

Bożena Weryńska, Monika Kosacka, Marcin Gołdecki, Renata Jankowska

Klinika Pulmonologii i Nowotworów Płuc Akademii Medycznej we Wrocławiu  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. R. Jankowska

## Stężenie leptyny w surowicy krwi wyniszczonych i niewyniszczonych chorych na raka płuca

Leptin serum levels in cachectic and non-cachectic lung cancer patients

Badanie finansowane z grantu AM we Wrocławiu

### Abstract

**Introduction:** Leptin, protein taking part in body mass regulation, might play a role in cancer cachexia development. The aim of the study was to measure leptin serum levels in cachectic, non-cachectic lung cancer patients, healthy controls and to correlate leptin concentration with nutritional status markers.

**Material and methods:** 40 lung cancer patients were enrolled into the study: 20 with cachexia, 20 without cachexia, and 10 healthy controls. Leptin serum concentration, body mass, BMI, arm circumference and skin triceps fold thickness were measured in each subject.

**Results:** Serum leptin level in cachectic cancer patients was significantly lower than in non-cachectic and healthy controls. Leptin concentration correlated with body mass, arm circumference and skin triceps fold thickness.

**Conclusions:** Cachectic lung cancer patients have significantly lower serum leptin concentrations than non-cachectic patients and healthy controls which may suggest, that leptin does not play an important role in cancer cachexia development. Leptin levels positively correlate with good nutritional status markers. Non-cachectic lung cancer patients have similar leptin serum levels as healthy controls.

**Key words:** lung cancer, cancer cachexia, leptin

**Pneumonol. Alergol. Pol. 2009; 77: 500–506**

### Streszczenie

**Wstęp:** Leptyna, białko uczestniczące w regulacji masy ciała, może odgrywać rolę w rozwoju wyniszczenia nowotworowego. Celem niniejszej pracy była ocena stężeń leptyny w surowicy u chorych na raka płuca z wyniszczeniem nowotworowym, bez wyniszczenia nowotworowego i w grupie osób zdrowych oraz zbadanie zależności między stężeniem leptyny a wykładnikami wyniszczenia nowotworowego.

**Materiał i metody:** W badaniu wzięło udział 40 chorych na raka płuca — 20 wyniszczonych i 20 niewyniszczonych — oraz 10 osób zdrowych. U wszystkich oznaczono stężenie leptyny, masę ciała, BMI, obwód ramienia i grubość fałdu skórniego nad mięśniem trójgłowym ramienia.

**Wyniki:** Stężenie leptyny było istotnie niższe w grupie chorych na raka płuc z wyniszczeniem nowotworowym w porównaniu z chorymi bez wyniszczenia oraz grupą kontrolną osób zdrowych. Stężenie leptyny korelowało z masą ciała, obwodem ramienia i grubością fałdu skórniego.

**Wnioski:** Wyniszczeni chorzy z rakiem płuca mają znamienne niższe stężenie leptyny w surowicy krwi, co może sugerować, że parametr ten nie ma decydującego wpływu na rozwój wyniszczenia nowotworowego. Stężenia leptyny dodatnio korelują ze wskaźnikami prawidłowego odżywienia. Chorzy z rakiem płuca bez wyniszczenia nowotworowego mają stężenia leptyny porównywalne do osób zdrowych.

**Słowa kluczowe:** rak płuca, wyniszczenie nowotworowe, leptyna

**Pneumonol. Alergol. Pol. 2009; 77: 500–506**

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Marcin Gołdecki, Klinika Pulmonologii i Nowotworów Płuc, ul. Grabiszyńska 105, 53–439 Wrocław, tel.: (071) 334 95 59, e-mail: [mgs@mp.pl](mailto:mgs@mp.pl)

Praca wpłynęła do Redakcji: 28.05.2008 r.  
Copyright © 2009 Via Medica  
ISSN 0867–7077

## Wstęp

Zespół jadłowstrętu i wyniszczenia nowotworowego (CACS, *cancer anorexia-cachexia syndrome*) jest jedną z przyczyn pogorszenia stanu ogólnego oraz negatywnym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie i negatywnym czynnikiem prognostycznym co do czasu przeżycia u chorych na nowotwory złośliwe. W chwili zgonu zespół ten stwierdza się u 80% osób z tej grupy [1]. Podobieństwo zaburzeń metabolicznych obserwowanych u chorych z CACS do stwierdzanych w chorobach infekcyjnych skierowało uwagę badaczy na reakcję zapalną i rolę wielu białek (hormonów, cytokin i innych) w patogenezie wyniszczenia nowotworowego [2].

Leptyna jest białkiem uwalnianym z adipocytów, produkowanym przez gen otyłości *ob* (*obesity* — otyłość), zbudowanym ze 167 aminokwasów i odkrytym w 1994 roku [3]. Badania u myszy wykazały, że leptyna ma silne właściwości hamowania łaknienia z jednoczesnym pobudzeniem procesów zużywania energii. Dlatego białko to podane myszom powoduje ich chudnięcie [4]. Takiego efektu nie stwierdzono u ludzi: osoby otyłe mają wysokie stężenia leptyny [5], co próbuje się tłumaczyć zjawiskiem leptynooporności [6]. Leptyna nadal stanowi przedmiot wielu badań mających wyjaśnić jej rolę w utrzymaniu prawidłowej masy ciała [7]. Część z nich dotyczy patogenezy zespołu jadłowstrętu i wyniszczenia w chorobach nowotworowych [2, 8]. Dotychczas nie porównano stężeń leptyny w surowicy krwi w grupach chorych na raka płuca z wyniszczeniem nowotworowym i bez niego. Dlatego pierwszym celem niniejszej pra-

cy była ocena stężenia leptyny w surowicy krwi w grupach chorych na raka płuca z wyniszczeniem nowotworowym, bez wyniszczenia nowotworowego i w grupie osób zdrowych. Drugim celem było zbadanie zależności między stężeniem leptyny a cechami antropometrycznymi wyniszczenia nowotworowego: masą ciała, obwodem ramienia i grubością fałdu skórniego nad mięśniem trójgłowym ramienia.

## Materiał i metody

Do badania zakwalifikowano 40 chorych na raka płuca (25 mężczyzn, 15 kobiet); w wieku 50–75 lat (średnio 61 lat): 20 z wyniszczeniem nowotworowym i 20 bez wyniszczenia (tab. 1). Kryterium rozpoznania choroby był wynik badania histopatologicznego. Do grupy chorych z wyniszczeniem nowotworowym kwalifikowano osoby, u których w ciągu 3 miesięcy przed postawieniem diagnozy wystąpił spadek masy ciała o co najmniej 10%. Stan odżywienia chorych oceniano na podstawie: 1. wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*); 2. wskaźników antropometrycznych: obwodu ramienia (dla mężczyzn powinien wynosić > 23 cm, a dla kobiet > 22 cm) oraz grubości fałdu skórniego nad mięśniem trójgłowym ramienia (dla mężczyzn > 10 mm, dla kobiet > 13 mm). U wszystkich chorych określono stopień zaawansowania raka płuc według skali TNM [*tumor* — guz (pierwotny), *nodus* — węzeł (chłonny), *metastases* — przerzuty (odległe)] i stopień sprawności według 4-stopniowej skali WHO. W grupie kontrolnej znalazło się 15 zdrowych osób (5 mężczyzn i 10 kobiet) w wieku 28–77 lat (średnio 44 lata) (tab. 1, 2).

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów i zdrowych ochotników

Table 1. Patients and healthy controls characteristics

Pacjenci/Patients	Bez spadku masy ciała <i>Without cachexia</i>	Ze spadkiem masy ciała <i>With cachexia</i>	Zdrowi/Healthy
Płeć/Sex			
Mężczyźni/Men (M)	10 (50%)	15 (75%)	5 (33%)
Kobiety/Women (K)	10 (50%)	5 (25%)	10 (67%)
Rozpoznanie/Diagnosis			
NSCLC			
IIIA	3 (19%)	3 (18%)	
IIIB	5 (31%)	8 (47%)	
IV	8 (50%)	6 (35%)	
SCLC			
ED	1 (25%)	1 (33%)	
LD	3 (75%)	2 (67%)	

NSCLC (*non-small cell lung cancer*) — rak niedrobnokomórkowy; SCLC (*small cell lung cancer*) — rak drobnokomórkowy; ED (*extensive disease*) — choroba rozległa; LD (*limited disease*) — choroba ograniczona

Tabela 2. Osoby zdrowe

Table 2. Healthy controls

	n	Średnia/ <i>Mean</i>	Mediana/ <i>Median</i>	Minimum <i>Minimum</i>	Maksimum <i>Maximum</i>	SD	SEM
Wiek (lata) <i>Age (years)</i>	15	44	36	28	77	16,5	4,3
Masa ciała [kg] <i>Mass [kg]</i>	15	73	76	55	100	13,9	3,6
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	15	24	23	19	31	4,0	1,0
Obwód ramienia [cm] <i>Arm [cm]</i>	15	28	28	24	35	2,9	0,8
Fałd [cm]/ <i>Fold [cm]</i>	15	2,0	1,9	1,5	2,5	0,3	0,1
Leptyna [ng/ml] <i>Leptin [ng/ml]</i>	15	10	8	1	23	7,6	2,0

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; SD (*standard deviation*) — błąd standardowy; SEM (*standard error mean*) — odchylenie standardowe średniej

Krew do oznaczeń leptyny pobierano u wszystkich badanych o tej samej porze rano, około godziny 7.30, na czczo, zawsze przed wdrożeniem leczenia onkologicznego u pacjentów chorych na raka płuca. Pobierano 9 ml krwi do monowety systemu Saerstedt, którą odwirowywano przy 2000 g przez 10 minut w temperaturze 4°C. Uzyskaną w ten sposób surowicę przechowywano w temperaturze –80°C do momentu wykonania oznaczeń. Leptynę oznaczano za pomocą gotowych zestawów Human Leptin Elisa (BioVentor — Laboratori medicina a.s. Czechy). Analizę statystyczną wykonano, posługując się programem komputerowym Statistica™. Dla opisu poszczególnych grup danych zastosowano statystyki opisowe obejmujące średnią, medianę, błąd standardowy (SD, *standard deviation*) oraz błąd standardowy średniej (SEM, *standard error of the mean*). W przypadkach, w których zmienne cechował rozkład parametryczny, w celu wykazania znamienności statystycznej różnic pomiędzy analizowanymi grupami stosowano test *t*-Studenta dla prób niezależnych lub test *t*-Studenta dla par. Wobec grup o rozkładzie nieparametrycznym przy porównywaniu zmiennych zależnych stosowano test kolejności par Wilcoxon (test Wilcoxon), a przy porównywaniu zmiennych niezależnych — test *U* Manna-Whitneya. W analizie połowej stosowano test Chi<sup>2</sup> z korektą Yatesa ze względu na niską liczebność analizowanych grup. Różnice między analizowanymi grupami uznawano za znamienne statystycznie, jeżeli wartość *p* określona w wyżej wymienionych testach była niższa od 0,05. Zależności między analizowanymi danymi oceniono na podstawie współczynników korelacji liniowej (*R*). Współczynniki korelacji liniowej uznawano za znamienne statystycznie dla wartości *p* mniejszych od 0,05.

Badanie zostało zaaprobowane przez Komisję Bioetyczną przy Akademii Medycznej we Wrocławiu.

## Wyniki

W grupie chorych bez wyniszczenia było 10 mężczyzn oraz 10 kobiet — 16 osób z rakiem niedrobnokomórkowym oraz 4 osoby z rakiem drobnokomórkowym, z masą ciała (3 miesiące przed ustaleniem rozpoznania) od 55 do 107 kg (średnia 77 kg) i BMI wynoszącym 20–36 (średnia 27 kg/m<sup>2</sup>) oraz w momencie ustalenia rozpoznania od 55 do 107 kg (średnia 77 kg) i BMI 20–36 (średnia 27 kg/m<sup>2</sup>). W grupie 16 chorych z rakiem niedrobnokomórkowym 3 pacjentów miało stadium zaawansowania choroby IIIA, 5 chorych — IIIB, 8 chorych — IV. Spośród 4 chorych z rakiem drobnokomórkowym 3 osoby miały ograniczoną postać choroby, a 1 pacjent — postać uogólnioną (tab. 1). Według skali WHO u 1 chorego stwierdzono 0. stopień sprawności, u 9 chorych — I stopień, u 7 osób — II stopień oraz u 3 chorych — III stopień sprawności. Obwody ramion oraz grubości fałdu skóry nad mięśniem trójgłowym ramienia w grupie chorych bez wyniszczenia przedstawiono w tabeli 3.

W grupie chorych z wyniszczeniem było 15 mężczyzn oraz 5 kobiet — 17 osób z rakiem niedrobnokomórkowym oraz 3 osoby z rakiem drobnokomórkowym, z masą ciała (3 miesiące przed ustaleniem rozpoznania) od 50 do 119 kg (średnia 76 kg) i BMI wynoszącym 18–39 (średnia 27 kg/m<sup>2</sup>) oraz w momencie ustalenia rozpoznania od 43 do 107 kg (średnia 64 kg) i BMI 16–33 (średnia 22 kg/m<sup>2</sup>). W grupie 17 chorych z rakiem niedrobnokomórkowym 3 pacjentów miało stadium zaawansowania choroby IIIA, 8 chorych — IIIB, 6 chorych — IV. Spośród 3 chorych z rakiem drobnokomórkowym 1 osoba miała ograniczoną postać choroby oraz

**Tabela 3. Pacjenci bez utraty masy ciała. Pomiar I masy ciała i BMI: 3 miesiące przed ustaleniem rozpoznania. Pomiar II masy ciała i BMI oraz pomiar grubości fałdu skórniego i obwodu ramienia: w momencie ustalenia rozpoznania****Table 3. Patients without cachexia. Measure I of body mass and BMI: 3 months before diagnosis. Measure II of body mass and BMI and measure of skin triceps fold thickness and arm circumference: at the time of diagnosis**

	n	Średnia/ <i>Mean</i>	Mediana/ <i>Median</i>	Minimum <i>Minimum</i>	Maksimum <i>Maximum</i>	SD	SEM
Wiek (lata) <i>Age (years)</i>	20	61	59	50	75	8	2
Masa ciała [kg] <i>Mass [kg]</i>							
Pomiar I <i>Measure I</i>	20	77	73	55	107	13	3
Pomiar II <i>Measure II</i>	20	74	70	55	107	14	3
Zmiana (%)* <i>Change (%)*</i>	20	96	97	91	100	3	1
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]							
Pomiar I <i>Measure I</i>	20	27	28	20	36	4	1
Pomiar II <i>Measure II</i>	20	26	27	20	36	4	1
Zmiana (%)* <i>Change (%)*</i>	20	96	97	92	100	3	1
Obwód ramienia [cm] <i>Arm [cm]</i>	20	29	29	23	39	4	1
Fałd [cm] <i>Fold [cm]</i>	20	2	2	1	3	1	0
Leptyna [ng/ml] <i>Leptin [ng/ml]</i>	20	12	12	1	33	9	2

\*Zmiana (%) — procentowa zmiana masy ciała: pomiar II względem pomiaru I/\*Change (%) — percentage change of body mass: measure II comparing to measure I  
BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; SD (*standard deviation*) — błąd standardowy; SEM (*standard error mean*) — odchylenie standardowe średniej

2 pacjentów uogólnioną postać (tab. 1). Według skali WHO u 1 chorego obserwowano 0. stopień sprawności, u 9 chorych — I stopień, u 5 osób — II stopień oraz u 5 chorych — III stopień sprawności.

Obwody ramion oraz grubość fałdu skórniego nad mięśniem trójgłowym ramienia w grupie pacjentów z wyniszczeniem przedstawiono w tabeli 4.

Charakterystykę zdrowych osób (wiek, masa ciała, BMI, obwód ramienia i grubość fałdu) zamieszczono w tabeli 2.

Stężenia leptyny w obu grupach chorych, a także u zdrowych ochotników, przedstawiono w tabelach 2–4.

Stężenie leptyny było wyraźnie obniżone u chorych wyniszczonych zarówno w porównaniu z pozostałymi chorymi ( $p = 0,012$ ,  $\chi^2$  z korektą Yatesa: 6,24), jak i z grupą osób zdrowych ( $p < 0,000001$ ). Autorzy wykazali, że 75% chorych z wyniszczeniem nowotworowym cechuje się niskim stężeniem leptyny (poniżej mediany stężenia surowic osób zdrowych), natomiast w grupie cho-

rych bez zmniejszenia lub z nieznacznym zmniejszeniem masy ciała jedynie 30% osób cechowało się niskim stężeniem leptyny w surowicy (ryc. 1,  $p = 0,01$ ,  $\chi^2$  z korektą Yatesa: 6,42).

Zbadano korelację między stężeniem leptyny w surowicy a fizycznymi wskaźnikami odżywienia, takimi jak obwód ramienia, grubość fałdu nad mięśniem trójgłowym ramienia i masa ciała. Mimo że w grupie chorych z wyniszczeniem nowotworowym i bez niego nie stwierdzono istotnych różnic w początkowej masie ciała ( $77 \text{ kg} \pm 3 \text{ SEM}$  v.  $76 \text{ kg} \pm 4 \text{ SEM}$ ; tab. 3, 4), stężenie leptyny w surowicach chorych wykazywało istotną korelację z masą ciała mierzoną 3 miesiące przed ustaleniem rozpoznania raka płuca (ryc. 2A;  $R = 0,4$ ,  $p = 0,008$ ). Korelacja ta stawała się wyraźniejsza, a jej istotność rosła do  $p = < 0,001$  ( $R = 0,7$ , ryc. 2B) w momencie ustalenia rozpoznania.

Wykazano również istotne korelacje między stężeniem leptyny a grubością fałdu i obwodem ramienia (ryc. 2C, 2D).

**Tabela 4. Pacjenci z wyniszczeniem. Pomiar I masy ciała i BMI: 3 miesiące przed ustaleniem rozpoznania. Pomiar II masy ciała i BMI oraz pomiar grubości fałdu skórniego i obwodu ramienia: w momencie ustalenia rozpoznania****Table 4. Patients with cachexia. Measure I of body mass and BMI: 3 months before diagnosis. Measure II of body mass and BMI and measure of skin triceps fold thickness and arm circumference: at the time of diagnosis**

	n	Średnia/ <i>Mean</i>	Mediana/ <i>Median</i>	Minimum <i>Minimum</i>	Maksimum <i>Maximum</i>	SD	SEM
Wiek (lata) <i>Age (years)</i>	20	57	56	42	83	11,5	2,5
Masa ciała [kg]/ <i>Mass [kg]</i>							
Pomiar I <i>Measure I</i>	20	76	68	50	119	20,2	4,4
Pomiar II <i>Measure II</i>	20	64	57	43	107	19,2	4,2
Zmiana (%) <sup>*</sup> <i>Change (%)<sup>*</sup></i>	20	84	86	65	90	6,6	1,4
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]							
Pomiar I <i>Measure I</i>	20	27	25	18	39	5,5	1,2
Pomiar II <i>Measure II</i>	20	22	21	16	33	4,5	1,0
Zmiana (%) <sup>*</sup> <i>Change (%)<sup>*</sup></i>	20	84	86	65	90	6,6	1,4
Obwód ramienia [cm] <i>Arm [cm]</i>	20	24	23	19	33	3,7	0,8
Fałd [cm] <i>Fold [cm]</i>	20	1,3	1,2	0,7	2,4	0,5	0,1
Leptyna [ng/ml] <i>Leptin [ng/ml]</i>	20	6,0	1,6	0,1	27,2	7,8	1,7

\*Zmiana (%) — procentowa zmiana masy ciała: pomiar II względem pomiaru I/*Change (%) — percentage change of body mass: measure II comparing to measure I*  
BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; SD (*standard deviation*) — błąd standardowy; SEM (*standard error mean*) — odchylenie standardowe średniej

## Omówienie

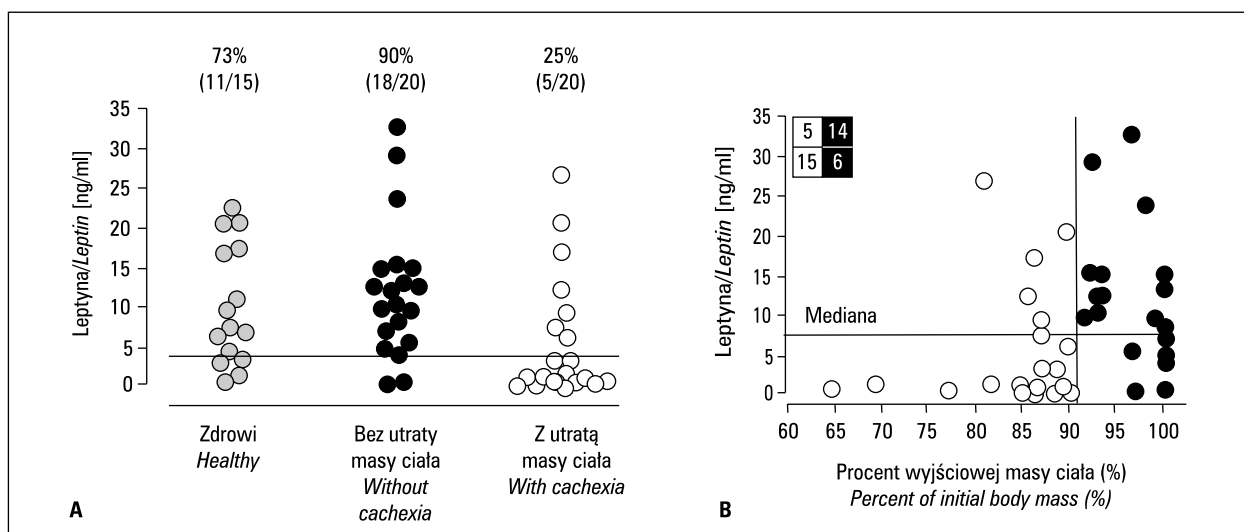
Badanie objęło chorych z rakiem płuca, który jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym u mężczyzn i drugim co do częstości występowania u kobiet po raku piersi [9, 10].

W niniejszej pracy przebadano dwie grupy chorych z rakiem płuca: z wyniszczeniem nowotworowym i bez wyniszczenia. Grupy te były zbliżone pod względem wiekowym i częstości występowania poszczególnych typów histologicznych raka płuca, jednak w grupie wyniszczonych chorych z rakiem płuca dominowali mężczyźni. W obu grupach znaleźli się chorzy z rakiem niedrobnokomórkowym w podobnych stadiach zaawansowania IIIA–IV. Ponadto porównano stężenie leptyny w grupie kontrolnej i u badanych chorych. Autorzy zdają sobie sprawę, że nie w pełni jednorodny charakter porównywanych grup obniża wartość przeprowadzonych analiz, zwłaszcza że znana jest bezpośrednia zależność obwodowego stężenia leptyny właśnie od płci i wieku [11]. Jednak mimo

tych ograniczeń różnice obserwowane przez autorów potwierdzają także inni badacze [12].

W badaniu autorów stężenie leptyny okazało się znamienne niższe u chorych na raka płuca z wyniszczeniem nowotworowym w porównaniu z chorymi niewyniszczonymi (1,6 ng/ml v. 12 ng/ml).

Aleman i wsp. oraz Tas i wsp. porównali stężenie leptyny w surowicy krwi pacjentów na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) ze stężeniem leptyny u osób zdrowych, stwierdzając jego niższą wartość w grupie z NDRP (7,11 ng/ml v. 18,50 ng/ml oraz 6,2 v. 12,5) [13–14]. Autorzy ci nie podzielili chorych na dwie grupy pod względem obecności cech wyniszczenia nowotworowego. W niniejszej pracy dokonano takiego podziału, stwierdzając, że osoby z rakiem płuca mają rzeczywiście niższe stężenia leptyny w surowicy w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną, ale tylko wtedy, gdy stwierdza się u nich wyniszczenie nowotworowe. Chorzy z rakiem bez wyniszczenia i zdrowi cechowali się porównywalnymi stężeniami tego białka. Aleman i wsp., podobnie jak auto-



**Rycina 1.** Stężenia leptyny u badanych chorych i w grupie kontrolnej. **A.** Porównanie stężeń leptyny w surowicach osób zdrowych oraz chorych z rakiem płuc bez wyniszczenia i z wyniszczeniem. Wartości nad poszczególnymi grupami chorych wyrażają odsetek wysokich stężeń leptyny (powyżej linii poziomej wyznaczonej przez medianę stężeń leptyny w surowicy osób zdrowych) ( $p < 0,02$ ,  $\chi^2$  z korektą Yatesa:  $< 6,2$ ); **B.** Stężenia leptyny odniesiono do zmiany masy ciała chorych w momencie rozpoznania raka płuca wyrażonej jako odsetek masy początkowej (3 miesiące przed ustaleniem rozpoznania). Chorzy z rakiem płuca wyniszczeni (u których doszło do spadku masy ciała  $> 10\%$ ) zostali wyróżnieni białymi punktami

**Figure 1.** Leptin concentrations in lung cancer patients and in healthy controls. **A.** Comparison of leptin serum concentration in healthy controls, lung cancer patients without cachexia and lung cancer patients with cachexia. Values above each group express the percentage of high leptin concentrations (above the line defining the median of leptin serum concentrations in healthy controls) ( $p < 0.02$  Yates cor.:  $< 6.2$ ). **B.** Leptin serum concentrations in relationship to the change of body mass in %. Patients with cancer cachexia: white points

rzy niniejszej pracy, stwierdzili, że wyższe stężenia leptyny były związane z lepszym odżywieniem. W swojej pracy stwierdzili dodatnią korelację leptyny z takimi parametrami, jak między innymi BMI i tłuszczowa masa ciała [13]. W niniejszej pracy potwierdzono dodatnią korelację stężenia leptyny w stosunku do masy ciała, obwodu ramienia i grubości fałdu nad mięśniem trójgłowym ramienia.

Kolejne dwa zespoły badawcze oceniły stężenie leptyny u chorych wyniszczonych z rakiem płuca, stwierdzając jej istotnie niższe wartości w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych osób [12, 15]. W badaniach tych nie uwzględniono jednak pacjentów bez wyniszczenia.

Etiologia zespołu jadłowstrętu i CACS nie jest do końca poznana. Na jego powstanie wpływa wiele czynników wytwarzanych przez komórki nowotworowe i komórki gospodarza w odpowiedzi na rosnący guz (cytokiny, hormony i inne), a zmiany stężenia leptyny są tylko jednym z wielu zaburzeń obserwowanych w tym zespole. Wyniki części badań sugerują, że zmiany stężenia leptyny należy traktować raczej jako skutek wyniszczenia, gdyż jej stężenie zależy od całkowitej masy tłuszczowej, nie zaś jako jego przyczynę [13]. U pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową wysokie stężenie cytokin może naśladować hamujący wpływ leptyny na podwzgórze, pobudzając uczucie syto-

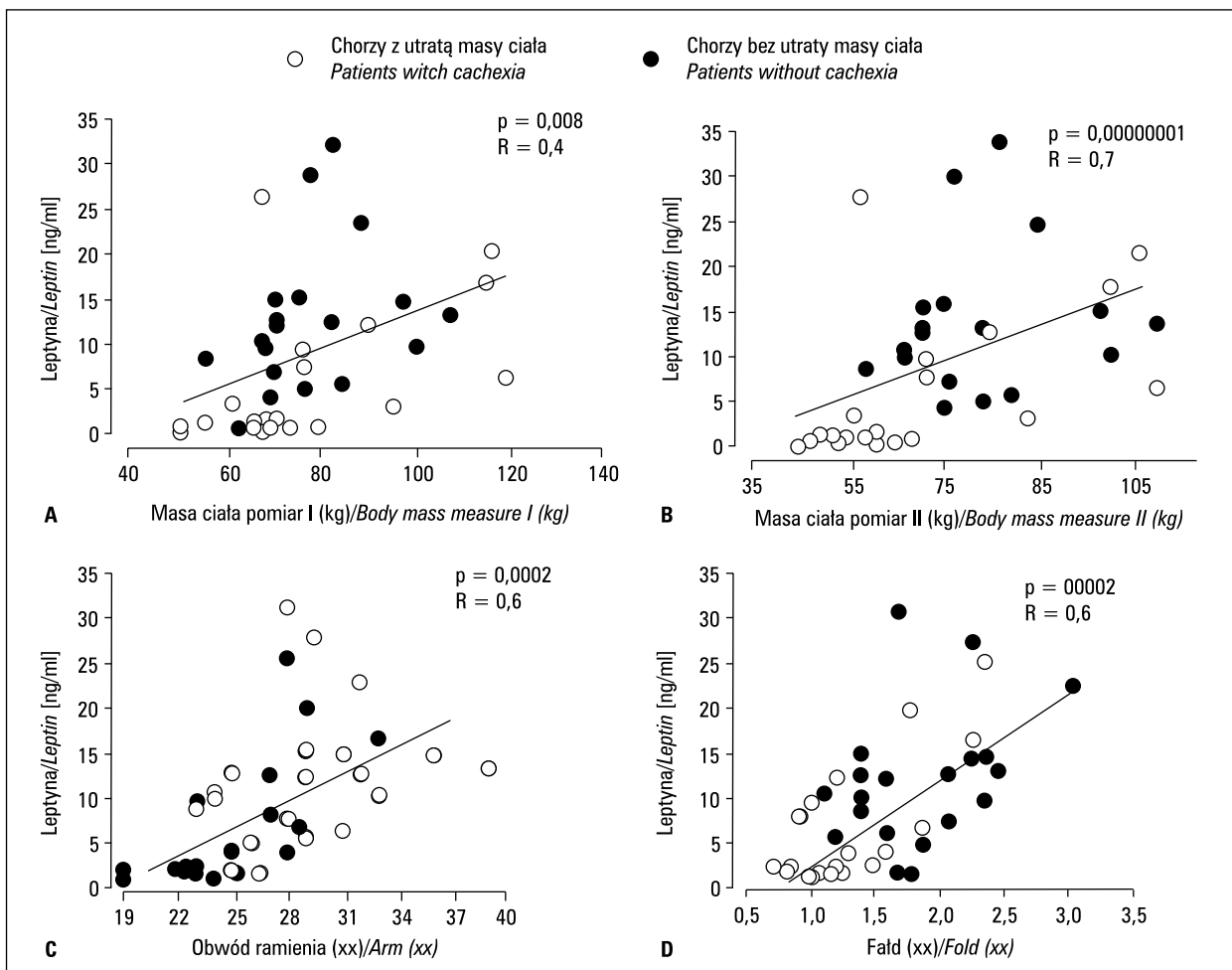
ści [16]. Ponadto zmiany w sekrecji leptyny u chorych z kacheksją nowotworową mogą się wiązać z zaburzeniem podwzgórzowego sprzężenia zwrotnego [12].

W badaniach doświadczalnych na zwierzętach próbowano wywołać nabyty niedobór leptyny, podając antagonistę leptyny, co doprowadziło do zwiększenia apetytu i przyrostu masy ciała u myszy. Stwarza to dodatkowo perspektywy zastosowania antagonistów leptyny w leczeniu zespołu wyniszczenia w przyszłości [17].

Konieczne są dalsze badania, które pomogą lepiej wyjaśnić procesy zaangażowane w rozwój tego zespołu stanowiącego nadal ogromny problem w onkologii.

## Wnioski

1. U chorych wyniszczonych z rakiem płuca wykazuje się istotnie niższe stężenie leptyny w porównaniu z chorymi bez cech wyniszczenia i osobami zdrowymi.
2. Stężenie leptyny w surowicy krwi u chorych na raka płuca, podobnie jak u zdrowych, zależy od stanu odżywienia.
3. Udział hormonów i neuropeptydów regulujących stan odżywienia u chorych na raka płuca wymaga dalszych badań.



**Rycina 2.** Korelacje stężeń leptyny z wykładnikami odżywienia u chorych na raka płuca. Korelacje między stężeniem leptyny a masą ciała chorych mierzoną 3 miesiące przed ustaleniem rozpoznania (A) oraz w momencie ustalenia rozpoznania, czyli 3 miesiące później (B), obwodem ramienia (C) i fałdem (D) ( $p < 0,05$ )

**Figure 2.** Correlations of leptin concentrations. Correlations between leptin serum concentration and: body mass measured 3 months before diagnosis (A), body mass in the time of diagnosis (B), arm circumference (C) and skin fold (D) ( $p < 0.05$ )

### Piśmiennictwo

- Nelson K.A. The cancer anorexia-cachexia syndrome. *Semin. Oncol.* 2000; 27: 64–68.
- Kosacka M., Weryńska B., Gołcki M., Jankowska R., Passowicz-Muszyńska E. Występowanie oraz patogeneza zespołu jadłowstrętu i wyniszczenia nowotworowego w raku płuca. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2008; 76: 360–365.
- Hang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J.M. Positional cloning of the obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425–432.
- Meyers J.A., McTiernan A., Ulrich C.M. Leptin and immune function: integrating the evidence. *Nutr. Res.* 2005; 25: 791–803.
- Considine R.V., Sinha M.K., Heiman M.L. i wsp. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 292–295.
- Caro J.F., Kolaczynski J.W., Nyce M.R. i wsp. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996; 348: 159–161.
- Prolo P., Wong M.L., Licinio J. Leptin. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 1998; 30: 1285–1290.
- Sato T., Meguid M.M., Miyata G., Chen C., Hatakeyama K. Does leptin really influence cancer anorexia? *Nutrition* 2002; 18: 82–83.
- Krzakowski M. *Onkologia kliniczna*. Borgis Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 2006.
- Kosacka M., Jankowska R. Epidemiologia raka płuca. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2007; 75: 76–80.
- Ruhl C.E., Everhart J.E. Leptin concentrations in the United States: relations with demographic and anthropometric measures. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 74: 295–301.
- Simons J.P., Schols A.M., Campfield L.A. i wsp. Plasma concentration of total leptin and human lung-cancer-associated cachexia. *Clin. Sci.* 1997; 93: 273–277.
- Aleman M.R., Santolaria F., Batista N. i wsp. 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.
- Tas F., Duranyildiz D., Argon A. i wsp. Serum levels of leptin and proinflammatory cytokines in advanced-stage non small cell lung cancer. *Med. Oncol.* 2005; 22: 353–358.
- Jamieson N.B., Brown D.J., Wallace A.M., McMillan D.C. Adiponectin and systemic inflammatory response in weight-losing patients with non-small cell lung cancer. *Cytokine* 2004; 27: 90–92.
- Bączek M., Gorzelińska L., Łuczak J., Sowiński J. Zespół wyniszczenia nowotworowego. Wpływ leczenia na wybrane parametry kliniczne i biochemiczne. *Doniesienie wstępne. Pol. Med. Paliat.* 2005; 4: 11–16.
- Elinav E., Niv-Spector L., Katz M. i wsp. Pegylated leptin antagonist is a potent orexigenic agent: preparation and mechanism of activity. *Endocrinology* 2009; 150: 3083–3091.