

Katarzyna Zabłocka, Jadwiga Biernat

Katedra i Zakład Bromatologii, Wydział Farmaceutyczny Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Wskaźniki biochemiczne zaburzeń stanu odżywienia w chorobach nowotworowych

Streszczenie

Postępująca choroba nowotworowa prowadzi u chorych do niedożywienia, a nawet do rozwoju zespołu wyniszczenia nowotworowego — kacheksji. Stan ten charakteryzuje się obniżonym apetytem, zmniejszeniem masy ciała i pogarszającym się samopoczuciem pacjenta. Bezpośrednią przyczyną rozwoju zespołu wyniszczenia nowotworowego jest przewaga procesów katabolicznych nad anabolicznymi. Pojawiające się zaburzenia w obrębie gospodarki białkowej, węglowodanowej i lipidowej powodują zmiany w stężeniach wskaźników biochemicznych, np.: albumin, cholesterolu i jego frakcji HDL i LDL, cytokin prozapalnych, neuropeptydu Y, leptyny. Kontrolowanie tych zaburzeń jest niezwykle istotne w przypadku oceny stanu odżywienia pacjenta. Rutynowe pomiary antropometryczne, uzupełniane o oznaczenia wskaźników biochemicznych, umożliwiają zastosowanie indywidualnego leczenia żywieniowego, które zaplanowane — poprawia jakość życia pacjentów. Celem pracy był przegląd piśmiennictwa dotyczącego wybranych wskaźników biochemicznych, które mają istotne znaczenie w diagnostyce niedożywienia u pacjentów z chorobą nowotworową.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2008; 2: 20–25

Słowa kluczowe: kacheksja, stan odżywienia, leptyna, neuropeptyd Y

Wprowadzenie

Postępująca choroba nowotworowa prowadzi do zaburzeń metabolicznych, którym towarzyszy zespół wyniszczenia nowotworowego — kacheksja. Do kacheksji dochodzi u 55–70% pacjentów z zaawansowanym nowotworem [1]. Wynika ona z rozrostu guza nowotworowego, a także z towarzyszących zaburzeń metabolicznych i psychologicznych. Łatwymi do stwierdzenia objawami kacheksji są postępujący spadek masy ciała oraz zmniejszająca się ilość pokarmu przyjmowanego przez pacjenta. W sytuacji rozwijającego się niedożywienia chorzy odczuwają nasilone zmęczenie. Zauważa się ponadto dodatnią korelację między wyniszczeniem nowotworowym a depresją i nasileniem odczuwania lęków

[1–3]. Stan niedożywienia towarzyszący chorobie nowotworowej negatywnie wpływa na przeżywalność, dlatego w celu przeciwdziałania jego skutkom niezbędna jest diagnostyka stanu odżywienia pacjentów [4].

Istnieje wiele wskaźników biochemicznych, które umożliwiają wczesne wykrycie wyniszczenia nowotworowego. Podczas kacheksji obniża się stężenie albumin i transferyny w surowicy krwi, maleje stężenie cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu frakcji LDL i HDL. Wzrasta natomiast stężenie wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy krwi, co wynika z nadmiernego katabolizmu lipidów [1, 4, 5]. Istotnym czynnikiem wskazującym na rozwój kacheksji jest wzrastające stężenie cytokin prozapalnych (interleukiny 1, interleukiny 6) wynikające z zaburzeń

Adres do korespondencji: mgr farmacji Katarzyna Zabłocka
Katedra i Zakład Bromatologii
Pl. Nankiera 1, 50–140 Wrocław
tel. (0 71) 784 02 04, faks (0 71) 784 02 06



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2008, 2, 1, 20–25
Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

homeostazy organizmu i nasilenia się procesów zapalnych [1, 6]. W regulacji zaburzeń odżywiania istotną rolę odgrywają: neuropeptyd Y (NPY) oraz leptyna [7, 8]. Pierwszy z wskaźników, zwany czynnikiem oreksygenicznym, decyduje o nasileniu łaknienia. W chorobie nowotworowej, w stanie postępującego niedożywienia stwierdza się malejące stężenie NPY [8]. W nadmiarze wydzielona leptyna hamuje natomiast łaknienie i prowadzi do zmniejszenia się ilości przyjmowanego pokarmu [9, 10].

Gospodarka białkowa a niedożywienie

Nadmierny rozpad białek w przebiegu choroby nowotworowej jest wynikiem aktywacji czynnika indukującego proteolizę (PIF, *proteolysis inducing factor*) [5, 10]. Czynnikiem PIF jest glikoproteina, która nasila katabolizm białek mięśniowych w wyniku nadmiernej ekspresji czynników regulacyjnych szlaku ubikwityna–proteasom. Związek ten doprowadza do przejściowego zmniejszenia intensywności syntezy białek o 50% i wzrostu degradacji białek również o 50%. Pojawienie się czynnika PIF podczas procesu nowotworzenia zostało potwierdzone doświadczalnie u myszy z wszczepionymi komórkami nowotworowymi MAC16, u których obserwowano postępujące zmniejszenie masy ciała. Identyczny czynnik stwierdzono w moczu pacjentów cierpiących na nowotwór, u których pojawiły się objawy kacheksji. U chorych niecierpiących na zespół wyniszczenia nowotworowego nie wykazano obecności PIF. Wykrywa się go tylko wtedy, gdy istnieje duży stopień niedożywienia [11].

Pierwsze wyniki badań świadczące o wpływie niedożywienia na stężenie albumin w surowicy krwi opublikowano w 1948 roku [12]. Oznaczenie stężenia albumin należy obecnie do podstawowych biochemicznych wskaźników niedożywienia. Martin i wsp. [6] oznaczali stężenie albumin w surowicy krwi pacjentów cierpiących na nowotwór płuc. Wyodrębniono grupę osób, u których nastąpiła utrata masy ciała poniżej 10%, oraz grupę, w której pacjenci stracili więcej niż 10% wyjściowej masy ciała. W pierwszej grupie stwierdzono średnią zawartość albumin wynoszącą 4,05 g/dl surowicy krwi, natomiast w drugiej grupie — 3,6 g/dl. Podobną zależność zaobserwowali Scott i wsp. [13], badając stężenie albumin w surowicy krwi u pacjentów cierpiących na nieoperowalny niedrobnokomórkowy nowotwór płuc. Na podstawie badań klinicznych Reinhardt i wsp. [14] stwierdzili, że zmniejszające się stężenie albumin jest negatywnym czynnikiem rokowniczym

i koreluje ze wzrostem śmiertelności hospitalizowanych chorych. W grupie pacjentów, u których stwierdzono zawartość albumin równą lub mniejszą od 3,4 g/dl, śmiertelność wynosiła 24,6%. Zmniejszenie stężenia albumin do wartości 2,0 g/dl i mniejszej wiązało się ze wzrostem śmiertelności do 62,0%. Albumina ze względu na swój długi okres półtrwania nie należy do najdokładniejszych wskaźników pogarszania się stanu odżywienia, dlatego zaleca się uzupełnianie badań o oznaczenie w surowicy krwi stężenia prealbumin i transferyny, które odznaczają się znacznie krótszym okresem półtrwania [15, 16]. Santoso i wsp. [4] porównywali wskaźniki metabolizmu białek u kobiet prawidłowo odżywionych oraz niedożywionych. Zakres wartości stężenia transferyny w surowicy krwi w grupie pierwszej wynosił 192–262 mg/dl, natomiast w drugiej grupie 106,5–176 mg/dl. Podobne wyniki uzyskali Martin i wsp. [6]. Stwierdzili, że zmniejszenie stężenia transferyny z 230 mg/dl do 176 mg/dl surowicy krwi korelowało z utratą masy ciała i rozwojem kacheksji.

Wskaźniki gospodarki lipidowej w niedożywieniu

Niedożywieniu występującemu u pacjentów z chorobą nowotworową bardzo często towarzyszy utrata tkanki tłuszczowej [5]. Jest to wynik patologicznego rozpadu zapasu energii. Zgromadzona ilość tkanki tłuszczowej jest zawsze wypadkową tempa procesów: lipolizy i estryfikacji kwasów tłuszczowych. Obydwa te procesy przebiegają jednocześnie. W warunkach fizjologicznych wolne kwasy tłuszczowe są natychmiast wykorzystywane do estryfikacji. Zaburzenia przemiany energii występujące w chorobie nowotworowej są rezultatem przewagi procesów katabolicznych nad anabolicznymi. Zwiększa się tempo katabolizmu tkanki tłuszczowej i towarzyszy mu zahamowanie procesów anabolizmu [17]. W wyniku tych zaburzeń wzrasta stężenie glicerolu i wolnych kwasów tłuszczowych, a zmniejsza się stężenie cholesterolu i triglicerydów w surowicy krwi [5, 18, 19]. Czynnikiem odpowiedzialnym za dysfunkcję gospodarki lipidowej jest czynnik mobilizujący lipidy (LMF, *lipid mobilizing factor*). Jego aktywność jest identyczna jak aktywność alfa-2-glikoproteiny cynkowej (ZAG, *zinc-alpha-2-glycoprotein*). Zarówno LMF, jak i ZAG powodują aktywację lipolizy bezpośrednio przez stymulację cykazy adenylowej występującej w adipocytach [11, 20].

Vinci i wsp. [21] oznaczali stężenie cholesterolu i triglicerydów w surowicy krwi pacjentów chorych na nowotwór płuc. Wyniki porównano z wartościami stężenia cholesterolu i triglicerydów w grupie kontrolnej.

Stężenia cholesterolu w surowicy krwi badanych w odpowiednich grupach były następujące: osoby z objawami kacheksji: 168,4 mg/dl; pacjenci bez objawów kacheksji: 191 mg/dl; grupa kontrolna: 187,7 mg/dl.

Stwierdzono również, że w grupie pacjentów, u których występowały objawy kacheksji, stężenie triglicerydów było niższe niż w grupie osób bez objawów kacheksji.

Z gospodarką lipidową organizmu nieodłącznie wiąże się leptyna, której występowanie w organizmie jest rezultatem ekspresji genu *ob* [9, 22]. Leptyna jest hormonem syntetyzowanym w adipocytach oraz w przewodzie pokarmowym. Powoduje hamowanie łaknienia i zmniejszenie ilości przyjmowanego pokarmu. Wzrost stężenia leptyny w krwi wywołuje zmniejszenie wydatku energetycznego organizmu. Towarzyszy temu zmniejszenie stężenia kwasów tłuszczowych i triglicerydów w surowicy krwi oraz nasilenie utleniania lipidów. Receptory dla leptyny znajdują się zarówno w ośrodkowym układzie nerwowym, jak i w tkankach obwodowych [23]. Ich aktywacja powoduje odczuwanie sytości w wyniku pobudzenia ośrodka sytości w podwzgórzu. Z kolei obniżenie stężenia leptyny wzmacnia apetyt. Czynniki, które hamują aktywność leptyny, nie zostały do końca poznane. Wiadomo, że jednym z nich jest NPY, którego zwiększone stężenie powoduje zmniejszenie stężenia leptyny [9].

Stężenie leptyny oznaczane w surowicy krwi należy do czynników prognostycznych stanu odżywienia w chorobach nowotworowych. Pod wpływem postępu choroby ulega ono zmianie. Przeprowadzono badania, których celem było stwierdzenie, czy stężenie leptyny w surowicy krwi pacjentów cierpiących na niedożywienie z powodu rozwijającej się choroby nowotworowej wzrasta, czy maleje. Wyniki są niejednoznaczne. Aleman i wsp. [7] wykazali, że stężenie leptyny w surowicy krwi niedożywionych pacjentów cierpiących na niedrobnokomórkowy nowotwór płuc było niższe w porównaniu z grupą kontrolną. Stwierdzono również wprost proporcjonalną zależność między stężeniem leptyny a zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie [7].

Zmiany w gospodarce węglowodanowej w wyniku postępującego niedożywienia

Zespół wyniszczenia towarzyszący procesowi nowotworzenia negatywnie wpływa na gospodarkę węglowodanową. Wzmoczone zapotrzebowanie na energię, które jest m.in. wynikiem wzrostu i rozwoju guza, powoduje, że glukoza dostarczana wraz z pożywieniem nie zaspokaja potrzeb energetycz-

nych organizmu. Tkanka guzów nowotworowych wykorzystuje glukozę jako podstawowe źródło energii [1]. Przy intensywnych podziałach komórkowych ilość glukozy uczestniczącej w procesach metabolicznych guza gwałtownie wzrasta. Metabolizm glukozy przebiega w warunkach beztlenowych, co prowadzi do wzrostu stężenia mleczanów w krwi [15]. Wysokie stężenie mleczanów jest prawdopodobnie odpowiedzialne za dokuczające chorem nudności, wymioty oraz nasilającą się utratę apetytu [24]. Przy szybkim zużyciu glukozy dostarczanej z pokarmem nasila się endogenna synteza glukozy z aminokwasów i kwasu mlekowego. Szlak ten nosi nazwę cyklu Coriego i w warunkach fizjologicznych nie ma istotnego znaczenia. Substraty wykorzystywane w cyklu Coriego do syntezy glukozy pochodzą z rozpadu tkanki mięśniowej [1]. Glikogen magazynowany w wątrobie ulega przyspieszonemu metabolizmowi i uwalniana w tym procesie glukoza także jest wykorzystywana do celów energetycznych. W badaniach biochemicznych przeprowadzanych u pacjentów z objawami kacheksji stwierdza się w krwi wzrastające stężenie glukozy pochodzącej z rozpadu glikogenu w miarę postępującego niedożywienia [16]. Stężenie glukozy w krwi jest regulowane przez insulinę. U osób z objawami wyniszczenia nowotworowego stwierdza się obniżone stężenie insuliny oraz zmniejszoną wrażliwość tkanek obwodowych na jej działanie [24]. Qi i wsp. [25], przeprowadzając badania nad zawartością insuliny w surowicy krwi u chorych na nowotwory, stwierdzili niższe wartości u pacjentów z chorobą nowotworową niż u osób zdrowych. Zaobserwowali ponadto niższe stężenie insuliny w surowicy u pacjentów z niedożywieniem niż u osób niewykazujących oznak kacheksji.

Cytokiny prozapalne w niedożywieniu

Jednym z głównych czynników sygnalizujących zespół wyniszczenia nowotworowego są cytokiny uwalniane przez monocyty, makrofagi i limfocyty [26]. Należą do nich interleukiny 1 i 6, czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF- α , *tumor necrosis factor*) oraz interferony. Receptory dla tych białek znajdują się w obrębie całego organizmu, co dowodzi ich rozległego działania [1]. W ośrodkowym układzie nerwowym obserwowano interakcję między neurotransmiterami a cytokinami. Udowodniono, że cytokiny stymulują uwalnianie histaminy, serotoniny, norepinefryny i dopaminy — substancji istotnych w kontroli procesu łaknienia. Aktywność cytokin prozapalnych jest synergiczna. Ich działanie prokachektycz-

ne wzajemnie się wzmacnia. Jednym z mechanizmów synergizmu jest konwergencja różnych ścieżek działania na wspólną, powodującą aktywację kinazy MAP3K (*mitogen activated protein 3kinase*). Cytokiny występujące w mózgu przyczyniają się również do aktywacji kolejnych cytokin [27]. Najwcześniej z zespołem wyniszczenia nowotworowego powiązano kachektynę. Stwierdzono, że jest ona identyczna z TNF-alfa [1]. Nasilenie wyniszczenia nowotworowego wiąże się ze wzrostem stężenia interleukiny 1 i interleukiny 6 [16, 26, 28]. Wyniki badań biologicznych potwierdzają, że u zwierząt z wszczepionym guzem nowotworowym następuje zwiększenie stężenia interleukiny 6 oraz TNF-alfa [29]. Podobną zależność obserwowano u ludzi [28, 30]. Wzrost stężenia tych cytokin dodatkowo koreluje z postępem choroby. Wydaje się więc, że interleukiny mogą być wiarygodnym wskaźnikiem stanu niedożywienia u pacjentów cierpiących na nowotwór Martin i wsp. [6] przeprowadzali pomiary stężenia interleukiny 6 w surowicy krwi pacjentów z nowotworem płuc. Chorych podzielono na dwie grupy w zależności od tego, czy utrata masy ciała wynosiła powyżej, czy poniżej 10%. Średnie wyniki oscylowały wokół wartości 140 pg/ml u chorych z utratą powyżej 10% wyjściowej masy ciała i 79 pg/ml u pacjentów, u których zmniejszenie masy ciała nie przekroczyło 10% masy początkowej. Potwierdza to tezę, że stężenie interleukin zapalnych wzrasta wraz z postępującym niedożywieniem. Wartości TNF-alfa zwiększały się również wraz z rozwojem kacheksji, natomiast nie zaobserwowano podobnej tendencji w stosunku do interleukiny 1. Podobne wyniki uzyskali Aleman i wsp. [7], którzy badali stan odżywienia chorych na niedrobnokomórkowy nowotwór płuc w zaawansowanym, nieoperowalnym stadium. Badano korelacje między stężeniem interleukin, TNF-alfa oraz interferonu gamma w surowicy krwi a stanem odżywienia pacjentów. Stężenie cytokin: interleukiny 6, interleukiny 10, interleukiny 12, interferonu gamma i TNF-alfa w surowicy krwi było wyższe u chorych niż u ludzi zdrowych, natomiast stężenie interleukiny 2 było niższe. Yanagawa i wsp. [30] badali zmiany stężenia interleukiny 6 w trakcie nasilającego się wyniszczenia nowotworowego u 76-letniego Japończyka. Początkowo obserwowano wzrost stężenia interleukiny 6 z 20 pg/ml do 60 pg/ml. Leczenie prednizolonem spowodowało gwałtowne zmniejszenie stężenia tego wskaźnika do wartości 30 pg/ml, nie zatrzymało to jednak rozwoju wyniszczenia nowotworowego. Dalsza progresja nowotworzenia doprowadziła do wzrostu stężenia in-

terleukiny 6 do wartości 80 pg/ml. Wiele badań doświadczalnych potwierdza zależność między rosnącym stężeniem interleukiny 6 a obniżającym się stężeniem białek, cholesterolu, hemoglobiny w surowicy krwi, a także gorszymi wynikami badań antropometrycznych [1, 6, 26]. Stwierdza się w nich również, że cytokiny mogą być czynnikiem wskazującym na rozwój niedożywienia i kacheksji w chorobach nowotworowych [5, 30].

Neuropeptyd Y — endogenny czynnik pobudzający apetyt

Za równowagę między wydatkiem energetycznym a dostarczeniem energii odpowiada m.in. układ neurohumoralny [31]. W ośrodkowym układzie nerwowym NPY odgrywa kluczową rolę w sprawowaniu kontroli nad ośrodkiem głodu i sytości. Jest to peptyd zbudowany z 36 aminokwasów, który jest syntetyzowany w jądrze łukowatym podwzgórza, a następnie dostaje się do jąder przykomorowych podwzgórza. Wzrost stężenia NPY w ośrodkowym układzie nerwowym powoduje zwiększenie wykorzystania energii z pożywienia, zmniejszenie wydatku energetycznego, nasilenie lipogenezy, a także wzrost zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie [9]. Głodzenie, wysiłek fizyczny, laktacja, niekontrolowana cukrzyca powodują wzrost ekspresji genu NPY w neuronach jądra łukowatego, co prowadzi do podwyższonej syntezy i zwiększonego stężenia NPY w jądrach przykomorowych podwzgórza [31]. W warunkach fizjologicznych w wyniku aktywności NPY nie dochodzi do nadmiernej utraty energii i zachowana zostaje homeostaza organizmu. W sytuacji zaburzeń metabolicznych stężenie NPY zmienia się i równowaga pomiędzy wydatkiem energetycznym a ilością dostarczanej energii jest zaburzona [32]. U chorych na nowotwory stwierdzono, że stężenie NPY, mimo nasilonego katabolizmu i związanego z tym nadmiernego wydatku energetycznego, nie zwiększa się, a wbrew oczekiwaniom — zmniejsza się. Potwierdzają to wyniki badań Meguida i wsp. [33], którzy monitorowali stężenie NPY w jądrach przykomorowych podwzgórza w przebiegu anoreksji u szczurów spowodowanej doświadczalnie wywołanym nowotworem. Stwierdzono, że stężenie NPY u zwierząt z zaimplantowanym guzem było o 41,9% niższe niż w grupie kontrolnej. Zaburzona aktywność NPY wynika z działania cytokin, które blokują jego ośrodkowy wpływ. Ich aktywność jest więc antagonistyczna w stosunku do działania NPY. Ten mechanizm odgrywa prawdopodobnie kluczową rolę w pojawie-

Tabela.1. Zmiany stężenia wskaźników biochemicznych w surowicy krwi pacjentów z chorobą nowotworową

Marker biochemiczny	Zmiany stężenia markera w porównaniu z wartością fizjologiczną
Albuminy	↓
Transferyny	↓
Kwasy tłuszczowe	↑
Glicerol	↑
Cholesterol	↓
Insulina	↑
Interleukina 1	↑
Interleukina 6	↑
Interleukina 2	↑
Czynnik martwicy nowotworu alfa	↑
Leptyna	?
Neuropeptyd Y	↓

niu się kacheksji u osób z chorobą nowotworową. Badania przeprowadzone na szczurach potwierdzają obniżoną aktywność NPY oraz podwyższone stężenie interleukiny 1 w kacheksji wywołanej nowotworem [33]. W wielu publikacjach potwierdzono zmiany stężeń omówionych wskaźników; przedstawiono je w tabeli 1.

Podsumowanie

Obecny stan wiedzy umożliwia wczesne wykrycie niedożywienia i rozwijającej się kacheksji u pacjentów z chorobą nowotworową. Znajomość zaburzeń metabolizmu u chorych i zmian w stężeniu poszczególnych wskaźników biochemicznych umożliwia wczesną diagnozę stanu odżywienia osób z chorobą nowotworową. Z analizy przedstawionego piśmiennictwa wynika, że diagnozowanie niedożywienia u chorych musi być przeprowadzone kompleksowo, nie tylko na podstawie pomiarów antropometrycznych, lecz również pogłębionej analizy wybranych wskaźników biochemicznych. Oznaczenie przedstawionych parametrów biochemicznych umożliwia wczesne wykrycie zaburzeń gospodarki białkowej, lipidowej oraz węglowodanowej. Pomocne są również oznaczenia zawartości witamin i składników mineralnych w surowicy krwi. Tylko taka wielokierunkowa kontrola stanu odżywienia pacjentów umożliwia szybkie wykrycie pojawiających się zaburzeń i przeciwdziałanie ich skutkom. Zapewnia szybką interwencję medyczną wynikającą z indywidualnie planowanego leczenia żywieniowego, co może w znaczący sposób poprawić jakość życia pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową.

Piśmiennictwo

- Misiak M. Wyniszczenie nowotworowe. *Współczesna Onkologia* 2003; 7: 381–388.
- Bossola M., Pacelli F., Tortorelli A., Doglietto G.B. Cancer cachexia: it's time for more clinical trials. *Annals of Surgical Oncology* 2007; 14: 276–285.
- Scott H.R., McMillan D.C., Brown D.J.F., Forrest L.M., McArdle C.S. A prospective study of the impact of weight loss and the systemic inflammatory response on quality of life in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 40: 295–299.
- Santoso J.T., Canada T., Latson B., Aaadi K., Lucci III J.A. Prognostic nutritional index in relation to hospital stay in women with gynecologic cancer. *Obstet. Gynecol.* 2000; 95: 844–846.
- Tisdale M.J. Cancer anorexia and cachexia. *Nutrition* 2001; 5: 438–442.
- Martin F., Santolaria F., Batista N., Milena A., Gonzales-Reimers E. Cytokine levels (IL-6 and IFN-gamma) acute phase response and nutritional status as prognostic factors in lung cancer. *Cytokine* 1999; 11: 80–86.
- Aleman M.R., Santolaria F., Batista N., de La Vega M.J. Leptin role in advanced lung cancer: a mediator of the acute phase response or a marker of the status of nutrition. *Cytokine* 2002; 19: 21–26.
- Laviano A., Russo M., Freda F., Rossi-Fanelli F. Neurochemical Mechanisms for Cancer Anorexia. *Nutrition* 2002; 18: 100–105.
- Inui A. Feeding and body-weight regulation by hypothalamic neuropeptides — mediation of the action of leptin. *Trends in Neurosciences* 1999; 22: 62–67.
- Krzemieniecki K. Najnowsze interdyscyplinarne osiągnięcia w rozpoznawaniu i leczeniu kacheksji. Sprawozdanie z 2nd Cachexia Conference w Berlinie. *Współczesna Onkologia* 2004; 8: 42–43.
- Tisdale M.J. The cancer cachectic factor. *Support Care Cancer* 2003; 11: 73–78.
- Szczygieł B., Socha J. Żywnienie pozajelitowe i dojelitowe w chirurgii. PZWL, Warszawa 1994: 42–45.
- Scott H.R., McMillan D.C., Watson W.S., Milroy R., McArdle C.S. Longitudinal study of resting energy expenditure, body cell mass and the inflammatory response in male patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001; 32: 307–312.
- Reinhardt G.F., Myscofski J.W., Wilkens D.B., Dobrin P.B., Mangan J.E. Jr, Stannard R.T. Incidence and mortality of hypoalbuminemic patients in hospitalized veterans. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1980; 4: 357–359.
- Marczyńska A. Wyniszczenie w chorobie nowotworowej. *Urologia Polska* 1991: 44.
- Kawecki A., Jagielska B., Simonides M., Starościk S. Leczenie żywieniowe — czy jest istotne u chorych z nowotworami głowy i szyi? *Współczesna Onkologia* 2004; 8: 33–37.
- Becks S.A., Tisdale M.J. Effect of cancer cachexia on triacylglycerol/fatty acid substrate cycling in white adipose tissue. *Lipids* 2004; 39: 1187–1189.
- Tisdale M.J. Metabolic abnormalities in cachexia and anorexia. *Nutrition* 2000; 16: 1013–1014.
- Tisdale M.J. Cancer cachexia. *Langenbecks Arch. Surg.* 2004; 389: 299–305.
- Russell S.T., Tisdale M.J. Effect of eicosapentaenoic acid (EPA) on expression of lipid mobilizing factor in adipose tissue in cancer cachexia. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2005; 72: 409–414.
- Vinci E., Rampello E., Zanolli L., Oreste G., Pistone G., Malaguarnera M. Serum carnitine levels in patients with tumoral cachexia. *Eur. J. of Intern. Med.* 2005; 16: 419–423.

22. Prolo P., Wong M.L., Licino J. Leptin. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology* 1998; 30: 1285–1290.
23. Auwerx J., Staels B. Leptin. *Lancet* 1998; 351: 737–742.
24. Parnicka A., Gryglewska B. Wyniszczenie nowotworowe a starcza sarkopenia. *Gerontologia Polska* 2006; 14: 113–118.
25. Qi H., Xin Z., Zhi-Wei J., Bi-Zhu L., Ning L., Jie-Shou L. Hypoleptinemia in gastric cancer patients: relation to body fat mass, insulin and growth hormone. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2005; 29: 229–235.
26. Bączyk M., Gorzelińska L., Łuczak J., Sowiński J. Zespół wyniszczenia nowotworowego. Wpływ leczenia na wybrane parametry kliniczne i biochemiczne. *Doniesienia wstępne. Polska Medycyna Paliatywna* 2005; 4: 11–16.
27. Plata-Salaman C.R. Central nervous system mechanism contributing to the cachexia-anorexia syndrome. *Nutrition* 2000; 16: 1009–1012.
28. Kuroda K., Nakashima J., Kanao K., Kikuchi E., Miyajima A., Horiguchi Y. Interleukin 6 is associated with cachexia in patients with prostate cancer. *Urology* 2007; 69: 113–117.
29. Murray S., Schell K., McCarthy D.O., Albertini M.R. Tumor growth, weight loss and cytokines in SCID mice. *Cancer Letters* 1997; 111: 111–115.
30. Yanagawa H., Kawano T., Haku T., Yano S., Maniwa K., Sone S. Palliative steroid therapy and serum interleukin-6 levels in patients with lung cancer. *Journal of Pain and Symptom Management* 1996; 12: 251–257.
31. Inui A. Neuropeptide Y: a key molecule in anorexia and cachexia in wasting disorders. *Molecular Medicine Today* 1999; 79–85.
32. Williams G., Cai X.J., Elliot J.C., Harrold J.A. Anabolic neuropeptides. *Physiology and Behavior* 2004; 81: 211–222.
33. Meguid M.M., Ramos E.J.B., Laviano A., Varma M., Sato T. Tumor anorexia: effects on neuropeptide Y and monoamines in paraventricular nucleus. *Peptides* 2004; 25: 261–266.