

Energy metabolism in cancer patients

Citation for published version (APA):

Fredrix, E. W. H. M. (1990). *Energy metabolism in cancer patients*. Maastricht University.

Document status and date:

Published: 01/01/1990

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY

Cancer is second to cardiovascular disease as the most important cause of death in Western industrialized countries. Weight loss occurs frequently in patients with cancer. It may be one of the presenting symptoms or it may occur with advancing disease. Patients with cancer and no weight loss have a longer survival than patients with weight loss. The condition of extreme weight loss is known as cancer cachexia. Weight loss is caused by a negative energy balance, resulting from decreased energy intake or increased energy expenditure. In this thesis most attention was given to the hypothesis of an increased resting energy expenditure (REE) as contributing factor in the development of weight loss in cancer cachexia.

In chapter 2 a description of the ventilated hood system was given, constructed to assess REE in patients.

It is generally accepted that REE is normalized for fat free mass because adipose tissue contributes little to energy expenditure in humans. The bioelectrical impedance method is a promising new technique for assessing body composition in patients. This method was validated in cancer patients using deuterium dilution as a reference method. A good correlation between total body water as measured by deuterium dilution and height squared divided by resistance was demonstrated, which indicates that bioelectrical impedance seems a useful measure of body composition in these patients (chapter 3).

The availability of equipment for measuring energy expenditure in patients emphasizes the question when and how such measurements should be made. In this thesis REE was measured in the morning after an overnight fast. The reproducibility of the measurement was high. Several factors that are known to influence energy metabolism, such as nutritional support, food intake, physical activity, and recent operation were studied. REE measured in the afternoon was 15% higher than REE measured in the morning. REE measured at mid-morning was not different from that measured early in the morning, except for patients who had breakfast between the two measurements. Limited physical activities had no influence on REE measurement, including a short travel from home to the hospital. This implies that REE can be measured on an outpatient basis. The effect of total parenteral nutrition (1.5 times REE) on energy metabolism was a 12% increase, while nine days of discontinuous enteral feeding did not increase REE substantially. However, respiratory quotient rose to almost 1.0 on the parenteral nutrition regimen and increased from 0.78 to 0.87 after enteral feeding support (chapter 4).

To assess the impact of surgical trauma on energy metabolism REE was determined before and one week after surgery in patients with gastric and colorectal cancer. Postoperative REE was significantly higher than preoperative REE, which could be explained by the administration of total parenteral nutrition, by an increased body temperature mainly as a consequence of postoperative complications and by the surgical trauma itself. Postoperative REE in patients who suffered from (minor) complications was increased by 10%. Patients that had undergone uncomplicated surgery showed a slight increase of 3% in REE after operation. Therefore, energy requirements for patients that underwent major surgery one week previously were lower than generally presumed (chapter 5).

In order to investigate the contribution of elevated energy expenditure to the development of weight loss REE was measured in two groups of cancer patients: patients with newly detected gastric and colorectal cancer and patients with newly detected non-small cell lung cancer. These patients had not been treated previously with chemotherapy, radiotherapy or surgery. Measured REE was compared with predicted REE calculated by the Harris Benedict formula. Patients with a measured REE above 115% of that predicted by the Harris Benedict formula were considered hypermetabolic. REE in these cancer patients was also compared with REE of a group of apparently healthy elderly controls, which were measured on an outpatient basis. The reproducibility of these REE measurements proved to be high. There was no significant difference in REE in healthy volunteers measured after they had spent the night in the hospital or measured after they had come from home. The results of REE in healthy volunteers revealed that the Harris Benedict equation underestimates REE by 7%. REE in this group was highly correlated with fat free mass and body weight. However, the use of a prediction equation for REE may result in an over- or underestimation of approximately 10-20% for individuals due to large between-subject variations (chapter 6).

Sixty percent of lung cancer patients had REE's which were higher than 15% of the Harris Benedict formula. REE of lung cancer patients was also elevated in comparison to REE in gastric and colorectal cancer patients and in healthy controls. Tumor stage, tumor localisation, pulmonary function or smoking behaviour could not explain the observed increase in REE. These metabolic alterations, therefore, appear to be tumor mediated. To investigate this tumor mediated thermogenesis REE was measured once again one year after tumor resection in patients that survived. Patients in which tumor recurrence was not likely had a significant decrease in REE to a normal level, while patients who had evidence of tumor recurrence showed no change in REE or even an increase. Thus, the presence of the tumor itself resulted in an elevated REE in lung cancer patients (chapter 7, chapter 9).

REE in gastric and colorectal cancer patients was compared with two groups of controls without cancer: healthy controls and patients with nonmalignant diseases of the gastrointestinal tract. REE in gastric and colorectal cancer patients was not significantly different from REE in patients with benign disease of the gastrointestinal tract or healthy controls. In gastric and colorectal cancer patients that survived REE measurement was repeated one-and-a-half year after tumor resection. A small but significant increase in REE was observed in both gastric and colorectal cancer patients with or without signs of tumor recurrence. Thus in gastric and colorectal cancer patients the presence of a tumor did not have a clear impact on energy metabolism (chapter 8, chapter 9).

REE was higher in weight-losing lung cancer patients compared to weight-stable lung cancer patients (chapter 7). In gastric and colorectal cancer patients there was no difference in REE between the weight-losing and the weight-stable state. The decrease in energy expenditure which normally occurs during starvation and weight loss in healthy men and women was not shown in weight-losing cancer patients. Therefore, weight-losing gastric and colorectal cancer patients probably are relatively hypermetabolic. The fact that both gastric and colorectal cancer patients and patients with benign diseases of the gastrointestinal tract fail to adapt to starvation implies that relative hypermetabolism may not be a cancer-specific phenomenon, but may be a general phenomenon of weight loss as a consequence of disease (chapter 8). No significant differences in REE were found when patients with liver metastases were compared with patients without metastases. There were also no differences in REE between gastric and colorectal cancer patients (chapter 8).

The last study determined both the relative contribution of an increased REE and a decreased energy intake to the development of weight loss in gastric and colorectal and lung cancer patients. REE in lung cancer patients was significantly increased when compared to healthy controls even when corrected for body composition. Gastric and colorectal cancer patients had no elevated REE compared to healthy controls. No significant differences in energy intake were established between the three groups. Approximately one third of gastric and colorectal cancer patients reported a reduction in food intake compared to pre-disease intake, in contrast to only one (out of 17) lung cancer patient. Although these semi-starving gastric and colorectal cancer patients showed some metabolic changes consistent with underfeeding, no adaptational decrease in REE was observed. It was suggested that weight loss occurring in gastric and colorectal cancer patients is initiated by decreased food intake. An increased REE is the primary event in the initiation of weight loss in lung cancer patients (chapter 10).

From our study it is concluded that different tumor types have differing effects on REE in cancer patients. In gastric and colorectal cancer patients the presence of the tumor has little impact on energy metabolism in contrast to lung cancer patients where the presence of the tumor results in an elevated REE. This increase in REE in lung cancer patients appears to be a primary effect of the tumor and not the result from secondary sequelae of the tumor. The mechanisms underlying this tumor induced hypermetabolism deserve further study.

SAMENVATTING

Kanker is na hart- en vaatziekten de belangrijkste doodsoorzaak in geïndustrialiseerde landen. Gewichtsverlies komt veelvuldig voor bij patiënten met kanker en is vaak één van de symptomen waarmee de patiënt zich presenteert. Patiënten met kanker zonder gewichtsverlies leven langer dan patiënten met gewichtsverlies. Als een extreem gewichtsverlies is opgetreden wordt wel gesproken van kanker cachexie. Gewichtsverlies wordt waarschijnlijk voornamelijk veroorzaakt door een negatieve energiebalans, die de resultante is van een verminderde energie-opname of/en een verhoogd energiegebruik. Dit proefschrift schenkt de meeste aandacht aan de hypothese van een verhoogde ruststofwisseling als oorzakelijke factor in het ontstaan van gewichtsverlies bij kanker cachexie.

In hoofdstuk 2 wordt het ventilated hood systeem beschreven, dat gemaakt is om de ruststofwisseling van gezonde mensen en van patiënten te meten.

Het is vrij gebruikelijk om de ruststofwisseling uit te drukken per kg vet vrije massa, omdat vetweefsel weinig bijdraagt aan het totale energiegebruik van mensen. De bio-electrische impedantie methode lijkt een waardevolle nieuwe techniek om de lichaamssamenstelling van patiënten te schatten. Deze methode werd gevalideerd bij kankerpatiënten, waarbij de deuterium verdunningsmethode als referentie gold. Theoretisch bestaat er een lineair verband tussen vetvrije massa of totaal lichaamswater en $\text{lengte}^2/\text{resistance}$. Ook in deze studie correleerde totaal lichaamswater gemeten met de verdunningsmethode goed met $\text{lengte}^2/\text{resistance}$. Dit lijkt er op te duiden dat de bio-electrische impedantie methode bruikbaar is om de vetvrije massa van deze patiënten te bepalen (hoofdstuk 3).

De beschikking over apparatuur om energiegebruik van patiënten te meten doet vragen ontstaan over de condities waaronder dit soort metingen gedaan moeten worden. In dit onderzoek geschiedde de ruststofwisselingsmeting in de ochtenduren, terwijl de patiënt nog nuchter was. De reproduceerbaarheid van een meting onder dergelijke condities was hoog. Verschillende factoren beïnvloeden het energiemetabolisme. De invloed van voedingsondersteuning, voedselopname, lichamelijke activiteit en een recente operatie op de ruststofwisseling werd bestudeerd. Wanneer de patiënt 's ochtends nuchter bleef was er geen verschil in ruststofwisseling gemeten 's ochtends vroeg of halverwege de ochtend. Lichte lichamelijke activiteit had weinig invloed op de ruststofwisseling. Ook de invloed van activiteiten voorafgaande aan een poliklinische meting van de ruststofwisseling was verwaarloosbaar. Het toedienen van parenterale voeding (1.5 keer ruststofwisseling) resulteerde in een 12% toename van het energiegebruik; het

respiratoir quotiënt steeg tot bijna 1.0. Het drinken van enterale voeding deed de ruststofwisseling nauwelijks stijgen; echter het respiratoir quotiënt steeg van 0.78 tot 0.87 (hoofdstuk 4).

Om de invloed van operatie-trauma op energiemetabolisme te bepalen werd de ruststofwisseling gemeten van patiënten met maag- en dikke darmkanker vóór en één week na operatie. De ruststofwisseling na operatie was significant hoger dan ervoor. Deze stijging was te verklaren door de toediening van parenterale voeding, door een verhoogde lichaamstemperatuur voornamelijk als gevolg van postoperatieve complicaties en door het operatie-trauma zelf. Patiënten met minder ernstige postoperatieve complicaties lieten een stijging van 10% in ruststofwisseling zien. Patiënten met een ongecompliceerd postoperatief verloop hadden een stijging van slechts 3%. Deze resultaten duiden er op dat de energiebehoefte van patiënten één week na een grote buikoperatie lager is dan algemeen wordt aangenomen (hoofdstuk 5).

Om de bijdrage van een verhoogde ruststofwisseling aan het ontstaan van gewichtsverlies te onderzoeken werd de ruststofwisseling gemeten in twee groepen kankerpatiënten: patiënten met een pas ontdekte maligniteit in de tractus digestivus en patiënten met een pas ontdekt niet-kleincellig longcarcinoom. Geen van deze patiënten had al therapie ondergaan. De gemeten ruststofwisseling werd vergeleken met de normaalwaarde berekend volgens de Harris Benedict formule. Patiënten werden als hypermetabool beschouwd wanneer de gemeten ruststofwisseling 115% of meer bedroeg van de normaalwaarde. Daarnaast werd de gemeten ruststofwisseling van patiënten vergeleken met de ruststofwisseling van een controle groep bestaande uit ogenschijnlijk gezonde oude mensen. Deze controle groep kwam 's ochtends nuchter naar het ziekenhuis. Er was geen verschil in ruststofwisseling bij gezonde vrijwilligers wanneer men de nacht in het ziekenhuis had doorgebracht of wanneer men 's ochtends van huis kwam. Onderzoek bij deze gezonde vrijwilligers toonde aan dat de Harris Benedict vergelijking de ruststofwisseling met 7% onderschat. De ruststofwisseling van deze mensen correleerde goed met de vetvrije massa en met het lichaamsgewicht. Echter, een regressievergelijking om de ruststofwisseling van individuen te schatten kan een over- of onderschatting van ongeveer 10-20% geven als gevolg van grote tussenpersoons variaties (hoofdstuk 6).

Zestig procent van de longkankerpatiënten was hypermetabool (15 % boven de voorspelde waarde). Ook in vergelijking met de ruststofwisseling van maagdarmkankerpatiënten en van gezonde controle personen hadden de longkankerpatiënten een verhoogde ruststofwisseling. Deze toename in ruststofwisseling kon niet verklaard worden door tumorstadium, tumorlocalisatie (perifeer/centraal), longfunctie of rookgedrag. De metabole veranderingen leken daarom door de tumor te zijn geïnduceerd. Om deze tumor geïnduceerde

thermogenese te onderzoeken werd de ruststofwisseling opnieuw gemeten één jaar na het operatief verwijderen van de tumor bij die patiënten die nog in leven waren. Patiënten die blijkens standaard poliklinische controle tumor vrij waren één jaar na operatie toonden een significante daling van de ruststofwisseling naar een waarde in het normaalgebied. Dit in tegenstelling tot de patiënten met tekenen van tumor recidief, die geen verandering in ruststofwisseling of zelfs een stijging vertoonden. De verhoogde ruststofwisseling bij longkankerpatiënten was dus het resultaat van de aanwezigheid van de tumor zelf (hoofdstuk 7, hoofdstuk 9).

De ruststofwisseling van maagdarkankerpatiënten werd behalve met de controle groep van gezonde oude mensen vergeleken met een groep patiënten die een niet-kwaadaardige aandoening van de tractus digestivus hadden. De ruststofwisseling van de maagdarkankerpatiënten verschilde niet van de ruststofwisseling van deze beide controle groepen. Na anderhalf jaar werd de ruststofwisseling opnieuw gemeten in die maagdarkankerpatiënten die nog in leven waren. Zowel de patiënten met als zonder tekenen van tumorrecidief lieten een kleine significante toename van de ruststofwisseling zien. De aanwezigheid van een tumor had dus geen duidelijke invloed op het energiemetabolisme bij maagdarkankerpatiënten (hoofdstuk 8, hoofdstuk 9).

Longkankerpatiënten met gewichtsverlies hadden een hogere ruststofwisseling dan longkankerpatiënten zonder gewichtsverlies (hoofdstuk 7). Bij maagdarkankerpatiënten echter was er geen verschil in ruststofwisseling tussen de gewichtsverliezende en gewichtsstabiele patiënten. Normaliter daalt de ruststofwisseling bij gezonde mensen tijdens hongeren en gewichtsverlies. Deze adaptatie leek niet op te treden bij de kankerpatiënten. Het is dus mogelijk dat maagdarkankerpatiënten met gewichtsverlies relatief hypermetabool zijn. Deze adaptatie trad echter ook niet op bij patiënten met een goedaardige aandoening van het maagdarkanaal. Dit suggereert dat relatief hypermetabolisme geen kanker-specifiek fenomeen is, maar een algemeen fenomeen dat optreedt bij gewichtsverlies als gevolg van ziekte. De ruststofwisseling van patiënten met en zonder lever metastasen was niet verschillend. Eveneens waren er geen verschillen in ruststofwisseling tussen patiënten met maagkanker of dikke darmkanker (hoofdstuk 8).

In de laatste studie werd aandacht besteed aan de relatieve bijdrage van een verhoogde ruststofwisseling en een verminderde energie-opname aan het ontstaan van gewichtsverlies bij maagdark- en longkankerpatiënten. De longkankerpatiënten hadden een verhoogde ruststofwisseling, terwijl de maagdarkankerpatiënten een ruststofwisseling hadden die vergelijkbaar was met die van een gezonde controle groep. De energie-opname was niet significant verschillend tussen deze drie groepen. Ongeveer één derde van de maagdarkankerpatiënten gaf aan minder te zijn gaan eten na klachten van hun ziekte, terwijl slechts één

longkankerpatiënt (van de 17) een verminderde voedselopname rapporteerde. Hoewel een aantal maagdarmkankerpatiënten die onvoldoende aten, metabole veranderingen vertoonden die samenhangen met ondervoeding, werd er geen adaptatie van de ruststofwisseling waargenomen. Gewichtsverlies bij maagdarmkankerpatiënten lijkt geïnitieerd te worden door een verminderde voedselopname. Bij longkankerpatiënten lijkt het ontstaan van gewichtsverlies primair het gevolg van een toegenomen ruststofwisseling (hoofdstuk 10).

Op basis van de studies beschreven in dit proefschrift moet de conclusie zijn dat verschillende typen maligne tumoren de ruststofwisseling van patiënten verschillend beïnvloeden. Bij maagdarmkankerpatiënten lijkt de aanwezigheid van de tumor slechts geringe invloed op het energiemetabolisme te hebben. Bij longkankerpatiënten echter betekent de aanwezigheid van de tumor een stijging van de ruststofwisseling. Deze verhoogde ruststofwisseling lijkt een primair gevolg van de aanwezigheid van de tumor te zijn en niet het resultaat van secundaire tumoreffecten. Verder onderzoek is nodig naar het mechanisme van tumor geïnduceerd hypermetabolisme.