

Kanserde Kaşeksi Patofizyolojisi ve Egzersizin Etkisi: Geleneksel Derleme

Cancer Cachexia Pathophysiology and Effect of Exercise: Traditional Review

^{id} Ezgi ERGİN^a, ^{id} Didem KARADİBAK^b

^aDokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İzmir, Türkiye

^bDokuz Eylül Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi, Kardiyopulmoner Rehabilitasyon Bölümü, İzmir, Türkiye

ÖZET Kanser kaşeksi (KK); beslenme desteğiyle düzelmeyen, ilerleyici fonksiyonel bozulma, iskelet kas kütlesi kaybı ile karakterize çok faktörlü bir sendromdur ve ileri evre kanser hastalarında oldukça yüksek oranlarda görülmektedir. Prekaşeksi, kaşeksi ve refrakter kaşeksi olarak 3 evresi bulunmaktadır. Sistemik inflamasyon, tümör hücrelerinden proinflatuar sitokin üretimiyle tetiklenmektedir. Sitokin üretiminin organlara yayılma etkisi akut faz yanıtı, katabolik-anabolik uyarı değişimleri, artmış enerji harcaması, azalmış enerji alımı, anoreksiya, insülin direnci, oksidatif stres artışı, mitokodriyal disfonksiyon, yağ dokusunda ve kasta kayıplara yol açmaktadır. KK’de çok faktörlü patofizyoloji nedeniyle kapsamlı değerlendirme yapılmalıdır. Değerlendirme, uygun tedavi planının belirlenmesinde oldukça önemlidir. Net bir tedavi planı bulunmamasına rağmen egzersizin etkili olabileceği belirtilmiştir. Yapılan hayvan çalışmalarında, aerobik egzersizin oksidatif kapasitede artma, tümör hacminde ve inflamasyonda azalma ve kas atrofisini önlemeyi sağladığı bulunmuştur. Dirençli egzersizin KK’li bireylerde güvenli ve uygulanabilir olduğu, hareketlilik, kas kuvveti ve yağsız vücut kütlelerinde anlamlı artış sağladığı görülmüştür. Hayvan çalışmalarında dirençli egzersizin; inflamasyon ve hiperlipidemide azalma, kilo alımı ve protein sentezinde artma sağladığı bildirilmiştir. Yapılan hayvan çalışmalarında, aerobik ve dirençli kombine egzersizin; protein katabolizması ve oksidatif strese azalma, kas kaybını önleme ve kas kütlelerinde artma sağladığı belirtilmiştir. Egzersiz, umut verici ve farmakolojik olmayan bir yaklaşımdır ve KK’li bireylerde egzersizin etkilerinin incelendiği çalışmalar ihtiyaç vardır. Bu çalışmada, KK’nin patofizyolojisi, kullanılan değerlendirme yöntemleri ve egzersizin patofizyoloji üzerine etkilerinin derlenmesi amaçlanmıştır.

ABSTRACT Cancer cachexia (CC) is characterized by progressive functional deterioration and loss of skeletal muscle mass, which doesn’t improve with nutritional support, and is seen at very high rates in advanced cancer patients. It has stages as precachexia, cachexia and refractory cachexia. Systemic inflammation is triggered by proinflammatory cytokines production from tumor cells. The effect of cytokine production spreading to organs causes acute phase response, catabolic-anabolic stimulus changes, increased energy expenditure, decreased energy intake, anorexia, insulin resistance, increased oxidative stress, mitochondrial dysfunction, loss of muscle and adipose tissue. Because of the multifactorial pathophysiology in CC, comprehensive evaluation should be performed. Evaluation is significant in determining the appropriate treatment plan. Although there isn’t clear treatment plan, exercise can be effective. Animal studies reported that aerobic exercise increases oxidative capacity, reduces tumor volume and inflammation and prevents muscle atrophy. Resistance exercise has been reported to be feasible and safe in individuals with CC, provides significant improvements in mobility, muscle strength and lean body mass. Animal studies, reported that resistance exercise reduces inflammation and hyperlipidemia, increases weight and protein synthesis. Animal studies, stated that aerobic and resistance combined exercise is effective in reducing protein catabolism and oxidative stress, preventing muscle loss and improving muscle mass. Exercise is a promising non-pharmacological approach and exercise studies are needed for CC in adults. This study aimed to review the pathophysiology, evaluation methods and the effects of exercise on the pathophysiology.

Anahtar Kelimeler: Kanser; kaşeksi; patofizyoloji; egzersiz; egzersiz tedavisi

Keywords: Cancer; cachexia; pathophysiology; exercise; exercise therapy

Kaşeksi; iştah, kilo ve iskelet kası kaybı, yorgunluk, fonksiyonel bozulma ve yaşam kalitesinde düşüşe neden olan çok faktörlü bir sendromdur. Kan-

ser, kaşeksi ile ilişkili birçok kronik hastalıktan biridir. Kaşeksi, ileri evre kanser hastalarında oldukça yüksek oranlarda görülmektedir. Görülme sıklığına

Correspondence: Ezgi ERGİN

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İzmir, Türkiye

E-mail: eezgi.eergin@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Health Sciences.

Received: 13 Mar 2023

Received in revised form: 24 Apr 2023

Accepted: 27 Apr 2023

Available online: 12 May 2023

2536-4391 / Copyright © 2023 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

yönelik yaklaşık değerler; pankreas ve mide kanserinde %80, prostat, akciğer ve kolon kanserinde %50, lösemide ve meme kanserinde %40 olarak bildirilmiştir.¹ Kaşeksi riski; gastrointestinal sistem, akciğer ve karaciğer kanserinde %70-90, meme, lösemi ve deri kanserinde %20-80 arasındadır.² Kansere bağlı ölümlerinin %20'sinden dolayı olarak kaşeksinin sorumlu olduğu belirtilmiştir.¹

Uluslararası konsensusa göre kanser kaşeksisini (KK); beslenme desteği ile düzelmeyen, ilerleyici fonksiyonel bozulma, iskelet kas kütlesi kaybı ile karakterize çok faktörlü bir sendromdur.³ KK'nin; prekaşeksi, kaşeksi ve refrakter kaşeksi evreleri bulunmaktadır. Kaşeksinin ilerleyiş riski; kanser türü, evresi, gıda alımı, hareketsizlik ve sistemik inflamasyon varlığı gibi ilişkili faktörlere bağlıdır.³ Prekaşekside; anoreksi, metabolik değişiklikler ve \leq %5 istemsiz kilo kaybı görülebilmektedir. Açlık olmadan 6 ayda kilo kaybının %5'ten fazla olması veya kilo kaybı %2'den fazla ve beden kütle indeksi (BKİ) 20 kg/m²'den az olan veya kilo kaybı %2'den fazla ve sarkopenik bireyler kaşeksi olarak sınıflandırılmaktadır. Refrakter kaşekside, tedaviye yanıt vermeyen kanser, düşük performans durumu (Dünya Sağlık Örgütü skoru 3 veya 4) ve 3 aydan kısa bir yaşam beklentisi görülmektedir.³

PATOFİZYOLOJİ

KK patofizyolojisi; akut faz yanıtı, kronik sistemik inflamasyon, anabolik-katabolik sinyal değişimleri, negatif enerji dengesi ve çeşitli organ değişikliklerini içermektedir.

KRONİK SİSTEMİK İNFLAMASYON

Tümör hücrelerinden, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), interlökinler (IL; IL-1 β , IL-6), interferon- γ (IF- γ) ve nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimi sistemik inflamasyonu tetikler, azalmış albumin ve yükselmiş C-reaktif protein (CRP) ile akut faz yanıtı gelişir. KK'de; IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin kronik olarak yükseldiği bulunmuştur.⁴

TNF- α , kortikotropin salgılayıcı hormon [Corticotrophin-releasing hormone (CRH)] konsantrasyonunu artırarak gıda alımını azaltır. TNF- α ; NF- κ B

aktivasyonu ile ubiquitin proteazom yolu [ubiquitin proteasome pathway (UPP)] uyarılmasına, protein yıkımında ve kaybında artışa, c-Jun N-terminal kinaz (JNK) artışı ve glukoz taşıyıcı reseptör 4 (GLUT4) aktivitesinde azalmayla insülin direncine neden olur.⁵ TNF- α 'nın reaktif oksijen türlerini (ROS) ve p38 mitojenle aktif protein kinaz (P38 MAPK) aktivasyonunu artırır.⁶ Özetle TNF- α ; insülin direncine neden olarak glukoneogenezi, lipolizi ve proteolizi artırır; glikojen, lipid ve protein sentezini azaltır ve IL-1 oluşumunu indükler. KK'ye IL-1, triptofan artışı ve P38 MAPK aktivasyonu olarak 2 yol ile etki eder. KK'de artan IL-1; hipotalamustan serotonin üretim artışına yol açan triptofan artışı ile anoreksiyayı indükler, serotonin artışına, erken doymaya ve iştahsızlığa neden olur.⁷

IL-6 artışı, transkripsiyon-3'ün sinyal dönüştürücü ve aktivatörünü [signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3)] fosforile eden Janus kinaz aktivasyonunu başlatır. IL-6'nın STAT3 aktivasyonu ile kas atrofisini tetikleyip kas protein yıkımı ile iskelet kasında akut faz yanıtını uyardığı; karaciğerde akut faz yanıtı ile metabolik yeniden şekillenmeyi etkilediği, kas ve yağ kaybı üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olduğu belirtilmektedir.⁸ STAT3 aktivasyonu, hipotalamusta iştah kaybı, vücut ağırlığı kaybı ve gıda alımının baskılanmasına neden olmaktadır.

BOZULMUŞ ANABOLİK-KATABOLİK DENGESİ

İnflamasyon; kas proteininin yıkımını artıran anabolik bir hormon olan insülin direncine, lipolizi ve yağ asidi oksidasyonunu indükleyen katabolik sinyallerin artışına sebep olur.⁵ Ayrıca KK'deki inflamasyon, iskelet kası oksidatif metabolizmasını azaltıp, oksidatif stresi artıran mitokondriyal disfonksiyon ile ilişkili bulunmuştur.⁹ Bu durumun, mitokondride ROS artışına ve yaşlanmayla ilgili p38 MAPK yolunun aktivasyonu sonucu ilerleyici kas kaybına yol açtığı bildirilmiştir.⁶

Aktivin, miyostatin ve büyüme farklılaşma faktörü 15 [growth differentiation factor 15 (GDF15)] kaşekside katabolik sinyallerle ilişkilidir. Miyostatin, kasta atrofiye yol açmaktadır. GDF15, hipotalamusu etkileyerek iştah kaybı, anoreksiya ve kaşeksiye neden olmaktadır.¹⁰ Protein sentezini kontrol eden ve kas hipertrofisi sağlayan insülin benzeri büyüme fak-

törü-1 [insulin-like growth factor 1 (IGF-1)] ile uyandırılan rapamisin'in memeli hedefi [mammalian target of rapamycin (mTOR)] yolu, aktivin ve miyostatin tarafından inhibe edilmektedir.¹¹ mTOR; kinaz yolunda bozulma, protein sentezinde azalmaya neden olmaktadır.

NEGATİF ENERJİ DENGESİ

İnflamasyon, bağışıklık tepkisi, organların artan enerji talebi, azalan enerji verimliliği, kanser tipi, tümörün tipi ve yükü istirahat enerji harcamasında (İEH) artışa neden olmaktadır. Kansere bağlı yetersiz beslenme, tümörün tipi ve yeri, kansere yönelik alınmakta olan tedavi gibi faktörler yetersiz enerji alınmasına neden olmaktadır. Artmış enerji harcaması ve azalmış enerji alımı negatif enerji dengesine, protein, lipid ve glukoz metabolizmalarında değişim ile hem yağ dokusunda hem de yağsız dokuda önemli kayıplara yol açmaktadır.¹²

Enerji harcamasını etkileyen birçok mekanizma bulunmaktadır. Tümör oksijenli durumda bile yüksek glukoz alımı, glikoliz ve laktata sahiptir ve fazla laktatın, karaciğerde glukoz dönüşümünde KK hastaları daha yüksek adenosin trifosfat [adenosine triphosphate (ATP)] tüketmektedir.¹³ Kanser'in iskelet kasında mitokondriyal ATP sentezini azalttığı ve KK'de inflamasyonun iskelet kasında oksidatif metabolizmayı azaltıp, oksidatif stresi artırabilen mitokondriyal disfonksiyona sebep olduğu bulunmuştur.⁹ KK hastalarında, oksidatif metabolizmanın azalmasına bağlı kronik yorgunluk yaygın olarak görülmektedir.

KK'de İEH'nin artmasının bir diğer önemli nedeni, kahverengi adipoz dokuda (KAD) ve iskelet kaslarında artan yağ asidi oksidasyonudur. Erişkinlik dönemine kadar düşüş gösteren KAD, KK hastalarının %80'inde, yaşıt kontrollerin ise %13'ünde bulunmaktadır.¹⁴ Lipoliz ve yağ asidi oksidasyonu, proinflamatuvar faktörler ve tümör kaynaklı lipid mobilize edici çinko- α 2-glikoprotein [Zinc α 2-glycoprotein (ZAG)] ile indüklenmektedir.¹⁵

KK'NİN ORGANLAR ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Kastaki değişimin yanı sıra bağışıklık sistemi, hipotalamus, pankreas, karaciğer, mitokondri, yağ dokusu

ve kardiyak yapılar da kaşeksi patofizyolojisinden etkilenmektedir (Şekil 1).

İmmün sistem, sistemik inflamasyonun iskelet kasındaki direkt etkileri nedeniyle KK patofizyolojisinde başlangıç konumundadır. KK, tümör hücrelerinden proinflamatuvar sitokinlerin üretiminin organlara yayılma etkileriyle gelişmektedir. Bu durum, katabolik ve anabolik uyarı değişimleri, negatif enerji dengesi, anoreksiya, akut faz yanıtı, insülin direnci, mitokondriyal disfonksiyon, yorgunluk, yağ dokusunda ve kasta kayıplara yol açmaktadır.

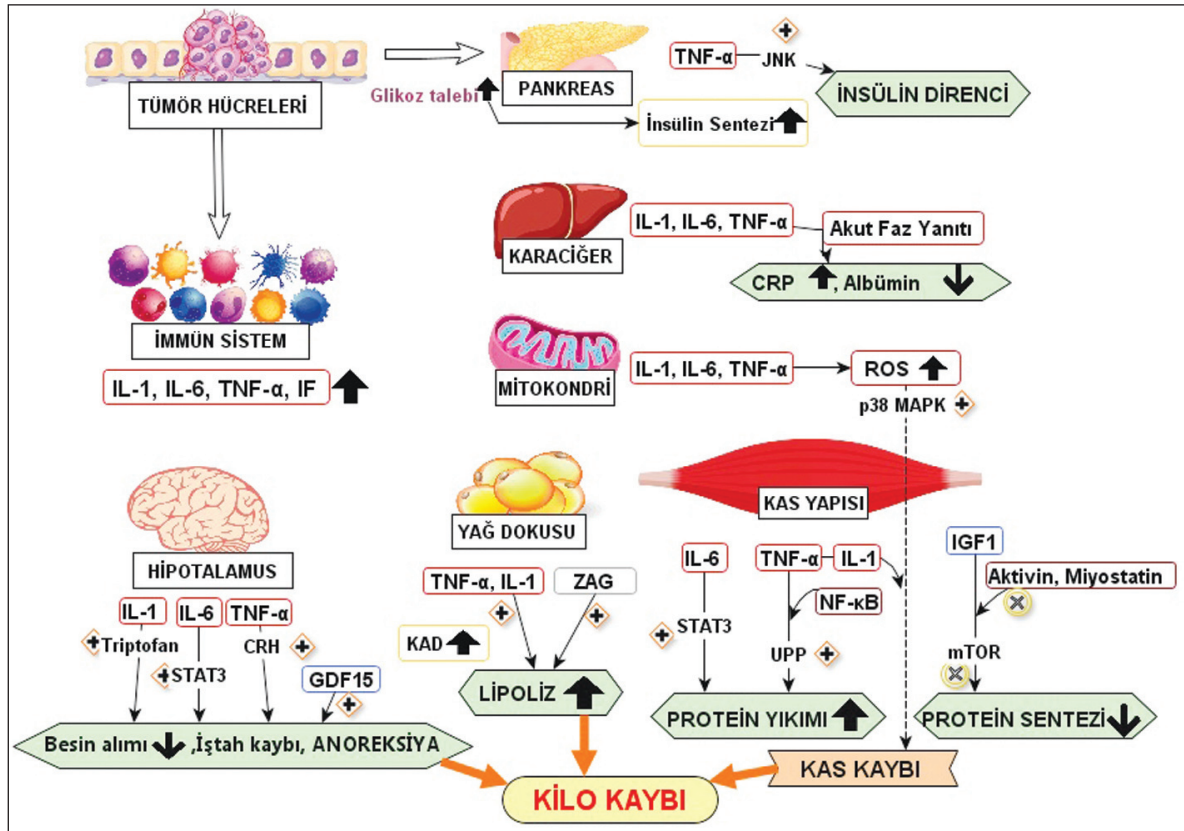
İştah kaybı, kaşeksinin erken evrelerinde gelişmektedir.¹⁶ Proinflamatuvar sitokinler anoreksijenik nöron aktivitesinde artış ile hipotalamus ve santral sinir sisteminde inflamasyona sebep olurken, GDF-15'in ise anoreksiyayı beyin yapılarındaki iştah bölgelerini etkileyerek uyardığı belirtilmektedir.¹⁰ Ayrıca kanser tedavisi, tat duyası değişimleri, azalmış aktiviteler ve depresyon da anoreksiya gelişimini etkilemektedir.

Pankreasın glukoz dengesini sağladığı endokrin fonksiyonu ve sindirim enzimlerini salgıladığı ekzokrin fonksiyonu bulunmaktadır. Tümör dokusunun artmış glukoz talebi, glukoz üretimi ve insülin sentezi sonucu KK hastalarında insülin direnci gelişmektedir. Pankreas fonksiyonlarında bozulma, besin alımı, kas metabolizması ve kaşeksi seyrini olumsuz etkilemektedir.

Karaciğer, IGF-1 gibi hormonların, CRP gibi akut faz proteinlerinin, yağ asidi, glukoz, amino asit gibi enerji maddelerinin depo ve sentez yeridir. Akut faz protein sentezi, sitokinler ile uyarılmaktadır. Kaşektik karaciğerde mitokondriyal disfonksiyon görüldüğü, ATP üretimi için daha fazla besin maddesi kullanıldığı belirtilmiştir. Tümörün yüksek glukoz kullanımı, karaciğerde Cori döngüsü artışına ve artmış glukoz üretimine sebep olmaktadır. KK hastalarında artmış Cori döngüsüyle daha yüksek ATP tüketilmesi hipermetabolizmaya neden olmaktadır.¹³

KK'de KAD'da artış görülmektedir. KAD ve iskelet kaslarında artan yağ asidi oksidasyonu İEH artışı ve negatif enerji dengesi gelişmektedir.

TNF- α , IL-6 ve IL-1 gibi proinflamatuvar faktörler ve aktivin, miyostatin, GDF15 ile katabolik uyarı artışı, IGF-1 gibi anabolik uyarıların azalması sonucu



ŞEKİL 1: Kanser kaşeksisi patofizyolojisi.

+: Aktivasyon artışı; x: İnhibisyonu belirtmektedir. IL: İnterlökinler (IL; IL-1, IL-6); TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α ; IF: İnterferon; STAT3: Sinyal dönüştürücü ve aktivatörü 3; CRH: Kortikotropin salgılatıcı hormon; GDF15: Büyüme farklılaşma faktörü 15; JNK: c-Jun N-terminal kinaz; CRP: C-reaktif protein; ROS: Reaktif oksijen türleri; P38 MAPK: p38 mitojenle aktive olan protein kinaz; ZAG: Çinko- α 2-glikoprotein; KAD: Kahverengi adiipoz doku; NF- κ B: Nükleer faktör-kappa B; UPP: Ubikuitin proteozom yolu; IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1; mTOR: Rapamisin'in memeli hedefi.

iskelet kasındaki protein içeriği azalır. UPP, STAT3, p38 MAPK gibi yolların aktive olmasıyla kas kütlelerinde kayıp gerçekleşir. Proinflamatuvar sitokinlerin hedefi olduğu için tip II kas liflerinin, kaşekside en çok etkilenen lifler olduğu belirtilmiştir.¹⁷

Kardiyovasküler komplikasyonlar, KK'de başlıca ölüm nedenleri arasındadır. İskelet kaslarındaki etkilenimin yanı sıra kardiyak kaslarda da UPP aktivasyonu gibi nedenlerle kardiyak atrofi ve disfonksiyon görülmektedir. Kardiyak atrofisinin en önemli nedenlerinden biri, NF- κ B'nin katılımıyla UPP aktivasyonu sonucu miyofibrillerde protein yıkımının artmasıdır.¹⁸

DEĞERLENDİRME

KK'de değerlendirme, patolojinin çok faktörü olması nedeniyle birçok alanı kapsamalıdır. Beslenme du-

rumu, enerji dengesi, vücut kompozisyonu, biyobelirteçler, semptomlar, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi değerlendirilmelidir (Tablo 1). Hastanın genel durumunun belirlenmesi, uygun tedavi planını belirlemede önemlidir.

EGZERSİZ

KK için etkin ve net bir tedavi planı günümüzde bulunmamaktadır. Tedavi planında beslenme desteği, KK'nin yalnızca bazı yönlerinde gelişme sağlamaktadır ve ilaç tedavisi kanser hastalarında çeşitli yan etkilere neden olabilmektedir. Bu nedenle KK'de etkili ve güvenli tedavi önem arz etmektedir.

Kanser hastaları için haftada 3-5 güne yayılmış haftalık 150 dk'lık orta yoğunlukta aerobik egzersiz hedefi ve haftada 2-3 gün büyük kas gruplarını içeren dirençli egzersiz önerilmektedir.³⁰ Egzersiz (aerobik,

TABLO 1: Kanser kaşeksisinde kullanılan değerlendirme yöntemleri.

Beslenme durumunun değerlendirilmesi	- Mini beslenme değerlendirmesi ¹⁹ - Malnütrisyon evrensel tarama aracı ²⁰ - Hastanın oluşturduğu subjektif global değerlendirme ²¹ - Beslenme risk taraması-2002 ²²
Enerji dengesinin değerlendirilmesi	- İndirekt kalorimetri - Harris-Benedict bazal metabolizma hızı denklemi
Vücut kompozisyonunun değerlendirilmesi	- Antropometrik yöntemler (Skinfold ölçümleri, kilo, boy, BKİ ve belirli süredeki kilo değişimi) - Biyoelektrik impedans analizi ²³ - Bilgisayarlı tomografi ²³ - Çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi ²³
Biyobelirteçlerin değerlendirilmesi	- CRP - Serum albumini - Modifiye Glasgow Prognostik Skoru ²⁴ - Nötrofil lenfosit oranı ²⁵ - Prognostik beslenme indeksi ²⁶ - IL; IL-1β, IL-6, İF-γ, TNF-α gibi sitokinler ⁴ - Çinko-α2-glikoprotein (ZAG) - Aktivin - Miyostatin - Büyüme farklılaşma faktörü 15 (GDF15)
Semptomların değerlendirilmesi	- Edmonton Semptom Değerlendirme Ölçeği ²⁷ - Anoreksiya-kaşeksi tedavisi fonksiyonel skalası (FAACT) ²⁷ - Beslenme etki semptomları ²⁸ - Kaşeksi Skoru ²⁹
Fonksiyonel durum ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi	- Günlük yaşam aktiviteleri - Anoreksiya-kaşeksi tedavisi fonksiyonel skalası (FAACT) ve anoreksi-kaşeksi alt skalası ve kanser tedavisi fonksiyonel genel ölçeği (FACT-G) (FACT-G + FFACT) ²⁷ - Kısa Form-36 Sağlık Anketi - Avrupa Kanser Tedavi ve Araştırma Örgütü-Yaşam Kalitesi Anketi (EORTCQLQ-C30) - Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu Performans Durumu (ECOG) - Karnofsky Performans Skalası - 6 dakika yürüme testi - El kavrama kuvveti - 30 saniye otur-kalk - Zamanlı kalk ve yürü testi

BKİ: Beden kitle indeksi; CRP: C-reaktif protein; IL: İnterlökin.

dirençli veya kombine egzersiz) ile ilgili bir metaanalizde, egzersizin kanser hastaları ve kurtulanlarda mortaliteyi ve nüks riskini azalttığı gösterilmiştir.³¹ KK'de egzersiz; inflamasyonu, oksidatif stresi ve protein yıkımını azaltabilmekte, yağ ve glukoz metabolizmasını düzenleyebilmekte ve protein sentezini artırabilmektedir.³²⁻³⁵ Egzersiz, bu konuda umut verici ve farmakolojik olmayan bir yaklaşım olsa da yapılan çoğu çalışma hayvan çalışmalarıdır. Yakın zamanda yapılan bir derlemede, KK insan çalışmalarının egzersizin etkinliğinin belirlemede yetersiz kal-

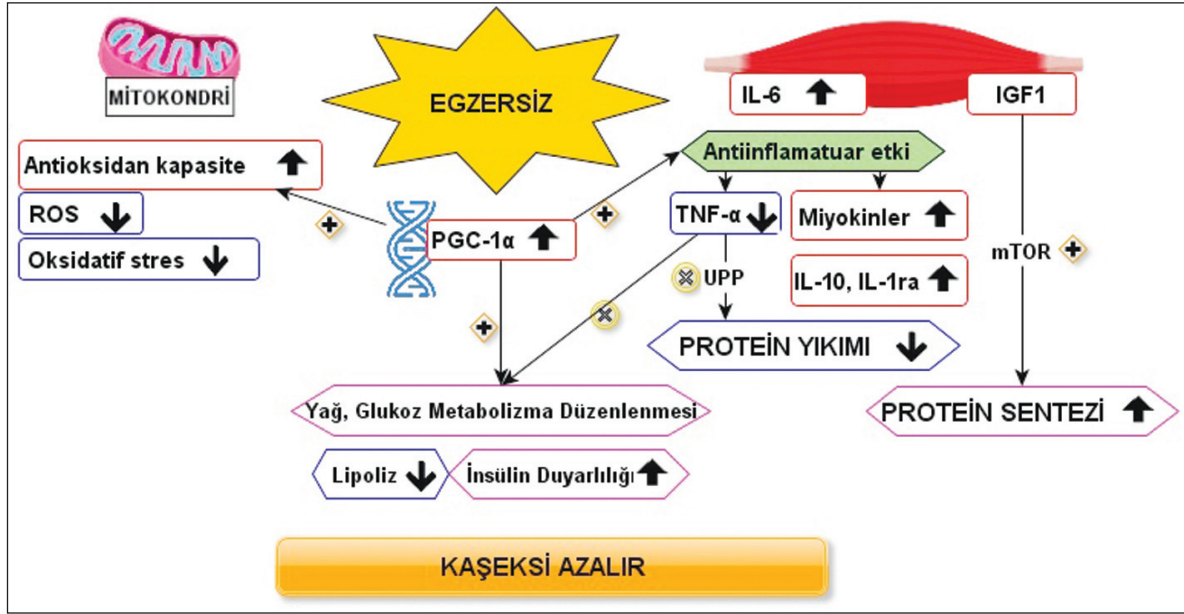
dığı ve düşük kanıt düzeyine sahip olduğu belirtilmektedir.³⁶

EGZERSİZİN ETKİLERİ

KK'de egzersizin inflamasyona, oksidatif strese, protein sentezi ve yıkımına, gen ve protein düzenlenmesine etkisi bulunmaktadır (Şekil 2).

Egzersizin İnflamasyona Etkisi

Kronik inflamasyon, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi birçok kronik hastalıkta görülmektedir.



ŞEKİL 2: Egzersizins kanser kaşeksisine etkileri.

+: Aktivasyon artışı; x: İnhibisyonu belirtmektedir. IL: İnterlökinler (IL; IL-1ra, IL-6, IL-10); TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α ; ROS: Reaktif oksijen türleri; UPP: Ubikuitin proteozom yolu; IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1; mTOR: Rapamisinins memeli hedefi.

KK ile ilgili inflamasyonun azaltılması, hastalığın ilerleyişi açısından önem arz etmektedir. Egzersizin lokal olarak kas kütleğinde, sistemik olarak inflamasyonda gelişmeler sağladığı bilinmektedir. Düzenli egzersizin antiinflamatuvar etki, proinflamatuvar sitokinlerde ve CRP'de azalma sağladığı bildirilmiştir.³⁷ Kanser hastalarında IL-6 kronik olarak yüksek olsa da akut egzersizde IL-6 100 kat yükselerek antiinflamatuvar etki gösterir, antiinflamatuvar sitokinleri (IL-1ra, IL-10) uyarır, proinflamatuvar IL-1 ve TNF- α 'yı azaltır. TNF- α inhibisyonu, glukoz metabolizmasının düzenlenmesine katkı sağlar. İlginç şekilde, STAT3, NF-kB ve p38 MAPK yolları miyojenik aktivite uyarıcısı IL-6'nın salınımını düzenler ve IL-6 satellit hücrelerine bağlı miyogenez modüle eder.³²

Egzersizin Oksidatif Strese Etkisi

KK'de oksidatif metabolizmada azalma ve oksidatif stresi artıran mitokondriyal disfonksiyon ve ROS artışıyla antioksidan mekanizmalarda azalma görülmektedir. Bir metaanalizde, sağlıklı çocuk ve erişkinlerde veya kronik hastalığa sahip bireylerde, egzersiz sonrası özellikle orta şiddette uzun süreli egzersizde, antioksidan kapasitede artış ve pro-oksidan

göstergelerde azalma bildirilmiştir.³⁸ Kaşeksili tümör taşıyan farelerde orta şiddette egzersizin, antioksidan kapasiteyi artırma ve ROS'u ve oksidatif stresi azaltmada etkili olduğu belirtilmiştir.³³

Egzersizin Protein Sentezi ve Yıkımına Etkisi

KK'de IGF-1 ile uyarılan PI3K/Akt/mTOR yolunun inhibisyonuyla protein sentezi azalır, UPP, STAT3, p38 MAPK gibi yolların aktive olmasıyla protein yıkımı artar. Hayvan çalışmalarında, egzersizin mTOR sinyallerinde ve protein sentezinde artış sağladığı, UPP'yi baskılayarak protein yıkımını azalttığı ve mTOR yolunun inhibisyonunu önlediği bildirilmiştir.^{34,39}

Egzersizin Gen ve Protein Düzenlenmesine Etkisi

KK'de, peroksizom proliferatörü ile aktive edilen reseptör koaktivatörü [peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator (PGC)]-1 α 'nın azaldığı bildirilmiştir. Egzersiz sırasında PGC-1 α 'nın uyarılması; yağ ve GLUT4 artışıyla glukoz metabolizması, inflamasyon, gen regülasyonu ile mitokondriyal biyogenez ve antioksidan savunmanın düzenlenmesini sağlar.³⁵

KK'DE AEROBİK EGZERSİZ

KK'de iskelet kasında oksidatif metabolizmanın azalması, tümör yapısının oksijenli durumda bile artmış glikolizi, mitokondriyal disfonksiyon ve insülin direnci görülmektedir. Aerobik egzersiz (AE); PGC-1 α seviyelerinde artışla mitokondriyal biyogenezi, oksidatif ve antioksidan metabolizmayı ve insülin duyarlılığını geliştirebilmekte, inflamasyonun azalmasını sağlayabilmektedir.⁴⁰

Ancak KK'li insanlarda sadece AE'nin etkisinin değerlendirildiği ile bir çalışma bulunmamaktadır. Yapılan bir hayvan çalışmasında, tümör enjekte edilmeden önce başlayan, enjeksiyon sonrası devam eden AE'nin, tümör hacminin azalmasını, kas atrofisinin önlenmesini ve kas kuvvetinin gelişmesini sağladığı belirtilmiştir.⁴¹ Kolorektal kansere yatkın hâle getiren mutasyonlu genin farelerde enjeksiyonun ardından düşük şiddette AE programı uygulanan bir çalışmada, oksidatif kapasitenin arttığı, insülin duyarlılığının geliştiği, Akt/mTOR yol sinyallerinin uyarıldığı ve kaşeksinin azalabileceği bildirilmiştir.⁴² Orta şiddette AE verilen meme kanseri taşıyan kaşektik farelerde yapılan çalışmada, 8 haftalık egzersizin adipoz dokuda inflamasyonu azalttığı bildirilmiştir.⁴³ KK'li farelerde düşük şiddetli AE'nin UPP'yi baskıladığı, mTOR yolunun inhibisyonunu ve kas kütlesi kaybını önlediği belirtilmiştir.³⁴

KK'DE DİRENÇLİ EGZERSİZ

Dirençli egzersiz (DE); değişken egzersiz şiddeti, frekansı ve tekrar sayısıyla progresif yüklenme sağlar ve iskelet kas kuvvetini artırır. DE sonucu; insülin aktivite artışı, mTORC1 yol aktivasyonu ile protein sentezi artışı sağlanır ve hipertrofi gelişir.

Radyasyon alan baş ve boyun kanserli kaşektik bireylerde yapılan bir çalışmada, DE grubuna büyük kas gruplarına yönelik, 8 hafta boyunca haftada 3 gün, günde 30 dk, 8-12 tekrardan oluşan 3 setlik 3 egzersiz uygulanırken, diğer grup olağan bakım almıştır. KK'li bireylerin çoğu ileri evre kanser olmasına rağmen advers olay bildirilmediği için radyoterapi sırasında ilerleyici DE'nin güvenli ve uygulanabilir olduğu, yorgunluk ve yaşam kalitesini geliştirebileceği belirtilmiştir.⁴⁴ Pankreas KK olan bireylerde, 1 maksimum tekrarın %50-80'inde, 8-12 tekrar ve 3 set şeklinde uygulanan 3 aylık tüm vücut

DE sonucu egzersiz grubunda, egzersiz verilmeyen kontrol grubuna kıyasla hareketlilik ölçümleri, kas kuvveti ve yağsız vücut kütlede anlamlı gelişmeler görülmüştür.⁴⁵ Yapılan bir hayvan çalışmasında DE'nin; IL-10/TNF- α oranını artırdığı, inflamasyonu azalttığı, kilo alımında, mTOR sinyallerinde ve protein sentezinde artış sağladığı bildirilmiştir.³⁹

KK'de Aerobik ve Direçli Kombine Egzersiz

Aerobik ve direçli kombine egzersizin kanser hastalarında antioksidan kapasite, kas kuvveti ve yağsız kütlede artış sağladığı bildirilmiştir.^{46,47} Yapılan bir hayvan çalışmasında, tümör enjekte edilmeden önce 4 hafta ve 2 hafta enjeksiyon sonrası devam eden AE ve DE kombine tedavisinin, kas kütle ve fonksiyonunu ve mitokondriyal fonksiyonu geliştirdiği bildirilmiştir.⁴⁸ Farelerde hem AE hem de DE çalışmasını sağlayan orta şiddette koşu bandı egzersizinin, iştahı ve kas kütlesini artırmada, kas kaybını önlemede, protein katabolizmasını ve oksidatif stresi azaltmada etkili olduğu belirtilmiştir.³³

Aerobik ve direçli egzersizin kombinasyonu olarak yüksek yoğunluklu interval egzersiz (YYİE) eğitimi alan 4. evre pankreas kanseri hastasıyla yapılan bir olgu çalışmasında, 7 aylık eğitimin uygulanabilir ve güvenli olduğu, kemoterapi ve cerrahi geçirmesine rağmen hastanın kilo kaybı yaşamadığı, kas kuvveti, depresyon, anksiyete ve yaşam kalitesi değerlerinde gelişme olduğu bildirilmiştir.⁴⁹ YYİE'nin, kanser hastalarında güvenilir ve etkili olduğu ve AE'den daha fazla metabolik ve kardiyovasküler adaptasyon sağladığı belirtilmiştir.⁵⁰ Bu nedenle KK'de kilo ve kas kaybının önlenmesinde etkili olabilecek bir egzersiz türüdür ve bu alanda çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

KK, kanser hastalarının sıklıkla karşılaştığı önemli bir sağlık sorunudur ve kansere bağlı ölümlerinin %20'sinden dolayı olarak sorumludur. Patofizyolojisi çok yönlüdür; akut faz yanıtı, kronik sistemik inflamasyon, anabolik-katabolik sinyal değişimleri, negatif enerji dengesi ve çeşitli organ değişikliklerini içermektedir. KK'de kapsamlı değerlendirme, uygun tedavi planını belirlemede önemlidir. Egzersiz, KK'de umut verici ve farmakolojik olmayan bir yak-

laşımıdır. KK'li bireylerde egzersizin etkilerinin incelendiği çalışmalara ihtiyaç vardır. Gelecekteki çalışmalar, egzersizin KK patofizyolojisi üzerindeki etki mekanizmalarını incelemeli ve hastalara fayda sağlayacak en uygun tedavi planını oluşturmalıdır. Kanserin kendisi ve kanser tedavileri nedeniyle bireylerde yüksek seviyelerde yorgunluk ve egzersize devam edememe durumu gelişmektedir. Egzersiz planı oluştururken, KK'li hastaların bireysel durumları göz önünde bulundurulmalı ve güvenlik sınırları belirlenmelidir. Ayrıca yapılacak çalışmalarda, çalışılacak grubun belirli bir kanser popülasyonundan seçilmesi ve örneklem grubunun yüksek sayıda olması sonuçların güvenilirliğini artıracığı için dikkat edilmesi gereken bir durumdur.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğru-

dan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Ezgi Ergin, Didem Karadibak; **Tasarım:** Ezgi Ergin, Didem Karadibak; **Denetleme/Danışmanlık:** Didem Karadibak; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Ezgi Ergin; **Analiz ve/veya Yorum:** Ezgi Ergin; **Kaynak Taraması:** Ezgi Ergin; **Makalenin Yazımı:** Ezgi Ergin, Didem Karadibak; **Eleştirel İnceleme:** Didem Karadibak.

KAYNAKLAR

- Argilés JM, Busquets S, Stemmler B, López-Soriano FJ. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(11):754-62. [Crossref] [PubMed]
- Anker MS, Holcomb R, Muscaritoli M, von Haehling S, Haverkamp W, Jatoi A, et al. Orphan disease status of cancer cachexia in the USA and in the European Union: a systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(1):22-34. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):489-95. [Crossref] [PubMed]
- Seelaender M, Batista M Jr, Lira F, Silverio R, Rossi-Fanelli F. Inflammation in cancer cachexia: to resolve or not to resolve (is that the question?). *Clin Nutr*. 2012;31(4):562-6. [Crossref] [PubMed]
- Noguchi Y, Yoshikawa T, Marat D, Doi C, Makino T, Fukuzawa K, et al. Insulin resistance in cancer patients is associated with enhanced tumor necrosis factor-alpha expression in skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;253(3):887-92. [Crossref] [PubMed]
- Li YP, Reid MB. NF-kappaB mediates the protein loss induced by TNF-alpha in differentiated skeletal muscle myotubes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000;279(4):R1165-70. [Crossref] [PubMed]
- Laviano A, Meguid MM, Yang ZJ, Gleason JR, Cangiano C, Rossi Fanelli F. Cracking the riddle of cancer anorexia. *Nutrition*. 1996;12(10):706-10. [Crossref] [PubMed]
- Bonetto A, Aydogdu T, Kunzevitzky N, Guttridge DC, Khuri S, Koniaris LG, et al. STAT3 activation in skeletal muscle links muscle wasting and the acute phase response in cancer cachexia. *PLoS One*. 2011;6(7):e22538. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Brown JL, Rosa-Caldwell ME, Lee DE, Blackwell TA, Brown LA, Perry RA, et al. Mitochondrial degeneration precedes the development of muscle atrophy in progression of cancer cachexia in tumour-bearing mice. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(6):926-38. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Tsai VW, Lin S, Brown DA, Salis A, Breit SN. Anorexia-cachexia and obesity treatment may be two sides of the same coin: role of the TGF-b superfamily cytokine MIC-1/GDF15. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(2):193-7. [Crossref] [PubMed]
- Sachek JM, Ohtsuka A, McLary SC, Goldberg AL. IGF-I stimulates muscle growth by suppressing protein breakdown and expression of atrophy-related ubiquitin ligases, atrogen-1 and MuRF1. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;287(4):E591-601. [Crossref] [PubMed]
- Nicolini A, Ferrari P, Masoni MC, Fini M, Pagani S, Giampietro O, et al. Malnutrition, anorexia and cachexia in cancer patients: a mini-review on pathogenesis and treatment. *Biomed Pharmacother*. 2013;67(8):807-17. [Crossref] [PubMed]
- Holroyde CP, Gabuzda TG, Putnam RC, Paul P, Reichard GA. Altered glucose metabolism in metastatic carcinoma. *Cancer Res*. 1975;35(12):3710-4. [PubMed]
- Shellock FG, Riedinger MS, Fishbein MC. Brown adipose tissue in cancer patients: possible cause of cancer-induced cachexia. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1986;111(1):82-5. [Crossref] [PubMed]
- Das SK, Eder S, Schauer S, Diwoy C, Temmel H, Guertl B, et al. Adipose triglyceride lipase contributes to cancer-associated cachexia. *Science*. 2011;333(6039):233-8. Erratum in: *Science*. 2011;333(6049):1576. [Crossref] [PubMed]
- Yeom E, Yu K. Understanding the molecular basis of anorexia and tissue wasting in cancer cachexia. *Exp Mol Med*. 2022;54(4):426-32. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Acharyya S, Ladner KJ, Nelsen LL, Damrauer J, Reiser PJ, Swoap S, et al. Cancer cachexia is regulated by selective targeting of skeletal muscle gene products. *J Clin Invest*. 2004;114(3):370-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Rausch V, Sala V, Penna F, Porporato PE, Ghigo A. Understanding the common mechanisms of heart and skeletal muscle wasting in cancer cachexia. *Oncogenesis*. 2021;10(1):1. [Crossref] [PubMed] [PMC]

19. Gioulbasanis I, Georgoulis P, Vlachostergios PJ, Baracos V, Ghosh S, Giannousi Z, et al. Mini Nutritional Assessment (MNA) and biochemical markers of cachexia in metastatic lung cancer patients: interrelations and associations with prognosis. *Lung Cancer*. 2011;74(3):516-20. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Neelemaat F, Meijers J, Kruijenga H, van Ballegooijen H, van Bokhorst-de van der Schueren M. Comparison of five malnutrition screening tools in one hospital inpatient sample. *J Clin Nurs*. 2011;20(15-16):2144-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Viganò AL, di Tomasso J, Kilgour RD, Trutschnigg B, Lucar E, Morais JA, et al. The abridged patient-generated subjective global assessment is a useful tool for early detection and characterization of cancer cachexia. *J Acad Nutr Diet*. 2014;114(7):1088-98. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Thoresen L, Frykholm G, Lydersen S, Ulveland H, Baracos V, Prado CM, et al. Nutritional status, cachexia and survival in patients with advanced colorectal carcinoma. Different assessment criteria for nutritional status provide unequal results. *Clin Nutr*. 2013;32(1):65-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Ellegård LH, Ahlén M, Körner U, Lundholm KG, Plank LD, Bosaeus IG. Bioelectric impedance spectroscopy underestimates fat-free mass compared to dual energy X-ray absorptiometry in incurable cancer patients. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63(6):794-801. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Dolan RD, Daly L, Sim WMJ, Fallon M, Ryan A, McMillan DC, et al. Comparison of the prognostic value of ECOG-PS, mGPS and BMI/WL: Implications for a clinically important framework in the assessment and treatment of advanced cancer. *Clin Nutr*. 2020;39(9):2889-95. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Barker T, Fulde G, Moulton B, Nadauld LD, Rhodes T. An elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio associates with weight loss and cachexia in cancer. *Sci Rep*. 2020;10(1):7535. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
26. Nozoe T, Ninomiya M, Maeda T, Matsukuma A, Nakashima H, Ezaki T. Prognostic nutritional index: a tool to predict the biological aggressiveness of gastric carcinoma. *Surg Today*. 2010;40(5):440-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Blauwhoff-Buskermolten S, Ruijgrok C, Ostelo RW, de Vet HCW, Verheul HMW, de van der Schueren MAE, et al. The assessment of anorexia in patients with cancer: cut-off values for the FFACT-A/CS and the VAS for appetite. *Support Care Cancer*. 2016;24(2):661-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
28. Amano K, Morita T, Koshimoto S, Uno T, Katayama H, Tataru R. Eating-related distress in advanced cancer patients with cachexia and family members: a survey in palliative and supportive care settings. *Support Care Cancer*. 2019;27(8):2869-76. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Miller J, Wells L, Nwulu U, Currow D, Johnson MJ, Skipworth RJE. Validated screening tools for the assessment of cachexia, sarcopenia, and malnutrition: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2018;108(6):1196-208. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Stout NL, Santa Mina D, Lyons KD, Robb K, Silver JK. A systematic review of rehabilitation and exercise recommendations in oncology guidelines. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(2):149-75. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
31. Morishita S, Hamaue Y, Fukushima T, Tanaka T, Fu JB, Nakano J. Effect of exercise on mortality and recurrence in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Integr Cancer Ther*. 2020;19:1534735420917462. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
32. Daou HN. Exercise as an anti-inflammatory therapy for cancer cachexia: a focus on interleukin-6 regulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2020;318(2):R296-310. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Ballaró R, Penna F, Pin F, Gómez-Cabrera MC, Vi-a J, Costelli P. Moderate exercise improves experimental cancer cachexia by modulating the redox homeostasis. *Cancers (Basel)*. 2019;11(3):285. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
34. Tanaka M, Sugimoto K, Fujimoto T, Xie K, Takahashi T, Akasaka H, et al. Preventive effects of low-intensity exercise on cancer cachexia-induced muscle atrophy. *FASEB J*. 2019;33(7):7852-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Olesen J, Kailerich K, Pilegaard H. PGC-1alpha-mediated adaptations in skeletal muscle. *Pflugers Arch*. 2010;460(1):153-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Grande AJ, Silva V, Sawaris Neto L, Teixeira Basnage JP, Peccin MS, Maddocks M. Exercise for cancer cachexia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3(3):CD010804. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
37. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(9):607-15. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. de Sousa CV, Sales MM, Rosa TS, Lewis JE, de Andrade RV, Simões HG. The antioxidant effect of exercise: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med*. 2017;47(2):277-93. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Sato S, Gao S, Puppa MJ, Kostek MC, Wilson LB, Carson JA. High-frequency stimulation on skeletal muscle maintenance in female cachectic mice. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(9):1828-37. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
40. Gould DW, Lahart I, Carmichael AR, Koutedakis Y, Metsios GS. Cancer cachexia prevention via physical exercise: molecular mechanisms. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2013;4(2):111-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
41. Gholamian S, Attarzadeh Hosseini SR, Rashidlamir A, Aghaalinejad H. The effects of interval aerobic training on mesenchymal biomarker gene expression, the rate of tumor volume, and cachexia in mice with breast cancer. *Iran J Basic Med Sci*. 2020;23(2):244-50. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
42. Puppa MJ, White JP, Velázquez KT, Baltgalvis KA, Sato S, Baynes JW, et al. The effect of exercise on IL-6-induced cachexia in the Apc (Min/+) mouse. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2012;3(2):117-37. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
43. Lira FS, Yamashita AS, Rosa JC, Koyama CH, Caperuto EC, Batista ML Jr, et al. Exercise training decreases adipose tissue inflammation in cachectic rats. *Horm Metab Res*. 2012;44(2):91-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Grote M, Maihöfer C, Weigl M, Davies-Knorr P, Belka C. Progressive resistance training in cachectic head and neck cancer patients undergoing radiotherapy: a randomized controlled pilot feasibility trial. *Radiat Oncol*. 2018;13(1):215. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
45. Kamel FH, Basha MA, Alsharidah AS, Salama AB. Resistance training impact on mobility, muscle strength and lean mass in pancreatic cancer cachexia: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2020;34(11):1391-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Galvão DA, Taaffe DR, Spry N, Joseph D, Newton RU. Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastases: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(2):340-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Repka CP, Hayward R. Oxidative stress and fitness changes in cancer patients after exercise training. *Med Sci Sports Exerc*. 2016;48(4):607-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
48. Ranjbar K, Ballaró R, Bover Q, Pin F, Beltrà M, Penna F, et al. Combined exercise training positively affects muscle wasting in tumor-bearing mice. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(7):1387-95. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Niels T, Tomanek A, Schneider L, Hasan I, Hallek M, Baumann F. Exercise improves patient outcomes in advanced pancreatic cancer patient during medical treatment. *Pancreat Disord Ther*. 2018;8(1). [[Crossref](#)]
50. Karlsen T, Aamot IL, Haykowsky M, Rognmo Ø. High intensity interval training for maximizing health outcomes. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;60(1):67-77. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]