

Magdalena Krajewska-Włodarczyk<sup>1</sup>, Włodzimierz Samborski<sup>2</sup><sup>1</sup>Oddział Reumatologii, Miejski Szpital Zespolony w Olsztynie<sup>2</sup>Katedra Reumatologii i Rehabilitacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

# Kacheksja reumatoidalna

## Rheumatoid cachexia

### STRESZCZENIE

Wyniszczenie jest wynikiem długotrwałego złożonego procesu patologicznego, w którym dochodzi do utraty tkanki mięśniowej, tłuszczowej i kostnej. Konsekwencją ubytku masy mięśniowej jest osłabienie siły mięśniowej i sprawności fizycznej, prowadząc do wzrostu ryzyka upadków co przy ubytku tkanki kostnej prowadzi do wzrostu ryzyka złamań i ich powikłań. Obecnie nie jest znany mechanizm prowadzący do wyniszczenia, ale zwraca się dodatkowo uwagę na wzrost spoczynkowego wydatku energetycznego, wzmożony katabolizm białkowy oraz nadprodukcję cytokin prozapalnych. Kacheksja w reumatoidalnym

zapaleniu stawów uważana jest za czynnik pogarszający rokowanie zarówno co do przebiegu choroby, jak i przeżycia. Nie ma dotychczas opracowanych standardów postępowania leczniczego w kacheksji reumatoidalnej. Ćwiczenia wytrzymałościowe i siłowe, dostosowane do aktualnego stanu chorych, wydają się najbardziej skuteczną metodą zapobiegania utracie masy mięśniowej, natomiast wyniszczenie w przebiegu reumatologicznego zapalenia stawów wydaje się być oporne na terapię żywieniową i rozwija się nawet wobec prawidłowo zbilansowanej diety.

Forum Reumatol. 2017, tom 3, nr 2: 65–71

**Słowa kluczowe:** reumatoidalne zapalenie stawów; kacheksja

### WSTĘP

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą chorobą układową o obrazie klinicznym obejmującym stawy i skutkującym wieloma powikłaniami pozastawowymi. Masa ciała oraz wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), stanowią aktywnie zmieniające się w czasie parametry antropometryczne każdego człowieka. Kacheksja reumatoidalna jako niezamierzony spadek masy ciała prowadzący do wyniszczenia została opisana po raz pierwszy przez Pageta w 1873 roku [1]. Kacheksja uważana za patologicznie niską masę ciała różni się od kacheksji u chorych na RZS, gdzie całkowita masa ciała może nie zmieniać się, masa tłuszczowa może przyrastać, a istotny ubytek dotyczyć może masy mięśniowej. Ubytek tkanki mięśniowej potrafi dotyczyć nawet dwóch trzecich wszystkich chorych na RZS [2].

W odróżnieniu od kacheksji nowotworowej, która często jest główną przyczyną śmierci, kacheksja w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów nie prowadzi w bezpośredni sposób do zgonu, ale skutkując obniżeniem siły mięśniowej i sprawności fizycznej może istotnie wpływać na rozwój i przebieg powikłań RZS. Wyniszczenie jakie jest konsekwencją chorób przewlekłych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, ale też choroby nowotworowe, niewydolność serca, AIDS, gruźlica, zapalne choroby jelit czy przewlekłe choroby płuc zawsze związane jest ze znacznym pogorszeniem rokowania [3]. Obecnie większe zainteresowanie lekarza i chorego wzbudza przyrost masy ciała niż jej spadek, zwłaszcza o tak złożonym patomechanizmie jak w RZS, co może tłumaczyć ograniczoną ilość aktualnie publikowanych badań dotyczących wyniszczenia w reumatoidalnym zapaleniu stawów.

**Adres do korespondencji:**  
dr n. med.

Magdalena Krajewska-Włodarczyk  
Oddział Reumatologii, Miejski Szpital Zespolony w Olsztynie  
ul. Wojska Polskiego 30  
10–229 Olsztyn  
tel.: +48 89 6786651  
faks: +48 89 6786668,  
e-mail: magdalenakw@op.pl

## DEFINICJA

Kacheksja (*cachexia*, *kakos* [grec.] — zła, *hexis* — kondycja) manifestuje się utratą masy ciała i osłabieniem siły mięśniowej [4]. W 2005 roku Europejskie Towarzystwo Żywności Klinicznej i Metabolizmu (ESPEN, *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*) powołało specjalną grupę (SIG, *Special Interest Group*) w celu opracowania definicji kacheksji, pre-kacheksji i sarkopenii, wyniki opublikowano w 2010 roku. Kacheksję zdefiniowano jako wieloczynnikowy zespół charakteryzujący się znaczną utratą masy ciała, tkanki tłuszczowej i mięśniowej oraz wzmożoną proteolizą białek wynikającymi z choroby podstawowej, jadłowstrętem, uogólnioną reakcją zapalną oraz upośledzonym metabolizmem węglowodanów. Kryteria rozpoznania kacheksji ustalone przez ESPEN-SIG obejmują:

- kryterium obowiązkowe — niezamierzoną utratę masy ciała ( $\geq 5\%$ ) w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub BMI niższe niż  $20 \text{ kg/m}^2$ ;
- co najmniej 3 z następujących:
  - zmniejszenie siły mięśniowej (ocenione np. za pomocą dynamometru określającego ucisk ręki),
  - zmęczenie,
  - obniżenie beztłuszczowej masy ciała,
  - potwierdzenie aktywności cytokin prozapalnych ocenione przez stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*)  $> 0,5 \text{ mg/dl}$  lub stężenie IL-6  $> 4,0 \text{ pg/ml}$  lub stężenie hemoglobiny (Hgb)  $< 12 \text{ g/dl}$  lub stężenie albuminu (Alb)  $< 3,2 \text{ g/dl}$  [5, 6].

W rozpoznaniu kacheksji badanie masy mięśniowej przeprowadzone może być przy użyciu nieinwazyjnej metody bioimpedancji elektrycznej (BIA, *bioimpedance analysis*), opartej na pomiarach oporu elektrycznego w różnych tkankach ludzkiego ciała, podzielonego umownie na pięć części (cztery kończyny i tułów). Różnice w oporze elektrycznym w tym wypadku zależą od różnej zawartości wody i elektrolitów w poszczególnych tkankach. Metoda ta charakteryzuje się wysoką powtarzalnością w porównywalnych warunkach, pozbawiona jest wpływu promieniowania jonizacyjnego, jest wygodna w użyciu i względnie tania [7]. Dobrym wyborem do badania beztłuszczowej masy ciała może być metoda absorpcjometrii dwóch wiązek promieni rentgenowskich o różnych energiach (DEXA, *dual-energy X-ray absorptiometry*), natomiast najbardziej dokładnymi pomiarami odznacza-

ją się badania tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) oraz rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*), dodatkowo różniące tkankę tłuszczową trzewną od podskórnej, niestety ograniczone w codziennej praktyce przez stosunkowo wysokie koszty, a w przypadku DEXA i CT także przez ryzyko narażenia chorego na promieniowanie rentgenowskie, zwłaszcza przy powtarzających się badaniach [6, 8].

## KACHEKSJA REUMATOIDALNA

Proces przewlekłego zapalenia skutkuje zaburzeniami metabolicznymi obejmującymi między innymi insulinooporność [9, 10]. Chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów nie zawsze charakteryzują się niską masą ciała, a ich wskaźnik masy ciała zazwyczaj jest w normie lub powyżej, dlatego mogą oni nie spełniać kryteriów diagnostycznych klasycznej kacheksji. Dla chorych na RZS proponuje się rozpoznawanie wyniszczenia jako zmiany składu ciała obejmującej zmniejszenie beztłuszczowej masy ciała, ocenianej wskaźnikiem beztłuszczowej masy ciała (FFMI, *fat-free mass index*) oraz wzrost masy tkanki tłuszczowej, przy zachowanej lub zwiększonej masie ciała [11, 12].

Kilka z wcześniejszych badań nad wyniszczeniem występującym u chorych na RZS, sugeruje wpływ cytokin prozapalnych, zwłaszcza czynnika martwicy guza (TNF, *tumor necrosis factor*), na zmianę prawidłowego metabolizmu na tzw. napędzany cytokinami hipermetabolizm, przy prawidłowej podaży energetycznej [2, 13]. Prace te dokumentowały zmniejszenie masy komórek ciała (BCM, *body cell mass*) bez istotnej utraty masy tłuszczowej. W reumatoidalnym zapaleniu stawów przewlekły proces zapalny może wpływać na zaburzenie równowagi między syntezą i proteolizą białek, co może się przyczyniać do wzrostu spoczynkowego wydatku energetycznego. Napływające w dużej ilości do wątroby aminokwasy z degradowanych białek mięśniowych powodują zmianę wątrobowej syntezy białek z produkcji albumin w kierunku białek ostrej fazy, takich jak CRP i fibrynogen, dodatkowo nasilając stan zapalny. Stan taki trwający długotrwale może prowadzić do istotnego rozpadu białek mięśniowych i konsekwencji do utraty masy mięśniowej [14]. Większość opublikowanych prac donosi o zmniejszeniu masy mięśniowej przy zwiększonej lub zachowanej masie tłuszczowej. Spoczynkowy wydatek energetyczny pozostawał w normie lub był podwyższony.

Niektóre badania przedstawiły związek między wzrostem wydatku energetycznego w spoczynku a aktywnością choroby [15–17]. Całkowity wydatek energetyczny wydawał się obniżony w porównaniu z osobami zdrowymi [18], co częściowo tłumaczone mogłoby być zmniejszeniem aktywności fizycznej spowodowanej niepełnosprawnością i bólem [19, 20]. Zmniejszenie masy tkanki mięśniowej i zachowanie lub zwiększenie masy tkanki tłuszczowej powoduje utrzymanie lub zwiększenie całkowitej masy ciała, odpowiadając obrazowi „kacheksji reumatoidalnej” lub „kachektycznej reumatoidalnej otyłości” [2, 16, 21]. Składowe zespoły kacheksji reumatoidalnej opracowane zostały przez Engvall i wsp. oraz Elkana [11, 12], niestety nadal brakuje opracowanych kryteriów diagnostycznych dla kacheksji reumatoidalnej, a kryteria opracowane przez ESPEN SIG wydają się nie być odpowiednie ze względu na częsty brak spadku masy ciała i oczywisty brak obniżenia wskaźnika masy ciała [22].

### **PATOGENEZA ROZWOJU KACHEKSJI REUMATOIDALNEJ**

Wiele czynników uważanych jest za potencjalnie odpowiedzialne za rozwój kacheksji w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Głównym czynnikiem prowadzącym tu do wyniszczenia wydaje się być przewlekły, aktywny stan zapalny i związana z nim nadprodukcja prozapalnych cytokin [13]. Za główne cytokiny biorące udział w powstaniu i podtrzymaniu zapalenia stawów oraz w rozwoju pozastawowych powikłań uważa się TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 oraz interferon  $\gamma$  (INF  $\gamma$ ). Wszystkie te czynniki wywierają wpływ na aktywność jądrowego czynnika  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B, *nuclear factor  $\kappa$ B*), co wtórnie przyczynić się może do wzrostu degradacji białek mięśniowych spowodowanej wzrostem aktywności układu ubiquityna–proteasom, skutkując wzrostem aktywności ligazy ubiquitynowej, zwiększoną ilością białek znakowanych przez ubiquitynę i w konsekwencji do proteolizy w proteasomach ubiquitynowanych białek [23]. Wzrost wydzielania i wzrost aktywności interleukiny 1 $\beta$  związany jest dodatkowo ze zmniejszeniem apetytu [13].

Za wyniszczenie w przebiegu RZS odpowiadają również liczne czynniki biorące udział w powstawaniu „klasycznej” kacheksji. Należy do nich między innymi hamowanie szlaku sygnałowego: hormon wzrostu/insulinopodobny czynnik wzrostu-1 (GH/IGH-1, *growth hormone/insulinlike growth factor*), chociaż opublikowane badania dotyczące

roli GH w RZS są niejednoznaczne [24, 25]. Szlak GH/IGH-1 jest jednym z mechanizmów biorących udział w odpowiedzi na bodziec, jakim jest przekazana informacja o dostępności składników odżywczych i stanie energetycznym. Insulinopodobny czynnik wzrostu-1 produkowany jest przez wiele komórek, zwłaszcza hepatocyty, w odpowiedzi na wzrost stężenia hormonu wzrostu. Insulinopodobny czynnik wzrostu 1 podobnie jak insulina aktywuje szlak sygnałowy prowadzący do regulacji aktywności białek z rodziny FOXO (*forkhead box class O*) oraz wpływa na tworzenie się kompleksów mTOR (*mammalian target of rapamycin*). Czynniki transkrypcyjne FOXO regulują ekspresję wielu genów modulujących aktywację komórek, oporność na stres, przebieg cyklu komórki i proces apoptozy w odpowiedzi na sygnały środowiska zewnętrznego. Natomiast kinaza mTOR wywiera swoje działanie w zależności od związanych z nią białek i wpływa na metabolizm lipidów, katabolizm białek czy autofagię [26]. Aktywacja czynnika transkrypcyjnego FOXO i hamowanie kinazy mTOR wydaje się pełnić istotną funkcję w patogenezie kacheksji i utraty masy mięśniowej w reumatoidalnym zapaleniu stawów leczonym glikokortykosteroidami [27]. W pracy Ibanez de Caceres i wsp. przeprowadzonej na modelu zwierzęcym zapalenia stawów, stwierdzono wzrost stężenia IGF-1 produkowanego w hepatocytach podczas stosowania inhibitorów cyklooksygenazy (COX). Autorzy sugerowali, że cyklooksygenaza 2 odpowiedzialna jest za rozwój kacheksji w przebiegu przewlekłego zapalenia stawów poprzez modyfikację szlaku GH/IGH-1 oraz wzrost aktywności układu ubiquityna–proteasom [25].

### **WYSTĘPOWANIE KACHEKSJI REUMATOIDALNEJ**

Od 1979 roku opublikowano wyniki licznych prac oceniających skład ciała u dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów [2, 13, 15–16, 24, 28–56]. Przy użyciu różnych metod oceny, zbadano ponad tysiąc chorych w różnym wieku, o różnej aktywności choroby. W trzynastu badaniach stwierdzono ubytek beztłuszczowej masy ciała lub ogólnej masy komórek ciała w porównaniu z grupą kontrolną [2, 13, 16, 24, 29, 37, 39, 40, 43, 44, 46, 50, 54]. W odróżnieniu od wyników tych badań, kilku autorów nie znalazło różnic między badanymi grupami w zakresie masy ciała, BMI, procentowej zawartości tkanki tłuszczowej, beztłuszczowej masy ciała i masy komórek cia-

ła. Różnic nie znalazł Kalla i wsp., używając metod antropometrycznych do oceny masy mięśniowej [52], Madsen i wsp., stosując metodę DEXA [51], Hakkinen i wsp., przeprowadzając badania ultrasonograficzne [49] ani Engelhart i wsp. [56], wykorzystując metody pomiaru masy komórek ciała za pomocą naturalnie występującego izotopu potasu-40 [57]. W badaniach nad kacheksją masa tłuszczowa u chorych na RZS oceniona przy użyciu metod antropometrycznych, w większości publikowanych badań nie różniła się istotnie w porównaniu z grupami kontrolnymi [13, 16, 24, 37, 43, 49, 54, 56]. Niższą masę tłuszczową u chorych w dwóch badaniach stwierdzili Roubenoff i wsp. [2, 29], zwiększoną masę tłuszczową o 4,3% u osób chorych w porównaniu z grupą kontrolną dobraną pod względem BMI opisał Stavropoulos-Kalinoglu i wsp. [36], również przyrost tkanki tłuszczowej całego ciała, ale poza kończynami dolnymi przedstawili w swojej pracy Westhovens i wsp. [44].

Częstość występowania kacheksji reumatoidalnej zależna jest od istotnego zmniejszenia masy tkanki mięśniowej i różni się w zależności od przyjętych przez badacza metod oceny i punktów odcięcia. W badaniach Roubenoff i wsp. kacheksję reumatoidalną rozpoznano u 67% chorych, używając pomiarów objętości i obwodu mięśni ramienia, a punkt odcięcia ustalając na pięćdziesiątym percentylu określonym dla populacji zdrowej [2]. Przy takim samym sposobie pomiaru, jednak przy obniżonych wartościach do 80% w porównaniu z przyjętymi we wspomnianym wcześniej badaniu, kacheksję reumatoidalną rozpoznano u 28,8% chorych badanych przez Fukuda i wsp. [55] i u 14% badanych przez Helliwell i wsp. [38]. Ciekawe wyniki opublikowali Munro i Capell, opisując występowanie kacheksji wśród aż 50% chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, za punkt odcięcia w badaniu, przyjmując 10 percentyl [37], przy tym założeniu w pracy innych badaczy osoby z kacheksją stanowiły 24% wszystkich chorych [54]. Przy przyjęciu za punkt odcięcia piąty percentyl w badanej przez Roubenoff grupie z RZS wyniszczenie rozpoznano u 33% [2] i tylko u 8% chorych w badaniu Hernandez-Beriaín i wsp. [24]. Podstawą rozpoznania kacheksji reumatoidalnej przez Morley i wsp. były kryteria obejmujące niezamierzoną utratę masy ciała o 5% lub więcej, BMI poniżej dolnej granicy normy, niskie stężenie albumin w surowicy, niską beztłuszczową masę ciała oraz przewlekłe aktywny ogólnoustrojowy stan zapalny. Na tej

podstawie badacze oszacowali częstość występowania kacheksji na jedynie 10% u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, porównując otrzymane wyniki z innymi grupami osób chorych przewlekłe, gdzie wyniszczenie dotyczyło 40% osób z niewydolnością nerek, 35% chorych na AIDS, 30% chorych nowotworowo, 20% osób z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i niewydolnością serca [19].

## **ZAPOBIEGANIE I LECZENIE KACHEKSJI REUMATOIDALNEJ**

Masa tkanki mięśniowej u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów wydaje się zależeć od fizycznej aktywności chorych i nie mieć związku ze stosowaną dietą [17, 20]. Nie stwierdzono wpływu nawet diety o wysokiej zawartości nasyconych kwasów tłuszczowych na powstawanie kacheksji [58]. Podejście do zapobiegania i leczenia kacheksji obejmować powinno leczenie przewlekłego zapalenia oraz odpowiednio dobrane ćwiczenia fizyczne [59].

Wczesne rozpoczęcie leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh), poprzez zmniejszenie stanu zapalnego, może mieć wpływ na hamowanie rozwoju insulinooporności i zaburzeń lipidowych [60, 61]. Dane dotyczące zmian w składzie ciała u chorych leczonych lekami antycytokinowymi nie są jednoznaczne. Elkan i wsp. nie obserwowali związku między stosowaniem inhibitorów TNF-a a zmianami składu ciała [62]. W trakcie terapii etanerceptem (ETN) trwającej 24 tygodnie Marcora i wsp. nie znaleźli istotnych różnic w składzie ciała w porównaniu z grupą chorych leczonych metotrexatem, chociaż porównując podgrupy osób, u których BMI uległ zwiększeniu, osoby leczone ETN miały wyraźnie większy przyrost beztłuszczowej masy ciała [31]. Chen i wsp. opisali większy przyrost masy ciała oraz zwiększenie stężenia glukozależnego polipeptydu insulinotropowego (GIP, *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*), leptyny i greliny u chorych leczonych etanerceptem niż tradycyjnymi LMPCh [63]. W innym trwającym dwa lata badaniu zauważono przyrost masy ciała, wzrost BMI, całkowitej masy tłuszczowej oraz dystrybucję tkanki tłuszczowej o typie androidalnym [43].

Aktywność fizyczna w zapobieganiu i leczeniu kacheksji wydaje się być niezbędnym uzupełnieniem terapii farmakologicznej. W kilku pracach odnotowano, że regularny trening z obciążeniem nie tylko zwiększa masę mięśniową, ale również zmniejsza aktywność choroby, ból oraz poprawia jakość życia mie-



rzoną kwestionariuszem HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) [49, 59, 64–66]. Trening wytrzymałościowy prowadzony u osób z RZS w badaniu Mikkelsen i wsp. związany był ze zwiększeniem tkanki mięśniowej oraz obniżeniem stężenia CRP i IL-6 [67]. Oba rodzaje treningu: aerobowego i z obciążeniem, odpowiednio dostosowanego do stanu chorych powinny stanowić standardowe uzupełnienie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów.

## PODSUMOWANIE

Redukcja masy mięśniowej, spowodowana wieloma czynnikami związanymi z przewlekłym stanem zapalnym, nawet z zachowaniem lub zwiększeniem masy tkanki tłuszczowej,

może prowadzić u chorych na RZS do stanu kacheksji reumatoidalnej. Mechanizm rozwoju wyniszczenia w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów najprawdopodobniej wiąże się z nadprodukcją prozapalnych cytokin. Nie sporządzono jednoznacznych kryteriów rozpoznania kacheksji reumatoidalnej. Do oceny stanu wyniszczenia chorych stosowane są różne metody, stąd możliwe są ich różne interpretacje. Nie opracowano także standardów postępowania leczniczego w kacheksji reumatoidalnej. Ćwiczenia wytrzymałościowe i siłowe, dostosowane do aktualnego stanu chorych, wydają się najbardziej skuteczną metodą zapobiegania utracie i wspomagania przyrostu masy mięśniowej oraz redukcji nadmiernej rozwiniętej tkanki tłuszczowej.

## ABSTRACT

Rheumatoid cachexia is a consequence of complex pathological processes characterized by reduction of muscle, fat and bone tissues. As a result the muscle weakness, disability and higher risk of bone fractures is noted. The pathomechanism of cachexia in patients in rheumatoid arthritis (RA) is still unclear but increasing of passive energy removing, enhanced proteins catabolism and overproduction

of pro-inflammatory cytokines are often discussed. Cachexia could be a possible factor of disease exacerbation, worse prognosis and life expectancy. In the treatment of RA patients with concomitant cachexia the resistance and weight training appropriate to patients status is consider as a most effective therapeutical procedure in oposite to specialistic nutrition

**Forum Reumatol. 2017, tom 3, nr 2: 65–71**

**Key words: rheumatoid arthritis; cachexia**

1. Paget J. Nervous mimicry of organic diseases. *Lancet*. 1873; 2: 727–9.
2. Roubenoff R, Roubenoff RA, Ward LM, et al. Rheumatoid cachexia: depletion of lean body mass in rheumatoid arthritis. Possible association with tumor necrosis factor. *J Rheumatol*. 1992; 19(10): 1505–1510, indexed in Pubmed: [1464859](#).
3. Kotler DP. Cachexia. *Ann Intern Med*. 2000; 133(8): 622–634, indexed in Pubmed: [11033592](#).
4. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr*. 2008; 27(6): 793–799, doi: [10.1016/j.clnu.2008.06.013](#), indexed in Pubmed: [18718696](#).
5. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr*. 2010; 29(2): 154–159, doi: [10.1016/j.clnu.2009.12.004](#), indexed in Pubmed: [20060626](#).
6. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010; 39(4): 412–423, doi: [10.1093/ageing/afq034](#), indexed in Pubmed: [20392703](#).
7. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, et al. Composition of the ESPEN Working Group. Bioelectrical impedance analysis—part I: review of principles and methods. *Clin Nutr*. 2004; 23(5): 1226–1243, doi: [10.1016/j.clnu.2004.06.004](#), indexed in Pubmed: [15380917](#).
8. Pahor M, Manini T, Cesari M. Sarcopenia: clinical evaluation, biological markers and other evaluation tools. *J Nutr Health Aging*. 2009; 13(8): 724–728, indexed in Pubmed: [19657557](#).
9. Svenson KL, Pollare T, Lithell H, et al. Impaired glucose handling in active rheumatoid arthritis: relationship to peripheral insulin resistance. *Metabolism*. 1988; 37(2): 125–130, indexed in Pubmed: [2893241](#).
10. Chung CP, Oeser A, Solus JF, et al. Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum*. 2008; 58(7): 2105–2112, doi: [10.1002/art.23600](#), indexed in Pubmed: [18576352](#).
11. Engvall IL, Elkan AC, Tengstrand B, et al. Cachexia in rheumatoid arthritis is associated with inflammatory activity, physical disability, and low bioavailable insulin-like growth factor. *Scand J Rheumatol*. 2008; 37(5): 321–328, doi: [10.1080/03009740802055984](#), indexed in Pubmed: [18666027](#).
12. Elkan AC, Engvall IL, Cederholm T, et al. Malnutrition in women with rheumatoid arthritis is not revealed by clinical anthropometrical measurements or nutritional evalua-

- tion tools. *Eur J Clin Nutr.* 2008; 62(10): 1239–1247, doi: [10.1038/sj.ejcn.1602845](https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602845), indexed in Pubmed: [17637600](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17637600/).
13. Roubenoff R, Roubenoff RA, Cannon JG, et al. Rheumatoid cachexia: cytokine-driven hypermetabolism accompanying reduced body cell mass in chronic inflammation. *J Clin Invest.* 1994; 93(6): 2379–2386, doi: [10.1172/JCI117244](https://doi.org/10.1172/JCI117244), indexed in Pubmed: [8200971](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8200971/).
  14. Rall LC, Rosen CJ, Dolnikowski G, et al. Protein metabolism and its mediators before and after strength training in aging and chronic inflammation. *Arthritis Rheum.* 1996; 39: 1115–24.
  15. Arshad A, Rashid R, Benjamin K. The effect of disease activity on fat-free mass and resting energy expenditure in patients with rheumatoid arthritis versus noninflammatory arthropathies/soft tissue rheumatism. *Mod Rheumatol.* 2007; 17(6): 470–475, doi: [10.1007/s10165-007-0628-1](https://doi.org/10.1007/s10165-007-0628-1), indexed in Pubmed: [18084698](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18084698/).
  16. Roubenoff R, Walsmith J, Lundgren N, et al. Low physical activity reduces total energy expenditure in women with rheumatoid arthritis: implications for dietary intake recommendations. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76(4): 774–779, indexed in Pubmed: [12324290](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12324290/).
  17. Binyamin K, Herrick AI, Carlson GI, et al. The effect of disease activity on body composition and resting energy expenditure in patients with rheumatoid arthritis. *J Inflamm Res.* 2011; 4: 61–66, doi: [10.2147/JIR.S16508](https://doi.org/10.2147/JIR.S16508), indexed in Pubmed: [22096370](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22096370/).
  18. Henchoz Y, Bastardot F, Guessous I, et al. Physical activity and energy expenditure in rheumatoid arthritis patients and matched controls. *Rheumatology (Oxford).* 2012; 51(8): 1500–1507, doi: [10.1093/rheumatology/kes067](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes067), indexed in Pubmed: [22539478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22539478/).
  19. Morley JE, Thomas DR, Wilson MMG. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83(4): 735–743, indexed in Pubmed: [16600922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16600922/).
  20. Rall LC, Roubenoff R. Rheumatoid cachexia: metabolic abnormalities, mechanisms and interventions. *Rheumatology (Oxford).* 2004; 43(10): 1219–1223, doi: [10.1093/rheumatology/keh321](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh321), indexed in Pubmed: [15292530](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15292530/).
  21. Walsmith J, Abad L, Kehayias J, et al. Cachexia in rheumatoid arthritis. *Int J Cardiol.* 2002; 85(1): 89–99, indexed in Pubmed: [12163213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12163213/).
  22. van Bokhorst-de van der Schueren MAE, Konijn NPC, Bultink IEM, et al. Relevance of the new pre-cachexia and cachexia definitions for patients with rheumatoid arthritis. *Clin Nutr.* 2012; 31(6): 1008–1010, doi: [10.1016/j.clnu.2012.05.012](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.05.012), indexed in Pubmed: [22695407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22695407/).
  23. Morley JE, Thomas DR, Wilson MMG. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83(4): 735–743, indexed in Pubmed: [16600922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16600922/).
  24. Rall LC, Walsmith JM, Snyderman L, et al. Cachexia in rheumatoid arthritis is not explained by decreased growth hormone secretion. *Arthritis Rheum.* 2002; 46(10): 2574–2577, doi: [10.1002/art.10714](https://doi.org/10.1002/art.10714), indexed in Pubmed: [12384914](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12384914/).
  25. Ibañez De Cáceres I, Villanúa MA, Soto L, et al. IGF-I and IGF-I-binding proteins in rats with adjuvant-induced arthritis given recombinant human growth hormone. *J Endocrinol.* 2000; 165(3): 537–544, indexed in Pubmed: [10828837](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10828837/).
  26. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013; 153(6): 1194–1217, doi: [10.1016/j.cell.2013.05.039](https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039), indexed in Pubmed: [23746838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23746838/).
  27. Schakman O, Gilson H, Thissen JP. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. *J Endocrinol.* 2008; 197(1): 1–10, doi: [10.1677/JOE-07-0606](https://doi.org/10.1677/JOE-07-0606), indexed in Pubmed: [18372227](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18372227/).
  28. Rall LC, Meydani SN, Kehayias JJ, et al. The effect of progressive resistance training in rheumatoid arthritis. Increased strength without changes in energy balance or body composition. *Arthritis Rheum.* 1996; 39(3): 415–426, indexed in Pubmed: [8607890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8607890/).
  29. Roubenoff R, Roubenoff RA, Ward LM, et al. Catabolic effects of high-dose corticosteroids persist despite therapeutic benefit in rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr.* 1990; 52(6): 1113–1117, indexed in Pubmed: [2239788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2239788/).
  30. Marcora SM, Lemmey AB, Maddison PJ. Can progressive resistance training reverse cachexia in patients with rheumatoid arthritis? Results of a pilot study. *J Rheumatol.* 2005; 32(6): 1031–1039, indexed in Pubmed: [15940763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15940763/).
  31. Marcora SM, Chester KR, Mittal G, et al. Randomized phase 2 trial of anti-tumor necrosis factor therapy for cachexia in patients with early rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84(6): 1463–1472, indexed in Pubmed: [17158431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17158431/).
  32. Marcora S, Lemmey A, Maddison P. Dietary treatment of rheumatoid cachexia with beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, glutamine and arginine: a randomised controlled trial. *Clin Nutr.* 2005; 24(3): 442–454, doi: [10.1016/j.clnu.2005.01.006](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2005.01.006), indexed in Pubmed: [15896432](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15896432/).
  33. Koutedakis Y, Begum S, Labib M, et al. Causes of cachexia in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1996; 35: 200.
  34. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Douglas KMJ, et al. Blockade of tumour necrosis factor-alpha in rheumatoid arthritis: effects on components of rheumatoid cachexia. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46(12): 1824–1827, doi: [10.1093/rheumatology/kem291](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem291), indexed in Pubmed: [18032540](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18032540/).
  35. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Nevill AM, et al. Cigarette smoking significantly increases basal metabolic rate in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67(1): 70–73, doi: [10.1136/ard.2006.068403](https://doi.org/10.1136/ard.2006.068403), indexed in Pubmed: [17502358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17502358/).
  36. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Koutedakis Y, et al. Redefining overweight and obesity in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(10): 1316–1321, doi: [10.1136/ard.2006.060319](https://doi.org/10.1136/ard.2006.060319), indexed in Pubmed: [17289757](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17289757/).
  37. Munro R, Capell H. Prevalence of low body mass in rheumatoid arthritis: association with the acute phase response. *Ann Rheum Dis.* 1997; 56(5): 326–329, indexed in Pubmed: [9175935](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9175935/).
  38. Helliwell M, Coombes EJ, Moody BJ, et al. Nutritional status in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1984; 43(3): 386–390, indexed in Pubmed: [6742900](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6742900/).
  39. Kennedy AC, Boddy K, Williams ED, et al. Whole body elemental composition during drug treatment of rheumatoid arthritis: a preliminary study. *Ann Rheum Dis.* 1979; 38(2): 137–140, indexed in Pubmed: [109054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/109054/).
  40. Helliwell PS, Jackson S. Relationship between weakness and muscle wasting in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1994; 53(11): 726–728, indexed in Pubmed: [7826134](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7826134/).
  41. Mody GM, Brown GM, Meyers OL, et al. Nutritional assessment in rheumatoid arthritis. *S Afr Med J.* 1989; 76(6): 255–257, indexed in Pubmed: [2781422](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2781422/).
  42. Haugen M, Homme KA, Reigstad A, et al. Assessment of nutritional status in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis undergoing joint replacement surgery. *Arthritis Care Res.* 1999; 12(1): 26–32, indexed in Pubmed: [10513487](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10513487/).

43. Toussirof E, Nguyen NU, Dumoulin G, et al. Relationship between growth hormone-IGF-I-IGFBP-3 axis and serum leptin levels with bone mass and body composition in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44(1): 120–125, doi: [10.1093/rheumatology/keh421](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh421), indexed in Pubmed: [15466894](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15466894/).
44. Westhovens R, Nijs J, Taelman V, et al. Body composition in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1997; 36(4): 444–448, indexed in Pubmed: [9159537](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9159537/).
45. Blackman MR, Muniyappa R, Wilson M, et al. Diurnal secretion of growth hormone, cortisol, and dehydroepiandrosterone in pre- and perimenopausal women with active rheumatoid arthritis: a pilot case-control study. *Arthritis Res Ther*. 2007; 9(4): R73, doi: [10.1186/ar2271](https://doi.org/10.1186/ar2271), indexed in Pubmed: [17662149](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17662149/).
46. Sahin G, Guler H, Incel N, et al. Soft tissue composition, axial bone mineral density, and grip strength in postmenopausal Turkish women with early rheumatoid arthritis: Is lean body mass a predictor of bone mineral density in rheumatoid arthritis? *Int J Fertil Womens Med*. 2006; 51(2): 70–74, indexed in Pubmed: [16881382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16881382/).
47. Shibuya K, Hagino H, Morio Y, et al. Cross-sectional and longitudinal study of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2002; 21(2): 150–158, indexed in Pubmed: [12086167](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12086167/).
48. Wallace LS, Ballard JE, Holiday DB, et al. Comparison between 60 matched pairs of postmenopausal black and white women: analysis of risk factors related to bone mineral density. *Maturitas*. 2005; 52(3-4): 356–363, doi: [10.1016/j.maturitas.2005.06.006](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2005.06.006), indexed in Pubmed: [16026943](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16026943/).
49. Häkkinen A, Pakarinen A, Hannonen P, et al. Effects of prolonged combined strength and endurance training on physical fitness, body composition and serum hormones in women with rheumatoid arthritis and in healthy controls. *Clin Exp Rheumatol*. 2005; 23(4): 505–512, indexed in Pubmed: [16095120](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16095120/).
50. Sambrook PN, Spector TD, Seeman E, et al. Osteoporosis in rheumatoid arthritis. A monozygotic co-twin control study. *Arthritis Rheum*. 1995; 38(6): 806–809, indexed in Pubmed: [7779124](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7779124/).
51. Madsen OR, Egsmose C, Hansen B, et al. Soft tissue composition, quadriceps strength, bone quality and bone mass in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1998; 16(1): 27–32, indexed in Pubmed: [9543558](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9543558/).
52. Kalla AA, Brown G, Meyers OL. Nutritional status in rheumatoid arthritis. Effects of disease activity, corticosteroid therapy and functional impairment. *S. Afr. Med. J.* 1992; 82: 411–44.
53. Inaba M, Tanaka K, Goto H, et al. Independent association of increased trunk fat with increased arterial stiffening in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007; 34(2): 290–295, indexed in Pubmed: [17304655](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17304655/).
54. Hernandez-Berriain JA, Segura-Garcia C, Rodriguez-Lozano B, et al. Undernutrition in rheumatoid arthritis patients with disability. *Scand J Rheumatol*. 1996; 25(6): 383–387, indexed in Pubmed: [8996473](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8996473/).
55. Fukuda W, Yamazaki T, Akaogi T, et al. Malnutrition and disease progression in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2005; 15(2): 104–107, doi: [10.1007/s10165-004-0377-3](https://doi.org/10.1007/s10165-004-0377-3), indexed in Pubmed: [17029044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17029044/).
56. Engelhart M, Kondrup J, Høie LH, et al. Weight reduction in obese patients with rheumatoid arthritis, with preservation of body cell mass and improvement of physical fitness. *Clin Exp Rheumatol*. 1996; 14(3): 289–293, indexed in Pubmed: [8809443](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8809443/).
57. Ellis KJ. Human body composition: in vivo methods. *Physiol Rev*. 2000; 80(2): 649–680, indexed in Pubmed: [10747204](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10747204/).
58. Elkan AC, Håkansson N, Frostegård J, et al. Rheumatoid cachexia is associated with dyslipidemia and low levels of atheroprotective natural antibodies against phosphorylcholine but not with dietary fat in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11(2): R37, doi: [10.1186/ar2643](https://doi.org/10.1186/ar2643), indexed in Pubmed: [19284557](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19284557/).
59. B. A. Resistance Training for Patients with Rheumatoid Arthritis: Effects on Disability, Rheumatoid Cachexia, and Osteoporosis; and Recommendations for Prescription. *Rheumatoid Arthritis - Treatment*. 2012, doi: [10.5772/25536](https://doi.org/10.5772/25536).
60. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. Effects of disease modifying agents and dietary intervention on insulin resistance and dyslipidemia in inflammatory arthritis: a pilot study. *Arthritis Res*. 2002; 4(6): R12, doi: [10.1186/ar597](https://doi.org/10.1186/ar597), indexed in Pubmed: [12453315](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12453315/).
61. Ferraz-Amaro I, González-Juanatey C, López-Mejías R, et al. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm*. 2013; 2013: 710928, doi: [10.1155/2013/710928](https://doi.org/10.1155/2013/710928), indexed in Pubmed: [23431244](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23431244/).
62. Elkan AC, Engvall IL, Cederholm T, et al. Rheumatoid cachexia, central obesity and malnutrition in patients with low-active rheumatoid arthritis: feasibility of anthropometry, Mini Nutritional Assessment and body composition techniques. *Eur J Nutr*. 2009; 48(5): 315–322, doi: [10.1007/s00394-009-0017-y](https://doi.org/10.1007/s00394-009-0017-y), indexed in Pubmed: [19333642](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19333642/).
63. Chen CY, Tsai CY, Lee PC, et al. Long-term etanercept therapy favors weight gain and ameliorates cachexia in rheumatoid arthritis patients: roles of gut hormones and leptin. *Curr Pharm Des*. 2013; 19(10): 1956–1964, indexed in Pubmed: [23305268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23305268/).
64. Hurkmans E, van der Giesen FJ, Vliet Vieland TPm, et al. Dynamic exercise programs (aerobic capacity and/or muscle strength training) in patients with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(4): CD006853, doi: [10.1002/14651858.CD006853.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006853.pub2), indexed in Pubmed: [19821388](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19821388/).
65. Sharif S, Thomas JM, Donley DA, et al. Resistance exercise reduces skeletal muscle cachexia and improves muscle function in rheumatoid arthritis. *Case Rep Med*. 2011; 2011: 205691, doi: [10.1155/2011/205691](https://doi.org/10.1155/2011/205691), indexed in Pubmed: [22203849](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22203849/).
66. Baillet A, Vaillant M, Guinot M, et al. Efficacy of resistance exercises in rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 51(3): 519–527, doi: [10.1093/rheumatology/ker330](https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker330), indexed in Pubmed: [22120463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22120463/).
67. Mikkelsen UR, Couppé C, Karlens A, et al. Life-long endurance exercise in humans: circulating levels of inflammatory markers and leg muscle size. *Mech Ageing Dev*. 2013; 134(11-12): 531–540, doi: [10.1016/j.mad.2013.11.004](https://doi.org/10.1016/j.mad.2013.11.004), indexed in Pubmed: [24287006](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24287006/).