναι διαφορετική. Κατά την κίνηση η αντίσταση που προσφέρεται προσαρμόζεται στις δυνατότητες παραγωγής τάσης του μυός ο οποίος φορτίζεται σε όλο το εύρος κίνησης. Αν ο ασθενής εκτελέσει σωστά την άσκηση ο μυς συσπάται καλύτερα σε όλο το εύρος κίνησης. Αυτός είναι ένας λόγος που οι ερευνητές δηλώνουν ότι η ισοκινητική άσκηση προσφέρει πιο αποτελεσματική ενδυνάμωση από την ισοτονική άσκηση. Κατά την εκτέλεση της ισοκινητικής άσκησης, η ταχύτητα που χρησιμοποιείται, μπορεί να είναι αργή 15-30 μοίρες το δευτερόλεπτο έως πολύ γρήγορη 300-400 μοίρες το δευτερόλεπτο. Καθώς αυξάνεται η ταχύτητα στην μειομετρική ισοκινητική άσκηση, η τάση στο μυ μειώνεται. Με αυτό το είδος άσκησης έχουμε μία αποτελεσματική αύξηση της μυϊκής ισχύος και αντοχής αλλά όχι της δύναμης. Η ισχύ αυξάνεται με ασκήσεις υψηλής έντασης με μεγάλη αντίσταση και γρήγορες ταχύτητες. Αντίθετα, η αντοχή, βελτιώνεται με υπομέγιστες μυϊκές συσπάσεις πολλών επαναλήψεων με διάφορες ταχύτητες (Kisner & Colby, 2003).

Άσκηση με Μηχανική Αντίσταση

Άσκηση με μηχανική αντίσταση, ονομάζεται οποιαδήποτε μορφή άσκησης στην οποία η αντίσταση εφαρμόζεται από κάποια είδη συσκευών. Έχει ως στόχο τη βελτίωση της ισχύος, της

δύναμης και της αντοχής. Όσον αφορά τη λειτουργικότητα, η βελτίωση της χρειάζεται υπερφόρτιση με επιπλέον αντίσταση ή επαναλήψεις. Η χρήση της μηχανικής αντίστασης, χρησιμοποιείται όταν ο ασθενής αποκτήσει μεγαλύτερη από αυτήν που μπορεί να προσφέρει ο θεραπευτής (Kisner & Colby, 2003).

Υπάρχει τεράστια ποικιλία συσκευών και εξοπλισμού στην αγορά.

- Για την ισοτονική άσκηση χρησιμοποιούνται βαράκια (αλτήρες, αλτήρες ρυθμιζόμενου βάρους, δετά βάρη, αμμόσακοι, πέδιλα).
- Συσκευές ελαστικής αντίστασης σε διάφορες διαβαθμίσεις και πάχη. Όσο πιο παχύ είναι το λάστιχο τόσο μεγαλύτερη αντίσταση θα προκαλέσει.
- Συστήματα τροχαλίας τοποθετημένα στον τοίχο με βάρη ή ελατήρια.
- Στατικό Ποδήλατο για να αυξηθεί η δύναμη των κάτω άκρων και η αντοχή. Υπάρχουν και ποδήλατα που παρέχουν αντίσταση και στα άνω άκρα (Kisner & Colby, 2003).

Ασκήσεις Άνω και Κάτω Άκρων

Οι μύες των άνω και των κάτω άκρων συμπεριλαμβάνονται στις δραστηριότητες καθημερινότητας. Οι ασθενείς με καχεξία, παρουσιάζουν περιορισμούς σε αυτές τις δραστηριότητες οπότε θα πρέπει να δίνονται ασκήσεις τόσο για τα άνω όσο και για τα κάτω άκρα.

Το πρόγραμμα ασκήσεων για τα κάτω άκρα θα περιλαμβάνει περπάτημα, ποδήλατο, κυλιόμενο διάδρομο. Στόχος, είναι η αύξηση της λειτουργικής ικανότητας και η ανεξαρτησία. Οι ασκήσεις αυτές θα πραγματοποιούνται 3-5 μέρες τη βδομάδα και η διάρκεια της κάθε συνεδρίας θα είναι από 5-60 λεπτά (Dustine & Moore, 2005).

Οι ασκήσεις για τα άνω άκρα θα περιλαμβάνει εργόμετρο χειρός (arm ergo), ανύψωση βαρών και όργανα με τροχαλία διαφόρων βαρών. Συχνά, χρησιμοποιείται ένα δυναμόμετρο του χεριού για τη μυϊκή δύναμη επειδή είναι εύκολο στη χρήση και αξιόπιστο μέσο για την αντικειμενική μέτρηση της δύναμης. Στόχος αυτών των ασκήσεων είναι η αύξηση της δύναμης των χεριών και της ολικής μυϊκής δύναμης. Το πρόγραμμα αρχικά δε θα περιλαμβάνει βάρη. Θα γίνεται πρόσθεση βαρών σταδιακά και ανάλογα με τις δυνατότητες του κάθε ασθενή. Οι ασκήσεις θα πραγματοποιούνται 3 φορές τη βδομάδα και κάθε συνεδρία θα διαρκεί 20 λεπτά περίπου (Dustine & Moore, 2005).

Η προπόνηση αντοχής θα πρέπει να γίνεται για 20-30 λεπτά με ένταση 60-80% και θα περιλαμβάνει διαλείμματα για 2-3 λεπτά. Το πρόγραμμα πρέπει να εκτελείται 2-3 φορές την εβδομάδα και ο ασθενής θα πρέπει να τα επαναλαμβάνει στο σπίτι τακτικά (Παπαβασιλοπούλου και συν., 2006). Ακόμα το πρόγραμμα αντοχής θα πρέπει να χωρίζεται σε τρεις κατηγορίες την περίοδο προθέρμανσης, την περίοδο της αερόβιας άσκησης και τέλος την περίοδο κρνώματος (Kisner & Colby, 2003).

4.5 Νευρομυϊκή Ηλεκτρική Διέγερση (NMES)

Η νευρομυϊκή ηλεκτρική διέγερση (Neuromuscular Electrical Stimulation – NMES) είναι μια μορφή θεραπείας που χρησιμοποιεί ρεύματα με σκοπό την ενεργοποίηση του σκελετικού μυός και την πρόκληση μυϊκής σύσπασης. Ο ηλεκτρικός νευρομυϊκός ερεθισμός χρησιμοποιείται για τη βελτίωση των επιδόσεων και στην αποκατάσταση για τη σύσπαση και ενεργοποίηση μυϊκών μονάδων, που έχουν παραλύσει σε νοσήματα του νευρικού συστήματος, ώστε να μπορέσουν να επανέλθουν και να επιτελέσουν λειτουργίες (Bouchla et al., 2009).

Συνήθως η NMES είναι χρήσιμη, ως μια εναλλακτική θεραπεία για τους αδύναμους ασθενείς που δυσκολεύονται με τις άλλες μορφές άσκησης όπως η αερόβια (περπάτημα, ποδήλατο, κολύμπι) ή για ασθενείς που είναι αρνητικοί στην εκτέλεση άσκησης. Σε ασθενείς που βρίσκονται σε καλύτερη φυσική κατάσταση η NMES χρησιμοποιείται ως συμπληρωματική θεραπεία για ενίσχυση των αποτελεσμάτων που επιφέρουν άλλες μορφές άσκησης (Bax et al., 2005).

Όπως, αναφέρθηκε παραπάνω, η NMES περιλαμβάνει την εφαρμογή ηλεκτρικού ρεύματος, με σκοπό την ενεργοποίηση του σκελετικού μυός και την πρόκληση μυϊκής σύσπασης. Έτσι, γίνεται άσκηση χωρίς να απαιτείται εκούσια κίνηση των μελών του σώματος. Η άσκηση είναι σημαντική για τους ασθενείς με καχεξία (Perniconi et al., 2008· Gould et al., 2012). Σε πολλές περιπτώσεις όμως η κατάσταση των ασθενών τους εμποδίζει να συμμετέχουν σε προγράμματα ασκήσεων. Ενδεχομένως, η NMES θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική μορφή θεραπείας.

Η NMES χρησιμοποιεί μια φορητή συσκευή για την παροχή ρεύματος και αξιοποιεί αυτοκόλλητα ηλεκτρόδια στο δέρμα, το μέγεθος των οποίων πρέπει να αναλογεί στο μυ πάνω στον οποίο εφαρμόζονται. Μέσω των ηλεκτροδίων το ρεύμα μεταφέρονται ηλεκτρικά φορτία (ιόντα) σε κάποιον ή κάποιους νευράξονες, όπου προκαλείται ένα δυναμικό ενέργειας και στη συνέχεια μέσω κάποιων δυναμικών ενέργειας παράγεται μυϊκή συστολή (Robertson, Ward, Low & Reed, 2006· Steele, Thrasher & Popovic, 2007). Η NMES έχει σαν στόχο μέσω της σύσπασης και της χαλάρωσης των μυών να προκαλέσει μυϊκή κόπωση για να αυξηθεί η μυϊκή δύναμη και η αντοχή και έτσι να προκληθεί μια βελτίωση της ποιότητας ζωής (Robertson et al., 2006· Dehail et al., 2008).

Σε ένα πρόγραμμα αποκατάστασης αρχικά, είναι απαραίτητο να ρυθμιστούν οι παρακάτω παράμετροι: το πλάτος του κάθε παλμού (ms), η συχνότητα (hertz ή Hz), και η ένταση που μετράται σε (milliampere ή mA). Ανάλογα με τη συχνότητα που θα χρησιμοποιηθεί θα υπάρχει επίδραση σε διαφορετικού τύπου μυϊκές ίνες. Σε αυξημένη συχνότητα > 40Hz δρα στις μυϊκές ίνες τύπου II, συμβάλλοντας στη βελτίωση της δύναμης (Bax et al., 2005· Vivodtzev et al., 2008), ενώ σε μειωμένη συχνότητα <10 Hz στοχεύει στις μυϊκές ίνες τύπου I βελτιώνοντας την αντοχή τους.

Μεγαλύτερη βάση δίνεται στη διέγερση του τετρακέφαλου με ή χωρίς κατώτερες μυϊκές ομάδες όπως, οι οπίσθιοι μηριαίοι ή γλουτιαίοι. Ένα επαρκές χρονικό διάστημα είναι 30 - 45 λεπτά από 3 - 5 φορές την εβδομάδα για 4 - 8 εβδομάδες (Maddocks et al., 2011).

5. Ερευνητική Τεκμηρίωση για την Αποτελεσματικότητα της Άσκησης σε Καχεξία

Η καχεξία είναι ένα σύνδρομο, που προκαλεί απώλεια μυϊκής μάζας και λίπους και έτσι μειώνεται η μυϊκή δύναμη και η αντοχή με αποτέλεσμα να περιορίζονται οι καθημερινές δραστηριότητες και να ελαττώνεται η ποιότητα ζωής (Argiles et al., 2012).

Οι ειδικοί έχουν παρέμβει με διάφορες θεραπευτικές μεθόδους για την πρόληψη της καχεξίας και για την αντιστάθμιση των μεταβολικών διαταραχών, όπως με την χρήση φαρμάκων προσπαθώντας να μειώσουν τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες. Παρόλα αυτά η χορήγηση φαρμάκων δεν επιφέρει τα επιθυμητά αποτελέσματα στους ασθενείς με καχεξία (Gould et al., 2012).

Από μελέτες διαπιστώθηκε ότι η σωματική άσκηση αποτελεί ένα σημαντικό τρόπο καταπολέμησης της καχεξίας (Perniconi et al., 2008· Argiles et al., 2012). Μέσω διάφορων μοριακών μηχανισμών και αντιφλεγμονωδών επιδράσεων, η άσκηση είναι αποτελεσματική στην επιβράδυνση της εξέλιξης της καχεξίας. Πιο συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι η άσκηση οδηγεί σε καταστολή της φλεγμονώδους απόκρισης και ενισχύει τη λειτουργία του ανοσοποιητικού, αυξάνει τη δραστηριότητα των αντιοξειδωτικών ενζύμων, το ρυθμό της πρωτεϊνικής σύνθεσης και την ευαισθησία στην ινσουλίνη (Gould et al., 2012).

Άσκηση και Φλεγμονή

Η άσκηση (επαναλαμβανόμενη) έχει τη δυνατότητα να μειώσει τη φλεγμονή εξασθενώντας την κυτταρική απόκριση σε φλεγμονώδη ερεθίσματα και προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες. Είναι γνωστό ότι η οξεία άσκηση επάγει μια ανοσολογική απόκριση με σημαντικά ενισχυμένη την παραγωγή των κυτοκινών που εμπλέκονται σε μια οξεία φάση φλεγμονώδους απόκρισης και των κυτοκινών που περιορίζουν τη φλεγμονώδη απόκριση (Pedersen & Hoffman-Goetz, 2000).

Ωστόσο, οι κλασικές προφλεγμονώδεις κυτοκίνες TNF-α και IL-1β σε γενικές γραμμές δεν αυξάνονται με την άσκηση, υποδεικνύοντας ότι η κυτοκίνη που επάγεται από τη φυσική δραστηριότητα διαφέρει από εκείνη που προκαλείται από λοιμώξεις.

Μελέτες σαν αυτή του Pedersen και συν. (2001) έχουν αναφερθεί στην αύξηση της IL-6 ως απόκριση στην άσκηση. Η IL-6 είναι η πρώτη κυτοκίνη που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της άσκησης, αυξανόμενη έως και 100 φορές σε σχέση με την ένταση και τη διάρκεια της άσκησης και μειώνεται μετά την άσκηση (Pedersen et al., 2001· Febbraio & Pedersen, 2002).

Αν και συχνά αναφέρεται ως φλεγμονώδη κυτοκίνη, η IL-6 δεν επάγει άμεσα φλεγμονή και έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Η αύξηση της IL-6 ακολουθείται από μια αύξηση της αντιφλεγμονώδους κυτοκίνης IL-10 (Pedersen & Pedersen, 2005). Αυτή η αντι-φλεγμονώδης απόκριση στην άσκηση μπορεί να έχει την ικανότητα να μειώνει τη συστηματική φλεγμονή και τις φλεγμονώδεις κυτοκίνες και έτσι να καθυστερήσει ο ρόλος τους στη μεσολάβηση της διαδικασίας απώλειας βάρους στην καχεξία.

Μελέτες έχουν αποδείξει την αντιφλεγμονώδη δράση της IL-6 αφού η τελευταία δρα ανασταλτικά στην παραγωγή του TNF-a και της IL-1β. Η αύξηση της IL-6 οδηγεί στην αύξηση της IL-10 η οποία συμβάλλει στην αντιφλεγμονώδη επίδραση της άσκησης. Η IL-10, είναι η πιο σημαντική αντιφλεγμονώδης κυτοκίνη που βρέθηκε στην ανοσοαπόκριση του ανθρώπου, αναστέλλοντας την παραγωγή των φλεγμονωδών κυτοκινών IL-1α και IL-1β και TNF-a μέσω της αποικοδόμησης του m-RNA των αντίστοιχων γονιδίων τους.

Άσκηση και Φλεγμονή στο Λιπώδη Ιστό

Η προοδευτική απώλεια του λιπώδους ιστού που παρατηρείται στην καχεξία κατά κύριο λόγο οφείλεται σε αύξηση στη λιπόλυση που επάγεται από τον TNF-a. Σε μια μελέτη του Plomgaard και συν. (2008) παρατηρήθηκε ότι έγχυση του TNF-a αυξάνει την ολική λιπόλυση στο σώμα κατά 40%. Η άσκηση έχει την ικανότητα να εξασθενεί τη δράση του TNF-a μέσω της δράσης των αντιφλεγμονωδών κυτοκινών όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Σε μελέτη του Lira και συν. (2009) η IL-10 αυξήθηκε ως απόκριση στην άσκηση αντοχής οδηγώντας στην εξασθένηση της δράσης του TNF-a επομένως και της διαδικασίας της λιπόλυσης.

Άσκηση και Οξειδωτικό Στρες

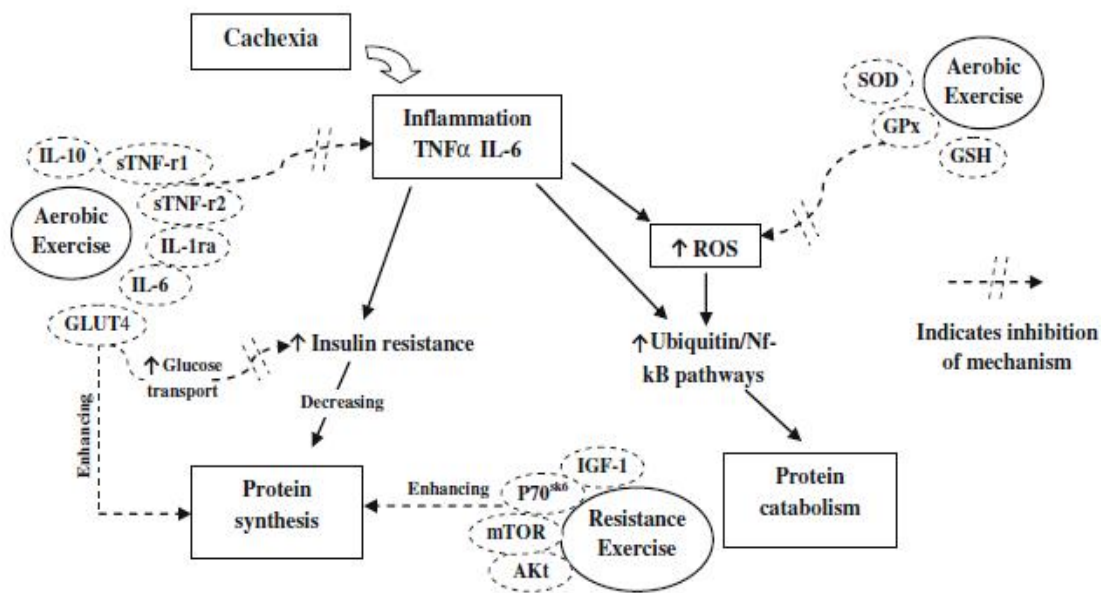
Η παραγωγή των ROS μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στις εξουθενωτικές επιπτώσεις της Χ.Α.Π. και του καρκίνου πνεύμονα, οδηγώντας τα μυϊκά κύτταρα σε μια καταβολική κατάσταση (Gomes-Marcondes & Tisdale, 2002). Από την άλλη πλευρά, η άσκηση είναι γνωστό για την παραγωγή αντι-οξειδωτικής δράσης, μέσω της ενίσχυσης της δραστηριότητας αντιοξειδωτικών ενζύμων (Ji, 1999). Η επαναλαμβανόμενη άσκηση αυξάνει τις δραστηριότητες των ενζύμων δισμουτάση του υπεροξειδίου (SOD) και υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx) σε σκελετικό μυ ενώ η μιτοχονδριακή Mn-SOD και η καταλάση επάγονται στους πνεύμονες και το διάφραγμα. Αυτά τα αντιοξειδωτικά ένζυμα τροφίμων διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην προστασία από την καταστροφή των κυττάρων από τα ROS, με τους δείκτες βλάβης να μειώνονται μετά την άσκηση (Ji, 1999).

Πολυάριθμα μη-ενζυματικά αντιοξειδωτικά υπάρχουν στα μυϊκά κύτταρα, τα οποία προσφέρουν προστασία από τα ROS. Η γλουταθειόνη (GSH) είναι ένα από τα πιο σημαντικά μη ενζυματικά αντιοξειδωτικά στις μυϊκές ίνες. Είναι ένα τριπεπίδιο που συντίθεται στο ήπαρ και μεταφέρεται στους ιστούς μέσω της κυκλοφορίας (Powers & Jackson, 2008), με τις υψηλότερες συγκεντρώσεις να βρίσκονται στους ιστούς με υψηλότερη έκθεση σε οξειδωτικά. Ομοίως, η συγκέντρωση της GSH διαφέρει μεταξύ των σκελετικών μυϊκών ινών, με τις υψηλότερες συγκεντρώσεις να βρίσκονται σε μυϊκές ίνες τύπου I (Leeuwenburgh, 1997). Μελέτες δείχνουν ότι η GSH αυξάνεται κατά την άσκηση αντοχής (Leeuwenburgh, 1997), το οποίο είναι πιθανό να οφείλεται στην αύξηση της γ-γλουταμυλ-κυστεΐνης, ενός ένζυμου που περιορίζει τη βιοσύνθεση της GSH.

Άσκηση και Πρωτεϊνοσύνθεση

Η άσκηση και συγκεκριμένα, η άσκηση με αντίσταση προκαλεί διέγερση της σύνθεσης πρωτεϊνών, που οδηγεί σε υπερτροφία της ακτίνης και μυοσίνης, διεγείροντας τόσο τη μυοϊνιδική και τη μιτοχονδριακή πρωτεϊνοσύνθεση κατά 67% και 69% αντίστοιχα. Μελέτες, όπως του Rennie και των συνεργατών του (1981), πρότειναν την πιθανότητα ότι η μυϊκή πρωτεϊνική σύνθεση μπορεί να κατασταλεί κατά τη διάρκεια της οξείας έξαρσης της άσκησης. Ωστόσο αυτό, γρήγορα αναστράφηκε καθώς παρατηρήθηκε ότι η μυϊκή πρωτεϊνοσύνθεση παρέμεινε σε υψηλά επίπεδα για 72 ώρες μετά από μία (1) ώρα άσκησης στο 67% των ατόμων με μέγιστο φόρτο εργασίας, γεγονός που υποδηλώνει ότι, ακόμη και η μέτρια ένταση σωματικής άσκησης είναι αποτελεσματική στην αύξηση της πρωτεϊνοσύνθεσης.

Η μοριακή ρύθμιση της σύνθεσης των μυϊκών πρωτεϊνών είναι πολύπλοκη και πιθανόν περιλαμβάνει αρκετά διασυνδεδεμένες κυτταρικές οδούς σηματοδότησης. Η σύνθεση πρωτεϊνών εξαρτάται από την μεταγραφή του DNA σε mRNA και τη μετάφραση του mRNA σε πρωτεΐνη. Ένας βασικός ρυθμιστής αυτής της διαδικασίας φαίνεται να είναι ο αυξητικός παράγοντας ινσουλίνης-1 (IGF-1), καθώς η επαγωγή υπερτροφίας σε σκελετικούς μύες σε ενήλικες συνοδεύεται από αυξημένη έκφραση του. Άσκηση με αντίσταση έχει μια ουσιαστική επίδραση στην έκφραση του IGF-1 με αυξημένες συγκεντρώσεις του IGF-1 mRNA που σημειώνεται 48 ώρες μετά την άσκηση.



Εικόνα 12: Βασικοί μηχανισμοί που ευθύνονται για τη ρύθμιση της πρωτεϊνικής σύνθεσης και του μεταβολισμού στην καρκινική καχεξία και η επίδραση της άσκησης (Gould et al., 2012).

Επίδραση της Άσκησης – Αντίσταση ή Αντοχή;

Η σωματική άσκηση, έχει από καιρό ληφθεί υπόψη ως μια πιθανή συμπληρωματική θεραπεία για κάποιες παθολογικές καταστάσεις. Αυτή η άποψη βασίζεται στο ότι η άσκηση του μυϊκού συστήματος είναι ευεργετική για το ίδιο το μυϊκό σύστημα σε υγιή άτομα. Από την άλλη πλευρά, υπάρχει μια ανησυχία ότι η σωματική άσκηση μπορεί να προκαλέσει μεγαλύτερη ζημιά απ' ό,τι οφέλη ιδιαίτερα σε περιπτώσεις / καταστάσεις που το μυϊκό σύστημα είναι καταπονημένο (Perniconi et al., 2008). Διερευνώντας το τελευταίο ενδεχόμενο σε καταστάσεις ρευματοειδούς αρθρίτιδας ο Plasqui (2008) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχουν πολλά αποδεικτικά στοιχεία υπέρ της σωματικής δραστηριότητας και αντίθετα δεν υπάρχουν δεδομένα που να συνηγορούν ότι η άσκηση, ακόμα και μεγάλης έντασης μπορεί να προκαλέσει βλάβη σε συνδέσμους ή στο μυϊκό σύστημα.

Η άσκηση σε γενικές γραμμές έχει αναβολική δράση στους μυς και ανάλογα με το είδος της, προκύπτουν διαφορετικά αποτελέσματα. Βρέθηκε ότι στην άσκηση αντίστασης, προκαλείται μια σημαντική αύξηση της μυϊκής μάζας και περιορισμός της μυϊκής απώλειας (Perniconi et al., 2008). Ακόμη, οι ασκήσεις αντίστασης αυξάνουν τον μυϊκό αερόβιο μεταβολισμό και το ισοζύγιο μυϊκών πρωτεϊνών, τη μυϊκή δύναμη και την αντοχή στη κόπωση (Perniconi et al., 2008).

Η προπόνηση με ασκήσεις αντίστασης είναι επίσης ένας ισχυρός διαμορφωτής της δραστηριότητας του συστήματος ουβικιτίνης-πρωτεασώματος, μέσω της διαφοροποίησης των φλεγμονωδών κυτταροκινών. Το 2008, με δύο ξεχωριστές μελέτες, ο Al-Majid με τους συνεργάτες του και ο Rajak και οι συνεργάτες του, επεξηγούν το πώς επιδρούν οι ασκήσεις αντίστασης στην καχεξία. Σύμφωνα με αυτούς, οι ασκήσεις αντίστασης φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματικές μέσω της απελευθέρωσης της IL-6, η οποία είναι αντι-φλεγμονώδης, όταν απελευθερώνεται από τους μυς, και της IL-15, η οποία είναι έντονα αναβολική. Η IL-6, που προέρχεται από τους μυς, δρα καταστέλλοντας έντονα τον TNF-a και την IL-1. Αυτή η ενέργεια μειώνει σημαντικά την υπερδραστηριότητα του συστήματος ουβικουιτίνης - πρωτεασώματος, το οποίο μπορεί να είναι το πιο κρίσιμο συστατικό της καρκινικής καχεξίας. Η IL-15 λειτουργεί στη συνέχεια για την αύξηση των μυϊκών ινών τύπου II, που φαίνεται να χάνονται επιλεκτικά στην καχεξία. Φαίνεται ότι στις καταστάσεις που οδηγούν σε καχεξία επηρεάζονται διάφορα μεταβολικά μονοπάτια στα οποία εμπλέκονται κυτοκίνες που το τελικό αποτέλεσμα της ενεργοποίησης αυτών των μονοπατιών είναι να εκφράζονται ορισμένα κατασταλαμένα γονίδια (repressed genes) και να επιταχύνεται η αποδόμηση ορισμένων μυϊκών πρωτεϊνών (Pajak, Orzechowska, Pijet, Pijet, Pogorzelska, Gajkowska, & Orzechowski, 2008).

Συμπληρωματικά με τις ασκήσεις αντίστασης, οι ασκήσεις αντοχής όπως υποδεικνύεται από μια μετα-ανάλυση (Perniconi et al., 2008) βρέθηκε ότι εξουδετερώνουν την απώλεια μυϊκής μάζας και την απώλεια απόδοσης στην καχεξία που σχετίζεται με κάποιες χρόνιες παθήσεις όπως το HIV.

Επί του παρόντος, λίγες μελέτες έχουν εξετάσει την επίδραση της προπόνησης με ασκήσεις αντίστασης στην καχεξία, παρά τα προφανή οφέλη που φαίνεται να παρέχει σε υγιή άτομα. Οι μελέτες που έχουν ολοκληρωθεί (Pajak et al., 2008· Al-Majid & Waters, 2008) υποστηρίζουν ότι η προπόνηση με ασκήσεις αντίστασης μπορεί πράγματι να προσφέρει όφελος σε κάποιες περιπτώσεις. Η μελέτη του Al-Majid και Waters (2008) διερευνά το θέμα

επιχειρώντας μια μετα-ανάλυση δεδομένων που έχουν παρουσιαστεί στην αγγλική βιβλιογραφία. Επικεντρώνεται σε τέσσερις (4) κλινικές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες με καρκινοπαθείς. Από τις μελέτες αυτές, φαίνεται μια ευνοϊκή επίδραση ενός προγράμματος προπόνησης το οποίο περιλαμβάνει 2 με 3 σειρές ασκήσεων που επαναλαμβάνονται 8 έως 12 φορές για κάθε ομάδα μιών 1 έως 3 φορές την εβδομάδα σε καρκινοπαθείς που εμφανίζουν κάποια καχεξία. Δυστυχώς οι δύο από αυτές τις μελέτες επιχειρήθηκαν σε γυναίκες που πάσχουν από καρκίνο του στήθους και επομένως δεν μπορεί να εξαχθεί γενικευμένο συμπέρασμα για πάσχοντες από άλλες μορφές καρκίνου, με δεδομένο ότι ο καρκίνος του στήθους δε συσχετίζεται στενά με μυϊκή απίσχυση. Επιπλέον οι άλλες δύο μελέτες εμφανίζουν κάποια μεθοδολογικά προβλήματα (απουσία ομάδων ελέγχου) ή δεν εμφανίζουν ιδιαίτερα σαφή επίδραση της άσκησης στο δείκτη άλιπης μυϊκής μάζας. Διαπιστώνεται δηλαδή ένας σχετικά περιορισμένος αριθμός μελετών με αποτέλεσμα να εξακολουθεί να παραμένει ανοικτό το ερώτημα κατά πόσο η άσκηση δρα ευεργετικά σε καρκινοπαθείς που εμφανίζουν καχεξία. Επίσης και στις περιπτώσεις όπου υπάρχει θετική επίδραση παραμένουν σημαντικά ερωτηματικά ως προς τα χαρακτηριστικά του προγράμματος προπόνησης / άσκησης (ένταση, συχνότητα, αριθμός επαναλήψεων, διάρκεια, επιλογή ειδικών ασκήσεων ανάλογα με την ηλικία και τα ειδικά χαρακτηριστικά του πάσχοντος κ.λπ.).

Αντίστοιχα στις περιπτώσεις πασχόντων από Χ.Α.Π. σχετικά πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς αυτοί μετά την ένταξη τους σε προγράμματα πνευμονικής αποκατάστασης εμφάνισαν σημαντική βελτίωση στη μέγιστη ικανότητα για άσκηση, στην απόσταση που καλύπτουν με το βάδισμα και στην ικανότητα αντοχής (Goldstein et al., 1994· Ries et al., 1995). Επιπλέον μειώθηκαν τα συμπτώματα και βελτιώθηκε η ποιότητα ζωής των πασχόντων (Gosselink et al, 1997). Παρά το γεγονός ότι φαίνεται να πιστοποιείται η χρησιμότητα της ένταξης της μυϊκής εκγύμνασης στο πλαίσιο ενός προγράμματος αποκατάστασης εξακολουθούν να παραμένουν σημαντικά ερωτήματα ως προς το: ποιο είναι το βέλτιστο επίπεδο (ένταση) προπόνησης, ποιοι είναι οι μύες που θα πρέπει να ασκηθούν και με ποιον τρόπο, πώς μπορούν να διατηρηθούν τα όποια οφέλη από μια τέτοια εκγύμναση, ποιος πρέπει να είναι ο καλύτερος συνδυασμός διατροφικής, φαρμακευτικής και φυσιοθεραπευτικής αγωγής, αν αυτά τα προγράμματα έχουν την ίδια επιτυχία σε νοσοκομειακά περιβάλλοντα και στο σπίτι (Gosselink et al, 1997).

Ενδιαφέρον όμως φαίνεται το εύρημα ότι προπόνηση που επιχειρείται στο μέγιστο δυνατό επίπεδο έντασης φαίνεται να βελτιώνει παραμέτρους λειτουργικότητας ακόμα και σε πάσχοντες από Χ.Α.Π. που χαρακτηρίζονται από σημαντικό επίπεδο αναπνευστικής δυσλειτουργίας (Gosselink et al, 1997). Για παράδειγμα βελτιώνεται σημαντικά η ικανότητα περιφερικών μυών να ανταποκρίνονται με επιτυχία σε προγράμματα μεγάλης έντασης σε αντιδιαστολή με προγράμματα μικρής έντασης (Gosselink et al, 1997). Παραμένουν όμως ασυμφωνίες ως προς τον τύπο της εκγύμνασης που θα πρέπει να ακολουθηθεί (κυλιόμενοι διάδρομοι βάδισης ή ποδήλατο) και πώς θα πρέπει να αξιολογείται κάθε άσκηση π.χ. με βάση την επίδραση της στο κατώφλι ανταλλαγής αερίων ή την αύξηση της καρδιακής συχνότητας.

Επίσης διαπιστώνεται ότι τα περισσότερα προγράμματα άσκησης στην αποκατάσταση της Χ.Α.Π. βασίζονται σε ασκήσεις ενίσχυσης της αντοχής . Αυτό σημαίνει πρακτικά ότι η προπόνηση περιλαμβάνει περιόδους συνεχούς άσκησης για 20 - 30 λεπτά, αν και σε πάσχοντες που χαρακτηρίζονται από υπερκαπνία και υποξαιμία μια τέτοια προπόνηση δεν είναι ανεκτή

(Maltais, Leblanc, Simard, *et al.*, 1996· Maltais, LeBlanc, Jobin, *et al.*, 1997). Για αυτούς τους ασθενείς άσκηση έντασης 2 – 3 λεπτών που ακολουθείται από διαλείμματα ανάπαυσης φαίνεται περισσότερο ενδεδειγμένη. Όμως η έρευνα σε αυτό το πεδίο απαιτείται να εντατικοποιηθεί (Gosselink *et al.*, 1997).

Αντίστοιχα σημαντική έρευνα απαιτείται για τους μυς που θα πρέπει να ασκηθούν και με ποιον τρόπο. Για παράδειγμα τα κάτω άκρα ασκούνται κυρίως με χρήση εργομετρικού ποδηλάτου που φαίνεται να βελτιώνει σημαντικά το χρόνο αντοχής και να αυξάνει τις επιδόσεις (αποστάσεις που καλύπτονται) σε κυλιόμενο διάδρομο μετά από 6 λεπτά βάρδισης (Gosselink *et al.*, 1997). Αντίστοιχα ειδικά προγράμματα εκπονούνται με χρήση βαρών για τους μυς της πλάτης και των άνω άκρων που φαίνεται να βελτιώνουν την ισομετρική μυϊκή δύναμη σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου (Gosselink *et al.*, 1997). Σε περιπτώσεις επίσης που ακολουθήθηκε πρόγραμμα χαμηλής έντασης για μυς χεριών και ποδιών παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στην αντοχή των μυών και την ικανότητα αναπνοής αλλά όχι στη μυϊκή δύναμη (Clark, Cochrane, & Mackay, 1996).

Αντίστοιχα η δρ. Franssen αναφέρει στη διατριβή της (2009) ότι ασθενείς με Χ.Α.Π. εμφανίζουν μειωμένη δύναμη στους τετρακέφαλους και τους δικέφαλους μυς σε συγκρίσιμο βαθμό, ενώ η μείωση είναι μεγαλύτερη στους τετρακέφαλους σε άτομα που στερούνται λιπώδους μάζας. Επιπλέον η μυϊκή αντοχή εμφανίζεται μειωμένη μόνο στα κάτω άκρα. Διαπιστώνει δε ότι μετά από οκτώ βδομάδες εντατικής άσκησης σε ολόκληρο το σώμα παρατηρείται βελτίωση της λειτουργίας των τετρακέφαλων μυών, ενώ η λειτουργία των δικέφαλων δε μεταβάλλεται σημαντικά.

Το γεγονός ότι η ισοκινητική δύναμη των τετρακέφαλων και των δικέφαλων μυών επηρεάστηκε στον ίδιο βαθμό δείχνει ότι τα άτομα αυτά χαρακτηρίζονται από γενικευμένη μυϊκή αδυναμία. Το αποτέλεσμα αυτό δεν είναι συμβατό με προηγούμενες μελέτες που δείχνουν πως η λειτουργικότητα στα άνω άκρα διατηρείται σε ικανοποιητικό επίπεδο (Gosselink *et al.*, 1996· Bernard *et al.*, 1998). Συγκεκριμένα ο Bernard και οι συνεργάτες του ανέφεραν μια αναλογικά μεγαλύτερη μείωση στην ισοκινητική δύναμη του τετρακεφάλου από εκείνη του μείζονος θωρακικού και πλατύ ραχιαίου μυ σε 34 ασθενείς με Χ.Α.Π. με φυσιολογικό βάρος σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, ο Gosselink και οι συνεργάτες του (1996) παρατήρησαν χαμηλότερες σχετικές τιμές για ισομετρική δύναμη του τετρακέφαλου μυ σε σύγκριση με τη δύναμη χειρολαβής σε 41 ασθενείς με Χ.Α.Π., που σχετίζονται με τις τιμές αναφοράς. Ωστόσο, σε μια άλλη πιο πρόσφατη μελέτη, οι ίδιοι συγγραφείς (Gosselink *et al.*, 2000) περιέγραψαν μια αντίστοιχου βαθμού αδυναμία για τετρακέφαλους και τους μυς του χεριού. Στην εν λόγω μελέτη, η ισομετρική δύναμη των εγγύς μυών του χεριού επλήγη περισσότερο από ότι των άπω μυών του χεριού. Σε γενικές γραμμές όμως θεωρείται πως οι διαφορές στην ένταση της επιστράτευσης των μυών της ωμικής ζώνης, της εγγύς ομάδας μυών του βραχίονα και των απομακρυσμένων και των ομάδων μυών του χεριού κατά τη διάρκεια των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής μπορεί να ευθύνεται για διάφορους βαθμούς της προετοιμασίας αυτών των ομάδων μυών και κατά συνέπεια για τις σχετικές διαφορές στον παρατηρούμενο βαθμό μυϊκής αδυναμίας (Franssen, 2009). Ακόμα οι μύες της ωμικής ζώνης διεγέρθηκαν επιπρόσθετα σε ασθενείς με Χ.Α.Π., επειδή λειτουργούν ως βοηθητικοί εισπνευστικοί μύες της αναπνοής, όταν ο αερισμός απαιτεί αύξηση (Franssen, 2009). Το γεγονός ότι στις μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί παρατηρείται ετερογένεια όσον αφορά την ηλικία, το φύλο, τη σοβαρότητα της

νόσου και τη σύσταση του σώματος των ασθενών με Χ.Α.Π. που συμμετείχαν στις έρευνες καθώς και διαφορετική μεθοδολογία άσκησης και ο διαφορετικός εξοπλισμός μπορεί να συνέβαλαν στην ύπαρξη αντικρουόμενων αποτελεσμάτων.

Η μελέτη της Franssen ήταν η πρώτη που διερεύνησε τις διαφορές στη μυϊκή αδυναμία μεταξύ των υποομάδων των ασθενών με Χ.Α.Π., ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος. Η μυϊκή δύναμη των κάτω άκρων ήταν περισσότερο μειωμένη σε εξαντλημένους ασθενείς που χαρακτηρίζονταν από παντελή απουσία λίπους από ό, τι σε ασθενείς με διατηρημένη τη μυϊκή μάζα. Βέβαια μετά τη σχετική διόρθωση για τη διαφορά λιπώδους ιστού η μυϊκή δύναμη των τετρακέφαλων μυών ήταν στα ίδια περίπου επίπεδα στις δύο ομάδες, ενδεικτικό ότι η απώλεια μυϊκής μάζας ήταν η βασική αιτία της παρατηρούμενης μυϊκής αδυναμίας. Η παρατήρηση αυτή έρχεται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα μιας άλλης μελέτης (Heijdra et al., 2003), στην οποία αναφέρεται ότι η μυϊκή δύναμη σε ασθενείς με Χ.Α.Π. με φυσιολογικό δείκτη λιπώδους μάζας σώματος εμφανίζεται συγκρίσιμη με αυτή των φυσιολογικών ατόμων. Σε αντίθεση με την προηγούμενη μελέτη ο Clark και οι συνεργάτες του (2000) παρατήρησαν επίσης δυσλειτουργία των μυών σε ασθενείς με ΧΑΠ με φυσιολογικό βάρος και ηπιότερο βαθμό απόφραξης των αεραγωγών. Δεδομένου ότι η δυσλειτουργία των μυών συμβάλλει στην μη ανοχή της άσκησης (Franssen, 2009) και στη μειωμένη ποιότητας ζωής (Simpson et al., 1992), συγκεκριμένες θεραπείες που αποσκοπούν στην ενίσχυση της μυϊκής απόδοσης, όπως η άσκηση αλλά και οι διατροφικές και φαρμακολογικές παρεμβάσεις, δεν πρέπει να περιορίζονται στο υποσύνολο των καχεκτικών ασθενών με Χ.Α.Π. Το γεγονός ότι οι περισσότερες μελέτες συγκλίνουν στην παρουσία μιας επιπρόσθετης μυϊκής αδυναμίας των κάτω άκρων σε καχεκτικούς ασθενείς με Χ.Α.Π. υποδηλώνει πως η χρόνια ελλιπής χρήση των κινητικών μυών των κάτω άκρων είναι πιθανώς σημαντική για την ανάπτυξη αυτής της συμπληρωματικής ατροφίας.

Επίσης τα ευρήματα της μελέτης της Franssen (2009) σε σχέση με τη μυϊκή αντοχή διαφέρουν σε σχέση με αυτά άλλων δημοσιεύσεων (Clark et al., 2000) που δείχνουν πως εμφανίζεται μειωμένη αντοχή των τετρακέφαλων μυών. Η συγκεκριμένη μελέτη δείχνει συγκρίσιμη μυϊκή αντοχή σε ασθενείς με Χ.Α.Π. με φυσιολογικό και μειωμένο δείκτη λιπώδους μάζας. Αυτό ενδεχομένως να υποδηλώνει πως εγγενείς μυϊκές ανωμαλίες να εμπλέκονται στην αυξημένη μυϊκή κόπωση σε ασθενείς με Χ.Α.Π. Ως τέτοιες μπορεί να θεωρηθούν η διαφορετική κατανομή μυϊκών ινών και η αλλαγή ενεργειακού υποστρώματος (Franssen, 2009). Παρά το γεγονός ότι το παραπάνω δεν έχει αποδειχθεί στην Χ.Α.Π., ωστόσο έχει προταθεί πως το αυξημένο οξειδωτικό στρες των μυών που προκαλείται κατά την άσκηση μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη μειωμένης αντοχής των τετρακέφαλων μυών (Couillard et al., 2003). Αντίθετα η μυϊκή αντοχή των άνω άκρων ήταν συγκρίσιμη σε ασθενείς με Χ.Α.Π. και σε άτομα της ομάδας ελέγχου, γεγονός που υποδηλώνει ότι αυτή η λειτουργία των άνω άκρων διατηρείται (Clark et al., 2000· Franssen, 2009). Αυτές οι συνδυασμένες παρατηρήσεις θα μπορούσαν κάλλιστα να σχετίζονται με την άνιση κατανομή μυϊκών ινών τύπου I και διαφορετική οξειδωτική ικανότητα, στους περιφερικούς σκελετικούς μυς ποδιών και χεριών των ασθενών με Χ.Α.Π. (Gea et al., 2001).

Φαίνεται σε γενικές γραμμές πως η άσκηση εντασόμενη σε προγράμματα αναπνευστικής αποκατάστασης βελτιώνει σημαντικά τη λειτουργική ικανότητας άσκησης στη Χ.Α.Π. Η βελτίωση αυτή για να επιτευχθεί είναι πολύ πιθανό να απαιτεί ένα συνδυασμό υψηλής έντασης αερόβιας ποδηλασίας και άσκησης σε διάδρομο, καθώς και ασκήσεις

ενδυνάμωσης για τα κάτω άκρα (Franssen, 2009). Ο συνδυασμός αυτός δηλαδή αερόβια προπόνηση για αύξηση της δύναμης στους τετρακέφαλους μυς και ασκήσεις αντίστασης για αύξηση της αντοχής ενδέχεται να είναι και η καλύτερη στρατηγική για ασθενείς με Χ.Α.Π.

Τα παραπάνω συγκλίνουν ότι η δυσλειτουργία που εμφανίζεται στη ΧΑΠ είναι θεραπεύσιμη με στοχευμένη θεραπεία και ότι θα πρέπει να ακολουθείται μια μεθοδολογία που θα περιλαμβάνει τη μέτρηση της δύναμης και αντοχής για να αξιολογήσει το αποτέλεσμα της αποκατάστασης. Η έλλειψη επίδρασης της άσκησης που παρατηρείται σε κάποιες μελέτες πιθανότατα να σχετίζεται με την ένταση και την εξειδίκευση της άσκησης.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η Χ.Α.Π. θεωρείται η 4^η αιτία θανάτου παγκοσμίως ενώ και ο καρκίνος του πνεύμονα θεωρείται η πλέον επικίνδυνη μορφή καρκίνου. Οι δύο αυτές καταστάσεις αποτελούν σήμερα μείζονα προβλήματα της δημόσιας υγείας παρά την πρόοδο που έχει κάνει η επιστήμη της ιατρικής. Η θνησιμότητα και η νοσηρότητα αυτών των ασθενειών αυξάνονται σημαντικά από την εμφάνιση του συνδρόμου καχεξίας.

Η καχεξία, ένα απειλητικό για τη ζωή μεταβολικό σύνδρομο, χαρακτηρίζεται από απώλεια μυϊκής μάζας και λιπώδους ιστού, που οδηγεί σταδιακά σε μια γενικευμένη αδυναμία και μυϊκή κόπωση και τελικά επέρχεται ο θάνατος.

Η παθογένεια της καχεξίας είναι πολυπαραγοντική και οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην εγκατάσταση της σε ασθενείς που πάσχουν από χρόνιες ασθένειες όπως η Χ.Α.Π. και ο καρκίνος του πνεύμονα είναι πολύπλοκοι. Οξειδωτικό στρες, συστηματική φλεγμονή, μεταβολικές διαταραχές π.χ. καταβολισμός λιπιδίων και πρωτεϊνών και ορμονικές διαταραχές όπως αντίσταση στην ινσουλίνη είναι κάποιοι από τους ενοχοποιητικούς παράγοντες της εμφάνισης της καχεξίας.

Η καχεξία είναι δύσκολα αντιμετωπίσιμη και διάφορες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί με σκοπό την πλήρη κατανόηση των μηχανισμών παθογένειας της για να οδηγηθούμε σε θεραπευτικές προσεγγίσεις που θα επιφέρουν τα επιθυμητά αποτελέσματα.

Μια πρώτη θεραπευτική προσέγγιση προβάλλει μέσω της βελτίωσης της διατροφής και της χορήγησης φαρμάκων. Η διατροφή όμως από μόνη της δεν έχει τα αναμενόμενα αποτελέσματα και επόμενη λύση ήταν η χορήγηση φαρμάκων. Μέσω μελετών αποδεικνύεται ότι φάρμακα όπως τα προγεσταγόνα και τα κορτικοστεροειδή έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα, αν και η μακροπρόθεσμη χρήση των κορτικοστεροειδών ενδέχεται να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες (Tazi & Errihani, 2010). Ελπίδες δίνονται επίσης μέσω των νέων φαρμάκων διότι, δρουν σε διάφορα σημεία και συγκεκριμένα στη διέγερση της όρεξης από το κεντρικό νευρικό σύστημα, τον περιορισμό της παραγωγής κυτοκινών ή όγκων. Επίσης η συνδυασμένη θεραπεία είναι ένας ακόμα αποτελεσματικός τρόπος για την διαχείριση της καχεξίας.

Παρόλα αυτά, μέχρι σήμερα, η διατροφή και η χορήγηση φαρμάκων δεν αποτελούν αποτελεσματικές μεθόδους θεραπείας. Οι μέχρι στιγμής μέθοδοι, βρίσκονται, οι περισσότερες τουλάχιστον, σε πειραματικό στάδιο.

Σκοπός αυτής της εργασίας ήταν να δείξει αν η άσκηση έχει θετικές επιδράσεις στην εξέλιξη της καχεξίας και αν βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Μελέτες έδειξαν ότι η φυσικοθεραπεία μπορεί να παίξει καθοριστικό ρόλο και να βοηθήσει στην αντιμετώπιση της καχεξίας. Ο φ/θ στοχεύει στη μείωση έντασης των συμπτωμάτων, την πρόληψη επιδείνωσης της καχεξίας καθώς και τη βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας του ασθενή με καχεξία και αυτό το επιτυγχάνει σ' ένα βαθμό με ένα πρόγραμμα αποκατάστασης, που περιλαμβάνει αρχικά, ασκήσεις για το αναπνευστικό του ασθενούς το οποίο έχει καταπονηθεί και ο ασθενής κουράζεται εύκολα και αδυνατεί με την

πάροδο του χρόνου να εκτελέσει καθημερινές δραστηριότητες. Η αναπνευστική φυσικοθεραπεία περιλαμβάνει ασκήσεις που βελτιώνουν τον αερισμό των πνευμόνων, αυξάνουν την αντοχή των αναπνευστικών μυών και οδηγούν τον ασθενή στην καλύτερη εκτέλεση λειτουργικών δραστηριοτήτων.

Το πρόγραμμα αποκατάστασης συνεχίζεται με την κινησιοθεραπεία την οποία ο φ/θ χρησιμοποιεί για να διατηρήσει το εύρος κίνησης, να βελτιώσει τη μυϊκή δύναμη και αντοχή. Στη συνέχεια στο πλαίσιο της κινησιοθεραπείας, δίνονται ασκήσεις αντίστασης και αντοχής, για τις οποίες μελέτες απέδειξαν ότι έχουν θετική επίδραση στην εξέλιξη και αντιμετώπιση της καχεξίας, καθώς οι ασκήσεις αυτές επιδρούν κατά τρόπο που επιβραδύνει την εξέλιξη της καχεξίας.

Μετά την αναγνώριση της επίδρασης της άσκησης στη καχεξία διαπιστώθηκε μέσω μελετών ότι οι ασκήσεις αντίστασης είναι πιο επωφελείς και προτιμώνται από τις ασκήσεις αντοχής, διότι οι πρώτες αυξάνουν την μυϊκή μάζα, περιορίζουν τη μυϊκή απώλεια, αυξάνουν το μεταβολισμό, την πρωτεϊνική ισορροπία και την αντοχή στην κόπωση.

Μέσω μετα-αναλύσεων υποδεικνύεται ότι και οι ασκήσεις αντοχής επιφέρουν θετικές επιδράσεις αφού περιορίζουν τη μυϊκή απώλεια και την απώλεια απόδοσης που σχετίζεται με χρόνιες παθήσεις. Παρόλα αυτά φαίνεται από τη διεθνή βιβλιογραφία να προτιμάται η άσκηση με αντίσταση.

Σε γενικές γραμμές όπως φαίνεται από μελέτες δύο δεκαετιών η άσκηση έχει ευεργετικά αποτελέσματα και μέσω της αυξημένης μυϊκής απόδοσης και της ευεξίας βελτιώνεται η ποιότητα ζωής του ασθενούς.

Τα τελευταία χρόνια έχει αρχίσει να διερευνάται ακόμα η NMES ως συμπληρωματική θεραπεία, καθώς φαίνεται να είναι περισσότερο επιθυμητή και αποδεκτή από άλλες μορφές άσκησης λόγω της ευκολότερης και πρακτικότερης εφαρμογής της.

Μελλοντικές έρευνες αναμένεται να αναδείξουν επιπλέον δεδομένα που θα μπορούν να δώσουν απαντήσεις στα ερωτήματα που έχουν τεθεί και ευελπιστούμε να βοηθήσουν στην ανάπτυξη πιο αποτελεσματικών προγραμμάτων για την καταπολέμηση της καχεξίας γενικά αλλά και ειδικά στους ασθενείς με Χ.Α.Π., ανεξάρτητα από το στάδιο που βρίσκονται καθώς και τους πάσχοντες από διάφορες μορφές καρκίνου.

7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

A. ΕΛΛΗΝΙΚΗ

- Κοτζαηλίας, Α.Δ. (2008) *Φυσικοθεραπεία σε κακώσεις του μυοσκελετικού συστήματος*. Θεσσαλονίκη: University Studio Press.
- Κοτζαηλίας, Α.Δ. (2011) *Φυσικοθεραπεία σε παθήσεις του μυοσκελετικού συστήματος*. Θεσσαλονίκη: University Studio Press.
- Μπάρλου, Ε. & Πανόπουλος, Γ.Σ. (2006) *Αναπνευστική Φυσικοθεραπεία (σε Πνευμονικές και μη Παθήσεις)*. Αθήνα.
- Darlene, R.W., & Chung, F. (2009) *Κλινική προσέγγιση στην καρδιοαναπνευστική φυσικοθεραπεία*. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης
- Dustine, J.L., & Moore, G.E. (2005) *Άσκηση- Χρόνιες Παθήσεις & Αναπηρίες*. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.
- Hamilton, N. & Luttgens, N. (2003) *Κινησιολογία: Επιστημονική βάση της ανθρώπινης κίνησης*. Αθήνα: Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε.
- Kisner, C., & Colby, L.A. (2003) *Θεραπευτικές ασκήσεις - Βασικές αρχές και τεχνικές* (Κ. Σπυριδόπουλος & Γ. Σάτκα, μετάφρ.) Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Σιώκης. (Το αρχικό έργο δημοσιεύτηκε το 1996).
- Netter, F.H. (2009) *Παθολογία: Βασικές αρχές* (Κ. Βλάσσης και συν., μεταφρ.). Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.

B. ΔΙΕΘΝΗΣ

- DeTurk, W.E. & Cahalin, L.P. (2004) *Cardiovascular and Pulmonary Physical Therapy: An Evidence-Based Approach*. New York: McGraw-Hill Medical Publishing
- Frownfelter, D., & Dean, E. (2005) *Cardiovascular and Pulmonary Physical Therapy Evidence and Practice* (4th ed.). St Louis: Elsevier Health Sciences
- Jones, M. & Moffatt, F. (2002) *Cardiopulmonary Physiotherapy*. Oxford: BIOS Scientific Publisher Ltd.
- Lundholm, K. & Bosaeus, I. (2006) Dietary Intake, Resting Energy Expenditure, Weight Loss, and Survival in Cancer Patients. In: G. Mantovani S. D. Anker, A. Inui, J.E. Morley, F. Rossi Fanelli, D. Scevola, M.W. Schuster, & S.-S. Yeh (Eds) *Cachexia and Wasting: A Modern Approach* (pp. 495-502). Milan: Springer.
- Pereira, J. & Bruera, E. (1996) Chronic nausea. In E. Bruera & I. Higginson I. (Eds.) *Cachexia-anorexia in cancer patients* (pp. 23-37). Oxford, England: Oxford University Press.

Robertson, V., Ward, A., Low, J., & Reed, A. (2006) *Electrotherapy explained: principles and practice* (4th ed). Oxford: Butterworth Heinemann

Wouters, E.F.M. (2006) Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Treatment of COPD-Related Cachexia In: G. Mantovani, S. D. Anker, A. Inui, J.E. Morley, F. Rossi Fanelli, D. Scevola, M.W. Schuster, & S.-S. Yeh (Eds) *Cachexia and Wasting: A Modern Approach* (pp. 339-348). Milan: Springer.

8. ΑΡΘΡΟΓΡΑΦΙΑ

A. ΕΛΛΗΝΙΚΗ

Γενική Γραμματεία Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας Ελλάδος (Ε.Σ.Υ.Ε.) (2006) *Θάνατοι στην Ελλάδα κατά το έτος 2006, κατά ηλικία του θανόντος και αιτία θανάτου*. Ελλάδα. Retrieved 15th June 2013 from the World Wide Web: <http://www.statistics.gr>

Κόκκινος, Α., & Κατσιλάμπρος, Ν. (2003) Γκρελίνη: Οι έως τώρα γνώσεις και οι ενδιαφέρουσες προοπτικές. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*, 20 (6), 609-616.

Μπούχλα, Α., Καρατζάνος, Ε., Γεροβασίλη, Β., Ζέρβα, Ε., & Νανάς, Σ. (2009) Ηλεκτρικός νευρομυϊκός ερεθισμός ως εναλλακτική μορφή άσκησης στους βαρέως πάσχοντες. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*, 26 (6), 759-777.

Παπαβασιλοπούλου Χ., Πολύζου, Β., Ρεκλείτη, Ε., & Βέη, Ε. (2006) Πνευμονική αποκατάσταση σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια *Πνευμονολογικά Θέματα (Περιοδικές Εκδόσεις της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας)*, τεύχος Απριλίου, 13-17.

Παπαϊωάννου, Β., & Πνευματικός, Ι. (2008) Προσαρμοστικοί μηχανισμοί στη χρόνια υποξία που προκαλεί η ΧΑΠ. *Πνεύμων*, 21 (2), 123-133.

B. ΔΙΕΘΝΗΣ

Akamizu, T., & Kangawa, K. (2010) Ghrelin for cachexia. *Journal of Cachexia, Sarcopenia & Muscle*, 1 (2), 169-176.

Al-Ghimlas, F., & Todd, D.C. (2010) Creatine supplementation for patients with COPD receiving pulmonary rehabilitation: a systematic review and meta-analysis. *Respirology*, 15 (5), 785-795. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01770.x.

Al-Majid, S., & Waters, H. (2008) The biological mechanisms of cancer-related skeletal muscle wasting: the role of progressive resistance exercise. *Biological Research for Nursing*, 10 (1), 7-20.

- American Thoracic Society (1962) Chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema: a statement by the Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Diseases. *The American Reviews of Respiratory Disease*, 85, 762-768. Retrieved 16th May 2013 from the World Wide Web: <http://www.thoracic.org/>
- Andreyev, H.J., Norman, A.R., Oates, J., & Cunningham, D. (1998) Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *European Journal of Cancer*, 34 (4), 503-509.
- Argilés, J.M., Busquets, S., López-Soriano, F.J., Costelli, P., & Penna, F. (2012) Are there any benefits of exercise training in cancer cachexia? *Journal of Cachexia, Sarcopenia & Muscle*, 3 (2), 73-76. doi: 10.1007/s13539-012-0067-5.
- Argilés, J.M., & Lopez-Soriano, F.J. (1999) The role of cytokines in cancer cachexia. *Medicinal Research Reviews*, 19, 223-248.
- Argilés, J.M., Meijssing, S.H., Pallarés-Trujillo, J., Guirao, X., & López-Soriano, F.J. (2001) Cancer cachexia: a therapeutic approach. *Medicinal Research Reviews*, 21, 83-101.
- Barber, M.D., Ross, J.A., & Fearon, K.C. (1999) Cancer cachexia. *Surgical Oncology*, 8, 133-141.
- Bax, L., Staes, F., & Verhagen, A. (2005) Does neuromuscular electrical stimulation strengthen the quadriceps femoris? A systematic review of randomized controlled trials. *Sports Medicine* 35, 191-212.
- Beck, S.A., Smith, K.L., Tisdale, M.J. (1991) Anticachectic and antitumor effect of eicosapentaenoic acid and its effect on protein turnover. *Cancer Research*, 51 (22), 6089-6093.
- Bernard, S., LeBlanc, P., Whittom, F., Carrier, G., Jobin, J., Belleau, R., & Maltais, F. (1998) Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 158, 629-634.
- Bruera, E. (1997) ABC of palliative care. Anorexia, cachexia, and nutrition. *British Medical Journal*, 315 (7117), 1219-1222.
- Bruera E., & Sweeney, C. (2000) Cachexia and asthenia in cancer patients. *The Lancet Oncology*, 1, 138-147.
- Buccheri, G., & Ferrigno, D. (2001) Importance of weight loss definition in the prognostic evaluation of non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*, 34 (3), 433-440.
- Busquets, S., Figueras, M.T., Fuster, G., Almendro, V., Moore-Carrasco, R., Ametller, E., Argilés, J.M., & López-Soriano, F.J. (2004) Anticachectic effects of formoterol: a drug for potential treatment of muscle wasting. *Cancer Research*, 64 (18), 6725-6731.
- Carson, J.A., & Gormican, A. (1977) Taste acuity and food attitudes of selected patients with cancer. *Journal of the American Dietetic Association* 70 (4), 361-365.

- Chlebowski, R.T., Herrold, J., Ali, I., Oktay, E., Chlebowski, J.S., Ponce, A.T., Heber, D., & Block, J.B. (1986) Influence of nadrolone decanoate on weight loss in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer*, 58, 183-186.
- Clark, C.J., Cochrane, J.E., & Mackay, E. (1996) Low intensity peripheral muscle conditioning improves exercise tolerance and breathlessness in COPD. *European Respiratory Journal*, 9, 2590-2596.
- Clark, C.J., Cochrane, L.M., Mackay, E., & Paton, B. (2000) Skeletal muscle strength and endurance in patients with mild COPD and the effects of weight training. *European Respiratory Journal*, 15, 92-97.
- Costelli, P., García-Martínez, C., Llovera, M., Carbó, N., López-Soriano, F.J., Agell, N., Tessitore, L., Baccino, F.M., & Argilés, J.M. (1995) Muscle protein waste in tumor-bearing rats is effectively antagonized by a beta 2-adrenergic agonist (clenbuterol). Role of the ATP – ubiquitin – dependent proteolytic pathway. *The Journal of Clinical Investigation*, 95 (5), 2367-2372.
- Couillard, A., Maltais, F., Saey, D., Debigare, R., Michaud, A., Koechlin, C., LeBlanc, P., & Prefaut, C. (2003) Exercise-induced quadriceps oxidative stress and peripheral muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 167, 1664-1669.
- Davidson, J.A., & Chasen, M.R. (2008) Managing cancer cachexia - A guide to current therapy. *Oncology Exchange*, 7 (3), 8-11.
- Davis, M.P., Dreicer, R., Walsh, D., Lagman, R., & LeGrand, S.B., (2004) Appetite and cancer-associated anorexia: a review. *Journal of Clinical Oncology* 22 (8), 1510-1517.
- Deboer, M.D., & Marks, D.L. (2006) Therapy insight: Use of melanocortin antagonists in the treatment of cachexia in chronic disease. *Nature Clinical Practice: Endocrinology and Metabolism*, 2 (8), 459-466.
- Dehail, P., Duclos, C., & Barat, M. (2008) Electrical stimulation and muscle strengthening. *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique* 51, 441-451.
- Di Marzo, V., Goparaju, S.K., Wang, L., Liu, J., Bátkai, S., Járαι, Z., Fezza, F., Miura, G.I., Palmiter, R.D., Sugiura, T., Kunos, G. (2001) Leptin – regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature*, 410, 822-825.
- Dixit, V.D., Schaffer, E.M., Pyle, R.S., Collins, G.D., Sakthivel, S.K., Palaniappan, R., Lillard, J.W.Jr, & Taub, D.D. (2004) Ghrelin inhibits leptin – and activation –induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T-cells. *The Journal of Clinical Investigation*, 114 (1), 57-66.
- Doucet, M., Laviolette, L., Gagné-Belley, D., Maltais, F. (2007) Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) as a Risk Factor for Glucose Metabolism Perturbation and Insulin Resistance. *Clinical and Investigative Medicine*, 30 (3), 29-30.

- Eley, H.L., Russell, S.T., & Tisdale, M.J. (2007) Effect of branched-chain amino acids on muscle atrophy in cancer cachexia. *The Biochemical Journal*, 407, 113-120.
- Evans, W.J., Morley, J.E., Argiles, J., Bales, C., Baracos, V., Guttridge, D., Jatoi, A., Kalantar-Zadeh, K., Lochs, H., Mantovani, G., Marks, D., Mitch, W.E., Muscaritoli, M., Najand, A., Ponikowski, P., Rossi Fanelli, F., Schambelan, M., Schols, A., Schuster, M., Thomas, D., Wolfe, R., & Anker S.D. (2008) Cachexia: A new definition. *Clinical Nutrition*, 27, 793-799.
- Farkas J., von Haehling, S., Kalantar-Zadeh, K., Morley, J.E., Anker, S.D., & Lainscak, M. (2013) Cachexia as a major public health problem: frequent, costly and deadly. *Journal of Cachexia, Sarcopenia & Muscle*. [Epub ahead of print]
- Febbraio, M.A., & Pedersen, B.K. (2002) Muscle-derived interleukin - 6 mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB Journal*, 16, 1335-1347.
- Ferlay, J., Autier, P., Boniol, M., Heanue, M., Colombet, M., & Boyle, P. (2007) Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 18 (3), 581-592.
- Ferreira, I.M., Brooks, D., Lacasse, Y., Goldstein, R.S., & White, J. (2005) Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, CD000998.
- Ferreira, I.M., Brooks, D., White, J., & Goldstein, R.S. (2012) Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12:CD000998. doi: 10.1002/14651858.CD000998.pub3.
- Franssen, F. (2009) *Sarcopenia in COPD functional and metabolic implications* (Doctoral dissertation). University of Maastricht. Retrieved 27th September 2013 from DART-Europe E-theses Portal (arno.unimaas.nl/show.cgi?fid=14836).
- Gautron, L., & Laye, S. (2009) Neurobiology of inflammation-associated anorexia. *Frontiers in Neuroscience*, 3, 59.
- Gea, J.G., Pasto, M., Carmona, M.A., Orozco-Levi, M., Palomeque, J., & Broquetas, J. (2001) Metabolic characteristics of the deltoid muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*, 17, 939-945.
- Glicksman, A.S., & Rawson, R.W. (1956) Diabetes and altered carbohydrate metabolism in patients with cancer. *Cancer*, 9, 1127-1134.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (updated 2013) *Global Strategy for Diagnosis Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Retrieved 10th May 2013 from the World Wide Web: http://www.goldcopd.org/guidelines_global_strategy_for_diagnosis_management.html
- Goldstein, R.S., Gort, E.H., Stubbing, D., Avendado, M.A., Guyatt, G.H. (1994) Randomised controlled trial of respiratory rehabilitation. *Lancet*, 344, 1394-1397.

- Gomes-Marcondes M.C., & Tisdale, M.J. (2002) Induction of protein catabolism and the ubiquitin - proteasome pathway by mild oxidative stress. *Cancer Letters*, 180 (1), 69-74.
- Gordon, J.N., Green, S.R., & Goggin, P.M. (2005) Cancer cachexia. *Quarterly Journal of Medicine*, 98, 779-788. doi:10.1093/qjmed/hci127.
- Gosselink R, Troosters T, Decramer M. (1996) Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 153, 976-980.
- Gosselink, R., Troosters, T., Decramer M. (1997) Exercise training in COPD patients: the basic questions. *European Respiratory Journal*, 10, 2884-2891. doi: 10.1183/09031936.97.10122884.
- Gosselink, R., Troosters, T., Decramer, M. (2000) Distribution of muscle weakness in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*, 20, 353-360.
- Gould, D.W., Lahart, I., Carmichael, A.R., Koutedakis, Y., & Metsios, G.S. (2012) Cancer cachexia prevention via physical exercise: molecular mechanisms. *Journal of Cachexia, Sarcopenia & Muscle*, 4 (2), 111-124. doi: 10.1007/s13539-012-0096-0.
- Heijdra, Y.F., Pinto-Plata, V., Frants, R., Rassulo, J., Kenney, L., & Celli, B.R. (2003) Muscle strength and exercise kinetics in COPD patients with a normal fat-free mass index are comparable to control subjects. *Chest*, 124, 75-82.
- Horvath, L.H., & Diano, S. (2004) The floating blueprint of hypothalamic feeding circuits. *Nature Reviews Neuroscience*, 5 (8), 662-667.
- Inui, A. (1999a) Cancer anorexia-cachexia syndrome: Are neuropeptides the key? *Cancer Research*, 59, 4493-4501.
- Inui, A. (1999b) Feeding and body weight regulation by a hypothalamic neuropeptides-mediation of the action of leptin. *Trends in Neurosciences*, 22, 62-67.
- Inui, A. (2002) Cancer anorexia-cachexia syndrome: Current issues in research and management. *CA - A Cancer Journal for Clinicians*, 52, 72-91.
- Itoh, M., Tsuji, T., Nemoto, K., Nakamura, H., & Aoshiba, K. (2013) Undernutrition in patients with COPD and its treatment. *Nutrients* 5 (4), 1316-1335. doi: 10.3390/nu5041316.
- Janssens, W., Bouillon, R., Claes, B., Carremans, C., Lehouck, A., Buysschaert, I., Coolen, J., Mathieu, C., Decramer, M., & Lambrechts, D. (2010) Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene. *Thorax*, 65, 215-220.
- Jatoi, A., Windschitl, H.E., & Loprinzi, C.L., Sloan, J.A., Dakhil, S.R., Mailliard, J.A., Pundaleeka, S., Kardinal, C.G., Fitch, T.R., Krook, J.E., Novotny, P.J., & Christensen, B. (2002) Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated

- anorexia: A North Central Cancer Treatment Group study. *Journal of Clinical Oncology*, 20 (2), 567-573.
- Ji, L.L. (1999) Antioxidants and oxidative stress in exercise. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 222, 283-292.
- Kardinal, C.G., Loprinzi, C.L., Schaid, D.J., Hass, A.C., Dose, A.M., Athmann, L.M., Mailliard, J.A., McCormack, G.W., Gerstner, J.B., & Schray, M.F. (1990) A controlled trial of cyproheptadine in cancer patients with anorexia and/or cachexia. *Cancer*, 65 (12), 2657-2662.
- Kigin, C.M. (1990) Breathing exercises for the medical patient: the art and the science. *Physical Therapy*, 70 (11), 700-706.
- Kodama, T., Ashitani, J., Matsumoto, N., Kangawa, K., & Nakazato, M. (2008) Ghrelin treatment suppresses neutrophil-dominant inflammation in airways of patients with chronic respiratory infection. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, 21 (5), 774-779. doi: 10.1016/j.pupt.2008.05.001.
- Kotler, D.P. (2000) Cachexia. *Annals of Internal Medicine*, 133, 622 - 634.
- Laviano, A., Meguid, M.M., Inui, A., Muscaritoli, M., & Rossi-Fanelli, F. (2005) Therapy insight: Cancer anorexia-cachexia syndrome--when all you can eat is yourself. *Nature Clinical Practice: Oncology*, 2 (3), 158-165.
- Leeuwenburgh, C., Hollander, J., Leichtweis, S., Griffiths, M., Gore, M., & Ji, L.L. (1997) Adaptations of glutathione antioxidant system to endurance training are tissue and muscle fiber specific. *The American Journal of Physiology*, 272 (1 Pt 2), R363-369.
- Lira, F.S., Rosa, J.C., Yamashita, A.S., Koyama, C.H., Batista, Jr. M.L., & Seelaender, M. (2009) Endurance training induces depot-specific changes in IL-10/TNF-alpha ratio in rat adipose tissue. *Cytokine*, 45, 80 - 85. doi: 10.1016/j.cyto.2008.10.018. Epub 2008 Dec 20.
- Lissoni, P., Paolorossi, F., Tancini, G., Barni, S., Ardizzoia, A., Brivio, S., Zubelewicz, B., & Chatikhine, V. (1996) Is there a role for melatonin in the treatment of neoplastic cachexia? *European Journal of Cancer*, 32A (8), 1340-1343.
- Lissoni, P., Paolorossi, F., Ardizzoia, A., Barni, S., Chilelli, M., Mancuso, M., Tancini, G., Conti, A., & Maestroni, G.J. (1997) A randomized study of chemotherapy with cisplatin plus etoposide versus chemoendocrine therapy with cisplatin, etoposide and the pineal hormone melatonin as a first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer patients in a poor clinical state. *Journal of Pineal Research*, 23 (1), 15-19.
- Loprinzi, C.L., Goldberg, R.M., Su, J.Q., Mailliard, J.A., Kuross, S.A., Maksymiuk, A.W., Kugler, J.W., Jett, J.R., Ghosh, C., Pfeifle, D.M., et al. (1994) Placebo-controlled trial of hydrazine sulfate in patients with newly diagnosed non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 12 (6), 1126-1129.
- Loprinzi, C.L., Kugler, J.W., Sloan, J.A., Mailliard, J.A., Krook, J.E., Wilwerding, M.B., Rowland, K.M.Jr., Camoriano, J.K., Novotny, P.J., & Christensen, B.J. (1999) Randomized

comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. *Journal of Clinical Oncology*, 17 (10), 3299-306.

- Luce, J.M., & Culver, B.H. (1982) Respiratory muscle function in health and disease. *Chest*, 81 (1), 82-90.
- Lundholm, K., Daneryd, P., Bosaeus, I., Körner, U., & Lindholm, E. (2004) Palliative nutritional intervention in addition to cyclooxygenase and erythropoietin treatment for patients with malignant disease: Effects on survival, metabolism, and function. *Cancer*, 100 (9), 1967-1977.
- Lundholm, K., Gelin, J., Hyltander, A., Lönnroth, C., Sandström, R., Svaninger, G., Körner, U., Gülich, M., Kärrefors, I., Norli, B., et al. (1994) Anti-inflammatory treatment may prolong survival in undernourished patients with metastatic solid tumors. *Cancer Research*, 54 (21), 5602-5606.
- Lundholm, K., Holm, G., & Schersten, T. (1978) Insulin resistance in patients with cancer. *Cancer Research*, 38, 4665 - 4670.
- Maddocks, M., Murton, A.J., & Wilcock, A. (2011) Improving muscle mass and function in cachexia: non-drug approaches. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 5 (4), 361-364. doi: 10.1097/SPC.0b013e32834bdde3.
- Maltais, F., LeBlanc, P., Simard, C., Jobin, J., Bérubé, C., Bruneau, J., Carrier, L., Belleau, R. (1996) Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 154, 442-447.
- Maltais, F., Leblanc, P., Jobin, J., Bérubé C, Bruneau, J., Carrier, L., Breton, M.J., Falardeau, G., Belleau, R. (1997) Intensity of training and physiologic adaptation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 155, 555-561.
- Mannino, D.M., & Buist, A.S. (2007) Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*, 370, 765-773.
- Mantovani, G., Macciò, A., Lai, P., Massa, E., Ghiani, M., & Santona, M.C. (1998) Cytokine activity in cancer-related anorexia/cachexia: role of megestrol acetate and medroxyprogesterone acetate. *Seminars in Oncology*, 25 (Supplement 6), 45-52.
- Mantovani, G., Macciò, A., Massa, E., & Madeddu, C. (2001) Managing cancer -related anorexia / cachexia. *Drugs*, 61, 499-514.
- Mantovani, G., Madeddu, C., Macciò, A. (2013) Drugs in development for treatment of patients with cancer-related anorexia and cachexia syndrome. *Drug Design, Development and Therapy*, 7, 645-656
- Mantovani, G., Madeddu, C., Macciò, A., Gramignano, G., Lusso, M.R., Massa, E., Astara, G., & Serpe, R. (2004) Cancer-related anorexia/cachexia syndrome and oxidative stress: an

- innovative approach beyond current treatment. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 13 (10), 1651-1659.
- Mantovani, G., Macciò, A., Madeddu, C., Gramignano, G., Serpe, R., Massa, E., Dessì, M., Tanca, F.M., Sanna, E., Deiana, L., Panzone, F., Contu, P., Floris, C. (2008) Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment for patients with cancer cachexia: interim results. *Nutrition*, 24 (4), 305-313. doi: 10.1016/j.nut.2007.12.010. Epub 2008 Feb 11.
- Martin, B.R., & Wiley, J.L. (2004) Mechanism of action of cannabinoids: How it may lead to treatment of cachexia, emesis and pain. *Journal of Supportive Oncology*, 2, 305-316.
- McMillan, D.C., Wigmore, S.J., Fearon, K.C., O' Gorman, P., Wright, C.E., & McArdle, C.S (1999) A prospective randomized study of megestrol acetate and ibuprofen in gastrointestinal cancer patients with weight loss. *British Journal of Cancer*, 79, 495-500.
- Meguid, M.M., Fetissov, S.O., Varma, M., Sato, T., Zhang, L., Laviano, A., & Rossi-Fanelli, F. (2000) Hypothalamic dopamine and serotonin in the regulation of food intake. *Nutrition*, 16 (10), 843-857.
- Nelson, K., Walsh, D., Deeter, P., Sheehan, F. (1994) A phase II study of delta-9-tetrahydrocannabinol for appetite stimulation in cancer-associated anorexia. *Journal of Palliative Care*, 10, 14-18.
- Pajak, B., Orzechowska, S., Pijet, B., Pijet, M., Pogorzelska, A., Gajkowska, B., & Orzechowski, A. (2008) Crossroads of cytokine signaling--the chase to stop muscle cachexia. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 9, 251-264.
- Petersen, A.M., & Pedersen, B.K. (2005) The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of Applied Physiology*, 98, 1154-1162.
- Pedersen, B.K., Hoffman-Goetz, L. (2000) Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiological Reviews*, 80, 1056-1073.
- Pedersen, B.K., Steensberg, A., & Schjerling, P. (2001) Muscle-derived interleukin -6: possible biological effects. *The Journal of Physiology*, 536 (2), 329-337.
- Perniconi, B., Albertini, M.C., Teodori, L., Belli, L., Rocchi, M., & Coletti, D. (2008) A meta-analysis on a therapeutic dilemma: to exercise or not to exercise in cachexia. *Basic Applied Myology*, 18 (5), 115-120.
- Plasqui, G. (2008) The role of physical activity in rheumatoid arthritis. *Physiology and Behavior*, 94 (2), 270-275.
- Plomgaard, P., Fischer, C.P., Ibfelt, T., Pedersen, B.K., & van Hall, G. (2008) Tumor necrosis factor-alpha modulates human in vivo lipolysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93, 543-549.
- Powers, S.K., & Jackson, M.J. (2008) Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiological Reviews*, 88, 1243-1276.

- Preston, T., Fearon, K.C., McMillan, D.C., Winstanley, F.P., Slater, C., Shenkin, A., & Carter, D.C. (1995) Effect of ibuprofen on the acute-phase response and protein metabolism in patients with cancer and weight loss. *The British Journal of Surgery*, 82 (2), 229-234.
- Radbruch, L., Elsner, F., Trottenberg, P., Strasser, F., Baracos, V., & Fearon, K. (2010) *Clinical practice guidelines on cancer cachexia in advanced cancer patients*. Aachen Department of Palliative Medicinen/ European Palliative Care Research Collaborative. Retrieved 9th June 2013 from the World Wide Web: <http://www.epcrc.org>
- Rennie, M.J., Edwards, R.H., Krywawych, S., Davies, C.T., Halliday, D., Waterlow, J.C., & Millward, D.J. (1981) Effect of exercise on protein turnover in man. *Clinical Science*, 61, 627-639.
- Reuter, S., Gupta, S.C., Chaturvedi, M.M., & Aggarwal, B.B. (2010) Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radical Biology and Medicine*, 49 (11), 1603-1616. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006.
- Ries, A.L., Kaplan, R.M., Limberg, T.M., Prewitt, L.M. (1995) Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of Internal Medicine*, 122, 823-832.
- Rochester, D.F., & Goldberg, S.K. (1980) Techniques of respiratory physical therapy. *The American Review of Respiratory Physical Therapy*, 122 (5 Pt 2), 133-146.
- Simpson, K., Killian, K., McCartney, N., Stubbing, D.G., Jones, N.L. (1992) Randomised controlled trial of weightlifting exercise in patients with chronic airflow limitation. *Thorax*, 47, 70-75.
- Srivastava, M.D., Srivastava, B.I., Brouhard, B. (1998) Delta 9 tetrahydrocannabinol and cannabidiol alter cytokine production by human immune cells. *Immunopharmacology*, 40 (3), 179-185.
- Steele, C., Thrasher, A., & Popovic, M. (2007) Electrical stimulation approaches to the restoration and rehabilitation of swallowing: a review. *Neurological Research*, 29, 9-15.
- Tayek JA (1992) A review of cancer cachexia and abnormal glucose metabolism in humans with cancer. *Journal of the American College of Nutrition*, 11, 445-456.
- Tazi, E.M., & Errihani, H. (2010) Treatment of cachexia in oncology. *Indian Journal of Palliative Care*, 16 (3), 129-137.
- Tisdale, M.J. (1997) Biology of cachexia. *Journal of the National Cancer Institute*, 89 (23), 1763-1773.
- Tisdale, M.J. (2009) Mechanisms of cancer cachexia. *Physiological Reviews*, 89 (2), 381-410. doi: 10.1152/physrev.00016.2008.
- Tzanakis, N., Anagnostopoulou, U., Filaditaki, V., Christaki, P., & Siafakas, N. COPD group of the Hellenic Thoracic Society (2004) Prevalence of COPD in Greece. *Chest*, 125 (3), 892-900.

- Van den Pol, A.N. (2003). Weighing the role of hypothalamic feeding neurotransmitters. *Neuron*, 40 (6), 1059-1061.
- Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, Barnes PJ, Fabbri LM, Martinez FJ, Nishimura M, Stockley RA, Sin DD, & Rodriguez-Roisin R. (2013). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, GOLD Executive Summary. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 187 (4), 347-365. doi: [10.1164/rccm.201204-0596PP](https://doi.org/10.1164/rccm.201204-0596PP)
- Vivodtzev, I., Lacasse, Y., & Maltais, F. (2008) Neuromuscular electrical stimulation of the lower limbs in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, 28 (2), 79-91. doi: 10.1097/01.HCR.0000314201.02053.a3.
- Von Haehling, S. & Anker, S.D. (2010) Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers *Journal of Cachexia, Sarcopenia & Muscle*, 1 (1), 1-5.
- Wagner P.D. (2008) Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *European Respiratory Journal*, 31, 492-501.
- Werk, E.E. Jr., Macgee, J., Sholiton, I.J. (1964) Altered cortisol metabolism in advanced cancer and other terminal illnesses: excretion of 6-hydroxycortisol. *Metabolism*, 13, 1425–1438.
- World Health Organization (January 2013) *Cancer*. Geneva: World Health Organization (WHO) Retrieved 12th July 2013 from the World Wide Web: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
- World Health Organization (November 2012) *Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)* Geneva: World Health Organization (WHO). Retrieved 9th June 2013 from the World Wide Web: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/index.html>
- World Health Organization (2008) *World Health Statistics 2008*. World Health Organization (WHO). Retrieved 29th September 2013 from the World Wide Web: http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS08_Full.pdf
- Wu, T.C., Huang, Y.C., Hsu, S.Y., Wang, Y.C., & Yeh, S.L. (2007) Vitamin E and vitamin C supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal for Vitamin and Nutritional Research*, 77, 272-279.
- Yeh, S.S., Wu, S.Y., Lee, T.P., Olson, J.S., Stevens, M.R., Dixon, T., Porcelli, R.J., & Schuster, M.W. (2000) Improvement in quality of life measures and stimulation of weight gain after treatment with megestrol acetate oral suspension in geriatric cachexia: results of a double blind, placebo-controlled study. *Journal of the American Geriatric Society*, 48 (5), 485-492.