

Maciej Bączyk¹, Katarzyna Ziemińska¹, Ewa Bączyk², Jacek Łuczak²¹Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych SPSK-2 Akademii Medycznej w Poznaniu²Klinika Opieki Paliatywnej SPSK-1 Akademii Medycznej w Poznaniu

Zaburzenia regulacji glikemii u osób z zaawansowaną chorobą nowotworową

Disturbances of serum glucose level regulation in patients with advanced neoplastic disease

Streszczenie

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej oraz częste wahania glikemii u osób z zaawansowaną chorobą nowotworową stanowią istotny problem kliniczny. Chorych objętych opieką długoterminową, u których stwierdza się zaburzenia regulacji glikemii, można podzielić na dwie grupy: pierwszą stanowią pacjenci z jawną cukrzycą, drugą pacjenci z okresowymi zaburzeniami przemiany węglowodanowej niezwiązanymi z cukrzycą. Czynniki determinującymi zaburzenia gospodarki węglowodanowej u osób z zaawansowaną chorobą nowotworową są: przewlekła hiperkortyzolemia, przewlekła hiperkatecholaminemia oraz względna przewaga glukagonu nad insuliną, efektem czego jest przyspieszenie lipolizy i glikogenolizy. Wszystkie powyższe mechanizmy prowadzą także niezależnie do znacznego przyspieszenia glukoneogenezy w wątrobie, z towarzyszącą insulinoopornością oraz zaburzeniami sekrecji insuliny. Do innych czynników zaburzających prawidłową regulację glikemii zalicza się wydzielane w zwiększonych ilościach cytokiny: TNF- α , IL-1 oraz interferony. Znajomość podstawowych zasad rozpoznawania i leczenia zaburzeń regulacji glikemii, oparta na zrozumieniu prowadzących do nich mechanizmów, powinna przyczynić się do lepszej opieki nad tą grupą chorych, a tym samym poprawić komfort ich życia.

Słowa kluczowe: choroba nowotworowa, insulinooporność, hiperglikemia, anoreksja

Abstract

Disturbances of carbohydrate metabolism and frequent variations of serum glucose level in patients with advanced neoplastic disease are the critical clinical problem. Patients, admitted to the long term medical care units, who have glucose metabolism abnormalities can be divided into two groups: first — are the patients with symptomatic diabetes mellitus, and second — are the patients with periodic carbohydrate metabolism abnormalities without clinical manifestation of diabetes mellitus. These glucose metabolism abnormalities in patients with malignancy can be determined by such factors as: chronic excess of cortisol and catecholamines, and relative predominance of glucagons over insulin, that causes acceleration of lypolysis and glycogenolysis. Mechanism mentioned above lead independently also to marked increase in liver gluconeogenesis in association with insulin resistance and disturbances in insuline secretion. Other factors, that may affect serum glucose level regulation, are the cytokines released in excess like TNF- α , IL-1 and interferon.

Knowledge about diagnosis and treatment principles of glucose metabolism derangements based on understanding of mechanism that can lead to these disorders, should contribute to better care of this group of patients, thereby improve quality of their life.

Key words: malignancy, insulin resistance, hyperglycaemia, anorexia

Adres do korespondencji: dr med. Maciej Bączyk
Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych AM
60–355 Poznań, ul. Przybyszewskiego 49, tel. +48 (0) 61 867 55 14

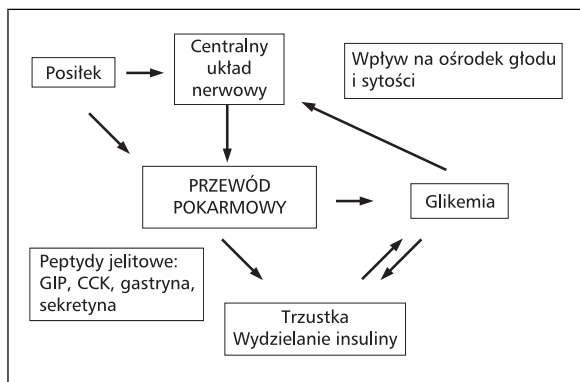


Polska Medycyna Paliatywna 2002, 1, 2, 49–55
Copyright © 2002 Via Medica, ISSN 1644–115X

Wstęp

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej oraz częste wahania glikemii u osób z zaawansowaną chorobą nowotworową stanowią istotny problem kliniczny i wymagają od lekarza prowadzącego dużego doświadczenia, opartego na zrozumieniu mechanizmów powstawania tych schorzeń. Chorych poddanych długotrwałej opiece, u których stwierdza się zaburzenia regulacji glikemii, można podzielić na dwie grupy: pierwszą stanowią chorzy z jawną cukrzycą, drugą — pacjenci z okresowymi zaburzeniami przemiany węglowodanowej bez klinicznych wykładników choroby. Zwłaszcza ta druga grupa chorych wymaga wnikliwej oceny lekarskiej i ustalenia obecności wskazań do ewentualnego leczenia z zastosowaniem metod farmakologicznych. Dodatkowym problemem często okazuje się brak apetytu oraz inne objawy procesu nowotworowego (szczególnie ze strony przewodu pokarmowego), które powodują nieregularność i różnice wartości kalorycznej przyjmowanych przez chorego posiłków. Nie bez znaczenia może się także okazać rodzaj prowadzonej farmakoterapii przyczynowej i objawowej oraz stosowanie żywienia drogą parenteralną. Schemat regulacji glikemii z uwzględnieniem regulacji wydzielania insuliny przedstawiono na rycinie 1 [1, 2].

Wydaje się, że u człowieka bardzo istotną rolę odgrywa tak zwana oś długa regulacji wydzielania insuliny, oparta na bodźcach płynących z centralnego układu nerwowego oraz na mediatorach produkowanych w przewodzie pokarmowym (peptyd hamujący czynność żołądka — GIP, sekretyna, chole-



Rycina 1. Regulacja glikemii i wydzielania insuliny. GIP (*gastric inhibitory peptide*) — peptyd hamujący czynność żołądka; CCK (*cholecystokinin*) — cholecystokinina
Figure 1. Glycemia and insuline excretion regulation. GIP — gastric inhibitory peptide; CCK — cholecystokinin

cystokininą, gastryną), stymulujących trzustkę do wyrzutu insuliny przez komórki β wysp trzustkowych w odpowiedzi na szybko narastającą glikemię poposiłkową. Druga faza wydzielania, tak zwana oś krótka, jest fazą opartą na bezpośrednim sprzężeniu zwrotnym między wartością glikemii a szybkością produkcji i bieżącym uwalnianiu insuliny. Efekt hipoglikemizujący działania insuliny jest wypadkową ilości i szybkości wydzielania insuliny w stosunku do narastającej glikemii oraz odpowiedzi tkanek obwodowych na jej działanie — insulina działa za pośrednictwem receptorów, które z wyjątkiem mózgowia (poza częścią podwzgórza), erytrocytów oraz błony śluzowej jelit i kanalików nerkowych, znajdują się w większości tkanek. Poza insuliną działanie hipoglikemizujące wykazują jeszcze insulinopodobne czynniki wzrostowe, głównie IGF-2 (*insulin-like growth factors-2*) (hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy wątrobowej, wzrost obwodowego zużycia glukozy), ale za pośrednictwem własnych receptorów (przewlekła hipoglikemia u osób z dużymi mięsakami produkującymi IGF-2). Tendencja do hipoglikemii występuje również u pacjentów z hepatoma (prawdopodobieństwo nadprodukcji IGF-2) lub z poważnym zaburzeniem funkcji wątroby i/lub nerek, co może się wiązać z zaburzeniami degradacji insuliny oraz częściowym brakiem oddziaływania glukagonu na wątrobę. Większość glukagonu drogą żyły wrotnej dociera do wątroby, gdzie odgrywa on kluczową rolę w regulacji gospodarki węglowodanowej (regulacja glukoneogenezy i glikogenolizy wątrobowej). U osób z uszkodzeniem wątroby często obserwuje się wzrost stężenia glukagonu we krwi obwodowej, co świadczy o upośledzeniu funkcji odbiorczej głównego narządu docelowego, jakim jest wątroba. Pomimo podwyższonego stężenia glukagonu w krążeniu obwodowym jego działanie na glukoneogenezę i glikogenolizę w narządach obwodowych jest niewielkie. Według wielu badaczy wątroba funkcjonuje więc jako rodzaj głównego obwodowego „glukostatu”, w zależności od potrzeb pobierając lub uwalniając glukozę z krwi. Czynność ta podlega regulacji wielohormonalnej. Inną sugerowaną przyczyną hipoglikemii jest zużycie całego zapasu glikogenu i brak możliwości szybkiego uwolnienia glukozy w przypadku obniżenia glikemii [1, 3].

Zestawienie ważniejszych czynników hormonalnych i niehormonalnych przedstawiono w tabeli 1 [1–3].

Czynnikami determinującymi zaburzenia gospodarki węglowodanowej u osób z zaawansowaną chorobą nowotworową są:

— przewlekła hiperkortyzolemia, która na drodze lipolizy tłuszczu z adipocytów (wspólnie z kwaś-

Tabela 1. Czynniki regulujące glikemię
Table 1. Glycemia regulating factors

Glikemia	
Obniżenie	Zwiększenie
Insulina	Glukagon
IGF-2	Glikokortykosteroidy
Leki hipoglikemizujące	Aminy katecholowe
	Hormony tarczycy
	Hormon wzrostu
	Niektóre leki i substancje chemiczne, np. tiazidy, fenytoina, diazoksyd, kwas nikotynowy, β -adrenolityki, tytoń

IGF-2 (*insulin-like growth factors-2*) — insulinopodobny czynnik wzrostowy

nym peptydem, zwanym także czynnikiem wywołującym proteolizę [PIF] powoduje uwolnienie wolnych kwasów tłuszczowych i glicerolu (wzrost insulinooporności) oraz nasila katabolizm białek (powstałe aminokwasy wykorzystuje się do glukoneogenezy) [3–5];

- przewlekła hiperkatecholaminemia, która również nasila procesy lipolizy oraz hamuje wydzielanie insuliny i obwodowy wychwyt glukozy [6–8];
- względna przewaga glukagonu nad insuliną, efektem czego jest przyspieszenie lipolizy i glikogenolizy [2, 9, 10].

Produktom lipolizy przypisuje się zmniejszenie hamowania przez insulinę produkcji glukozy w wątrobie (insulinooporność wątroby), hamowanie wychwytu glukozy przez tkanki obwodowe (insulinooporność obwodowa), hamowanie syntetazy glikogenowej oraz toksyczny wpływ na komórki β trzustki (lipotoksyczność), co prowadzi do ich dysfunkcji i przyspieszonej apoptozy [2, 3, 9, 10].

Wszystkie powyższe mechanizmy prowadzą także niezależnie do znacznego przyspieszenia i nasilenia glukoneogenezy w wątrobie, także z kwasu mlekowego, który pochodzi głównie z beztlenowego spalania glukozy przez guz nowotworowy [3, 8, 11]. Uznaje się to za jedną z głównych przyczyn przewlekłych (mimo ograniczeń dietetycznych) i opornych na leczenie hiperglikemii. Do innych czynników zaburzających prawidłową regulację glikemii zalicza się wydzielane w zwiększonych ilościach cytokiny:

- TNF- α (*tumor necrosis factors*) — hamowanie aktywności kinazy tyrozynowej receptora insuliny, wzrost insulinooporności [12–14];
- IL-1 (*interleukin 1*) — hamowanie wydzielania insuliny przez komórki β trzustki [15–17];
- interferony — nasilenie lipolizy, wzrost insulinooporności [3, 15, 17].

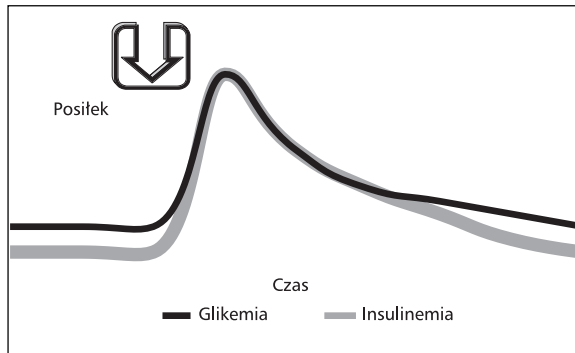
Efekt końcowy opisywanych wyżej nieprawidłowości przedstawiono na rycinie 2 [2, 3, 7].

Współistnienie przedstawionych zaburzeń wpływa na zmianę przebiegu profilu insulinemii w stosunku do glikemii [1]. Prawidłowy układ przedstawiono na rycinie 3, a spotykany często u pacjenta z chorobą nowotworową — na rycinie 4.

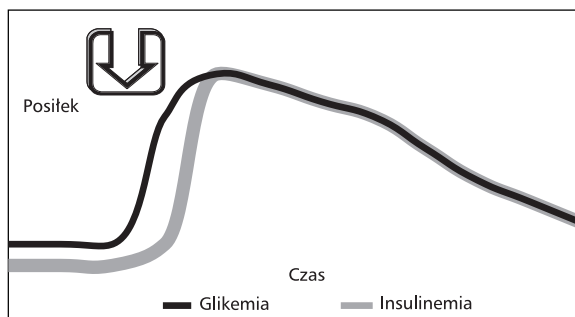
Przebieg krzywej stężenia insuliny we krwi u chorego z zaawansowanym procesem nowotworowym wykazuje cechy opóźnionego i osłabionego wyrzutu insuliny w odpowiedzi na poposiłkowy wzrost glikemii; równocześnie wydłuża się czas niezbędny do normalizacji glikemii, co jest efektem rozwijającej się insulinooporności o mieszanym charakterze: przedreceptorowym (hiperkortyzolemia, hiperkate-



Rycina 2. Zaburzenia metabolizmu węglowodanów u chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym
Figure 2. Carbohydrate metabolism disturbances in patients with advanced malignancy



Rycina 3. Glikemia a insulinemia u osoby zdrowej
Figure 3. Glycemia and insulinemia in a healthy person



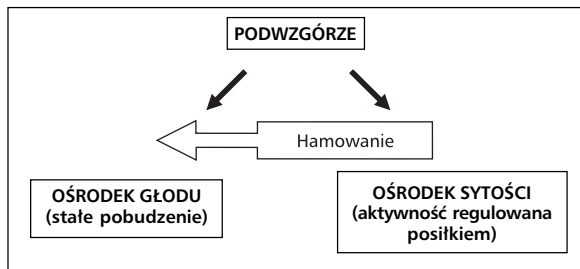
Rycina 4. Glikemia a insulinemia u chorego z zaawansowanym procesem nowotworowym
Figure 4. Glycemia and insulinemia in advanced malignancy

cholaminemia, przewaga glukagonu), receptorowym (zmiana liczby receptorów) i poreceptorowym (zmiana aktywności kinazy tyrozynowej) [2]. Zjawisko to jest jeszcze bardziej zaakcentowane po podaniu dożylnym glukozy, ponieważ pomijana jest bardzo istotna dla wyrzutu insuliny stymulacja ze strony przewodu pokarmowego (patrz mechanizm tzw. osi długiej).

Wiąże się z tym także problem braku apetytu i zaburzeń w funkcjonowaniu ośrodka sytości, który zgodnie z teorią glukostatu (grupa neuronów w podwzgórzowym ośrodku sytości) reaguje na glikemię w mechanizmach insulinozależnych. Aktywność ośrodka sytości jest regulowana przez stopień zużycia glukozy w neuronach tego ośrodka. Kiedy zużycie glukozy jest niskie, co wiąże się z niewielką różnicą tętniczo-żylną w stężeniu glukozy, aktywność neuronów ośrodka sytości maleje. Efektem tego jest zmniejszenie efektu hamującego na ośrodek głodu; w takich warunkach przy stałej, niezmięnionej aktywności ośrodka głodu pojawia się uczucie głodu. Wzrost zużycia glukozy spowodowany poposiłkowym zwiększeniem różnicy tętniczo-żylną w stężeniu glukozy powoduje wzrost aktywności ośrodka sytości i zahamowanie aktywności ośrodka głodu, czego następstwem jest uczucie sytości [1, 2] (ryc. 5).

Czynnikami regulującymi i modyfikującymi działanie ośrodka sytości są:

- masa ciała (im niższa, tym mniejszy posiłek wystarcza do pobudzenia ośrodka sytości, około 70% chorych z procesem nowotworowym wykazuje cechy znacznego wyniszczenia) [1, 2];
- stężenie serotoniny (im większe, tym mniejsze łaknienie — duże stężenie serotoniny u pacjentów z chorobą nowotworową sprzyja anoreksji, nudnościom oraz wymiotom) [3, 7];
- pobudzenie receptorów β -adrenergicznych i dopaminergicznych w centralnym układzie nerwowym (hamowanie łaknienia) [3, 4, 18];
- stężenie cholecystokininy (CCK, *cholecystokinin*) i jej wpływ na receptory CCK-B w centralnym układzie nerwowym [3, 4, 7];

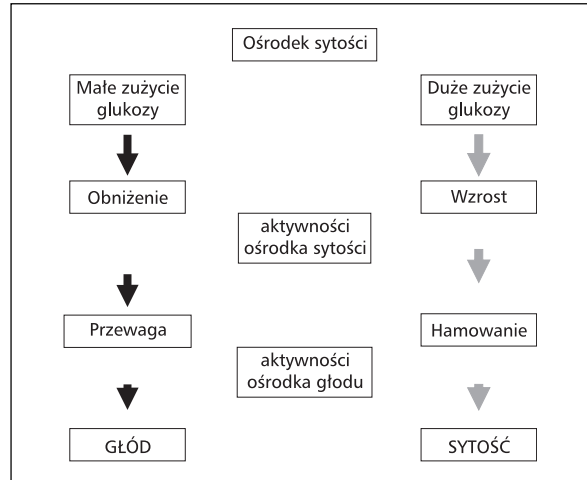


Rycina 5. Regulacja apetytu
Figure 5. Appetite control

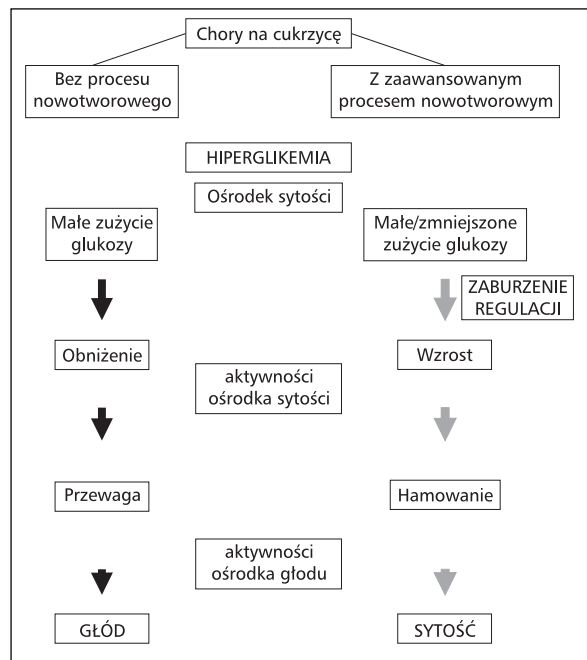
— funkcjonowanie układu neuropeptyd Y/leptyny [18].

Regulację łaknienia u osób zdrowych, u chorego z cukrzycą bez choroby nowotworowej oraz u chorego z zaawansowanym procesem nowotworowym przedstawiono na rycinach 6 i 7.

Obserwując opisywane zaburzenia, często stawia się pytanie: kiedy rozpoznać u chorego z nowotworem cukrzycę, do jakiego typu ją zakwalifikować, czy i jakie leki stosować, uwzględniając często chwiejny stan kliniczny i metaboliczny.



Rycina 6. Regulacja łaknienia u osoby zdrowej
Figure 6. Appetite regulation in a healthy person



Rycina 7. Regulacja łaknienia u chorego na cukrzycę bez procesu nowotworowego oraz u pacjenta z cukrzycą (lub nietolerancją glukozy) i zaawansowanym procesem nowotworowym
Figure 7. Appetite regulation in a diabetic patient without malignancy and in a diabetic (or glucose intolerant) patient with advanced malignancy

Kryteria rozpoznawania cukrzycy zostały określone w 1997 roku. Należą do nich [2, 19]:

- objawy cukrzycy oraz wynik przygodnego oznaczenia stężenia glukozy w osoczu ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) lub
- stężenie glukozy na czczo w osoczu ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) lub
- stężenie glukozy 2 godziny po obciążeniu glukozą ≥ 200 mg/dl, w doustnym teście obciążenia 75 g glukozy w badaniu według protokołu Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*).

Nieprawidłową glikemię na czczo rozpoznaje się w przypadku wartości ≥ 110 mg/dl i ≤ 126 mg/dl, upośledzoną tolerancję glukozy — przy stężeniu glukozy w surowicy ≥ 140 mg/dl i ≤ 200 mg/dl po 2 godzinach testu obciążenia.

Przypisanie choremu określonego typu cukrzycy (tab. 2) w wielu przypadkach nie jest łatwe i ważniejszą staje się próba ustalenia patogenezы hiperglikemii oraz jej skuteczne leczenie. Dotyczy to zwłaszcza hiperglikemii wywołanej lekami — glikokortykosteroidami (leki te, przyjmowane ze wskazań życiowych, nie zawsze można odstawić), ale na przykład tiazidy, fenytoina, diazoksyd, niektóre leki anaboliczne można często zastąpić innymi, powodując samoistne ustąpienie objawów hiperglikemii [2, 20, 21]. Jeżeli nie ma takiej możliwości, w leczeniu cukrzycy u chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym najkorzystniejsze jest zastosowanie:

- diety cukrzycowej (częste posiłki o mniejszej, ale odpowiedniej wartości kalorycznej);
- leków odtwarzających zdolność komórek β trzustki do maksymalnej w stosunku do narastającego stężenia glukozy sekrecji insuliny; leki te działają głównie na hiperglikemię poposiłkową (pochodne sulfonylomocznika drugiej generacji — gliklazid, glipizid, trzeciej generacji — glimepiryd oraz pochodne kwasu benzooesowego — repaglinid), w możliwie najmniejszych dawkach;
- insuliny krótkodziałającej — zwłaszcza analogów insuliny ludzkiej, podawanych na około 10 min przed posiłkiem, w trakcie lub po zakończeniu. Niektóre ośrodki preferują podawanie insuliny tylko po posiłku, aby nie doprowadzić do hipoglikemii u chorych, którzy na przykład doznają nudności w czasie lub po posiłku.

Nie zaleca się stosowania leków hamujących wchłanianie glukozy z przewodu pokarmowego (akarboza) oraz pochodnych biguanidów, które mogą nasilać procesy ketogenezy oraz reakcję anorektyczną niekorzystną u osób z chorobą nowotworową; nie dotyczy to wybranych przypadków, gdy

Tabela 2. Etiologiczny podział cukrzycy [15]
Table 2. Etiological classification of diabetes [15]

1. **Cukrzyca typu 1** (destrukcja komórek β powodująca bezwzględny niedobór insuliny)
2. **Cukrzyca typu 2** (insulinooporność i/lub defekt wydzielania)
3. **Inne określone typy cukrzycy:**
 - defekty genetyczne czynności komórek β
 - defekty genetyczne działania insuliny
 - choroby zewnątrzwydzielniczej części trzustki
 - endokrynopatie
 - wywołana przez leki lub inne substancje chemiczne
 - wywołana zakażeniami
 - rzadkie postaci wywołane procesem immunologicznym
 - inne zespoły genetyczne czasami związane z cukrzycą
4. **Cukrzyca u kobiet w ciąży**

istnieją wyraźne korzyści płynące z zastosowania tych leków. Jak dotychczas nie ma zbiorczych opracowań danych dotyczących ewentualnego stosowania pochodnych fenyloalaniny (nateglinid) oraz gli-tazonów w tej grupie chorych. Dobór leków należy modyfikować na podstawie stanu klinicznego chorego związanego z postępowaniem choroby nowotworowej; w sytuacji szybkiej progresji i dużym ryzyku okresowych pogorszeń lepsze może być zastosowanie mniej wygodnych, ale bezpieczniejszych schematów leczenia, opartych głównie na aktywnej insulinoterapii z użyciem insuliny krótkodziałającej — podanie dawki insuliny uzależnione od diety chorego i aktualnych wartości glikemii (u chorych z procesem nowotworowym mogą w krótkim czasie zmieniać się stadia zaburzeń glikemii, i to w obu kierunkach — tab. 3).

Osobom z cukrzycą i zaawansowaną chorobą nowotworową często należy poświęcić dużo czasu na szczegółową edukację dotyczącą diety i zmian dawkowania leków w sytuacjach tego wymagających (nudności, wymioty, brak łaknienia). Konieczne mogą być częstsze kontrole glikemii, gazometrii i stężenia elektrolitów, zwłaszcza w przypadkach różnicowania przyczyn objawów klinicznych podobnych do spotykanych u osób z cukrzycą. Wpływ na sposób leczenia może mieć też brak apetytu i niechęć do przyjmowania jakichkolwiek posiłków. Efektem głodzenia jest szybkie zużycie glikogenu wątrobowego i wzmożenie katabolizmu białek i tłuszczów, konsekwencją czego jest kwasica ketonowa. Udowodniono, że nawet małe ilości węglowodanów (glukozy) przeciwdziałają temu katabolizmowi w znacznym stopniu (tzw. efekt oszczędzania białka przez glukozę), tym bardziej że towarzyszące podaż węglowodanów wyższe stężenie insuliny hamuje

Piśmiennictwo

1. Ganong W.F. Fizjologia. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1997, 287–292, 407–434.
2. Drzewoski J. Cukrzyca typu 2 — wybrane zagadnienia z patofizjologii, diagnostyki i leczenia. *α-medica press* 2001.
3. Rucińska M., Wojtukiewicz M.Z. Zespół wyniszczenia nowotworowego. *Nowotwory* 1999; 1, 49: 53–56.
4. Puccio M., Nathason L. The cancer cachexia syndrome. *Semin. Oncol.* 1997; 24: 277–287.
5. Lorite M.J., Thompson M.G., Drake L.G. i wsp. Mechanism of muscle protein degradation induced by a cancer cachectic factor. *Br. J. Cancer* 1998; 78: 850–856.
6. Tommey D., Redmond H.P., Bouchier-Hayes D. Mechanism mediating cancer cachexia. *Cancer* 1995; 76: 2419–2426.
7. Laviano A., Meguid M.M., Yang Z.J. i wsp. Cracking the riddle of cancer anorexia. *Nutrition* 1996; 12: 706–710.
8. Schein P.S., Kisner D., Haller D. i wsp. Cachexia of malignancy. Potential role of insulin in nutritional management. *Cancer* 1987; 43: 2070–2076.
9. Yoshikawa T., Noguchi Y., Satoh S., Doi C. i wsp. Insulin resistance and the alterations of glucose transporter –4 in adipose cells from cachectic tumor-bearing rats. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 1997; 21 (6): 347–349.
10. Strickler H.D., Wylie-Rosett J., Rohan T., Hoover D.R. i wsp. The relation of type 2 diabetes mellitus and cancer. *Diabetes Technol. Ther.* 2001; 3 (2): 263–274.
11. Muszyński J., Jóźwicka E., Szadkowski A., Stepka M. Glucose tolerance disorders in patients with cancer of the colon. *Pol. Tyg. Lek.* 1990; 3–10, 45 (49–50): 1005–1007.
12. Moller D.E. Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol. Metab.* 2000; 11 (6): 212–217.
13. Solomon S.S., Usdan L.S., Palazzolo M.R. Mechanism involved in tumor necrosis factor-alpha induction of insulin resistance and its reversal by thiazolidinedione. *Am. J. Med. Sci.* 2001; 322 (2): 75–78.
14. Grigsby R.J., Dobrovsky R.T. Inhibition of ceramide production reverse TNF-induced insulin resistance. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001; 12, 287 (5): 1121–1124.
15. Cseh K., Baranyi E., Winkler G. The role of cytokines of the innate and adaptive immune system in the regulation of insulin resistance. *Diabetologia* 1999; 42 (4): 497–498.
16. Reimers J.I. Interleukin-1 beta induced transient diabetes mellitus in rats. A model of the initial events in the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus? *Dan. Med. Bull.* 1998; 45 (2): 157–180.
17. Hamaguchi T., Nakajima H., Hanafusa T., Matsuzawa Y. Insulin resistance and cytokine, cytokine receptor. *Nippon Rinsho* 2000; 58 (2): 320–326.
18. Bing C., Taylor S., Tisdale M.J., Williams G. Cachexia in MAC16 adenocarcinoma: suppression of hunger despite normal regulation of leptin, insulin and hypothalamic neuropeptide. *Y. J. Neurochem.* 2001; 79 (5): 1004–1012.
19. Nowa klasyfikacja i zasady rozpoznawania cukrzycy. *Med. Prakt.* 1997; 10: 45–72.
20. Pandit M.K., Burke J., Gustafson A.B., Minocha A., Peiris A.N. Drug-induced disorders of glucose tolerance. *Ann. Int. Med.* 1993; 118: 529–540.
21. O Byrne S., Feely J. Effects of drugs on glucose tolerance in non-insulin-dependent diabetes (part I and II). *Drugs* 1990; 40: 203–219.
22. Blumberg D., Hochwald S., Burt M., Donner D., Brennan M.F. Tumor necrosis factor alpha stimulates gluconeogenesis from alanine *in vivo*. *J. Surg. Oncol.* 1995; 59 (4): 220–225.
23. Kravchick S., Gal R., Cytron S., Peled R. i wsp. Increased incidence of diabetes mellitus in the patients with transitional cell carcinoma of urinary bladder. *Pathol. Oncol. Res.* 2001; 7 (1): 56–59.