

Maciej Bączyk¹, Lidia Gorzelińska², Jacek Łuczak², Jerzy Sowiński¹

¹Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych SPSK-2 Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

²Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej SPSK-1 Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Zespół wyniszczenia nowotworowego. Wpływ leczenia na wybrane parametry kliniczne i biochemiczne. Doniesienie wstępne

The cancer cachexia syndrome. The influence of treatment on selected clinical and biochemical parameters. Preliminary report

Streszczenie

Celem badań było ustalenie korelacji między stopniem wyniszczenia nowotworowego a stwierdzanymi zaburzeniami endokrynnymi oraz rodzajem prowadzonego leczenia. W oznaczeniach hormonalnych u większości chorych wykazano wysokie stężenia kortyzolu z zaburzeniem dobowego rytmu wydzielania, cechy zaburzenia konwersji tyroksyny do trójiodotyroniny (zespół niskiej T3) z podwyższonymi stężeniami reverseT3, niskie stężenia insuliny na czczo i obniżone wartości insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1). W badanej grupie stwierdzono znamiennej dodatnią korelację pomiędzy zmniejszeniem masy ciała a brakiem apetytu ($p < 0,01$), gorszą kontrolą bólu ($p < 0,01$), stopniem depresji ($p < 0,01$), wyższymi stężeniami kortyzolu ($p < 0,05$). Zmniejszenie masy ciała nie wiązało się znamiennej statystycznie ze stężeniami IL-6 i czynnika martwicy guza α (TNF α). Uzyskane wyniki wskazują, że wyniszczenie nowotworowe jest wypadkową wielu czynników. Przewlekła hiperkortyzolemia sprzyja reakcjom depresyjnym, katabolizmowi białek (współdziałanie z TNF α , głównie w redukcji masy mięśniowej), lipolizie, zwiększa wątrobowe wytwarzanie glukozy oraz glukoneogenezę. Współwystępowanie wysokich stężeń cytokin oraz hiperkortyzolemii wywołuje insulinooporność, co sprzyja hiperglikemii poposiłkowej, która szybko hamuje łaknienie po spożyciu niewielkiej ilości pokarmu. Najlepsze efekty w leczeniu wyniszczenia nowotworowego przynosi stosowanie progestagenów, ale równie ważna jest dobra kontrola objawów i stan psychiczny pacjenta.

Słowa kluczowe: wyniszczenie nowotworowe, kortyzol, cytokiny, progestageny

Abstract

The aim of the study was to establish the correlation between the grade of cachexia and possible endocrine factors and the type of therapy. Disturbances of thyroxine conversion to triiodothyronine — low T3 syndrome, high revers-T3 values, low insulin and IGF-1 levels. The statistically significant, positive correlation between weight loss and anorexia ($p < 0.01$), pain intensity ($p < 0.01$), grade of depression ($p < 0.01$), higher values of cortisol ($p < 0.05$) was detected. In the examined group, in spite of tendency, correlation between the grade of weight loss and IL-6 or TNF α values was not observed. The obtained results indicate, that cancer cachexia is the result of multiple factors. Chronic, higher than normal, cortisol level induces the depression, protein degradation (together with TNF α , especially in skeletal muscles mass), lipolysis, higher liver glucose production and gluconeogenesis; together with cytokines leads to insulin

Adres do korespondencji: dr med. Maciej Bączyk

Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych SPSK-2 AM w Poznaniu

e-mail: baczykme@icpnet.pl



Polska Medycyna Paliatywna 2005, 4, 1, 11–16
Copyright © 2005 Via Medica, ISSN 1644–115X

resistance, tendency to postprandial hyperglycaemia, which inhibits appetite after small meal administration. The progestins are the most effective agents in the treatment of cancer cachexia, but good symptoms control, psychic state of patient are also very important.

Key words: cancer cachexia, cortisol, cytokines, progestins

Wstęp

Zespół wyniszczenia nowotworowego objawia się głównie brakiem apetytu i zmniejszeniem masy ciała, kosztem zarówno tkanki tłuszczowej, jak i mięśniowej, uczuciem szybkiego nasycania się, ogólnym osłabieniem, upośledzeniem funkcji układu odpornościowego i zaburzeniami metabolicznymi. Występuje on u 75% chorych w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej. Dotychczas nie ustalono dokładnych kryteriów diagnostycznych służących rozpoznaniu zespołu wyniszczenia nowotworowego. W patogenezie wyodrębnia się jego trzy elementy:

- kacheksję;
- anoreksję;
- astenię.

Jednym z głównych czynników wywołujących kacheksję nowotworową są krążące we krwi cytokiny prozapalne, uwalniane przez limfocyty i monocyty/makrofagi w odpowiedzi na obecność nowotworu. Należą do nich interleukiny (IL), głównie IL-1 i IL-6, czynnik martwicy guza α (TNF α , *tumor necrosis factor α*), interferony (IFN), zwłaszcza IFN α i IFN γ [1–3]. Do drugiej grupy przyczyn rozwoju kacheksji należą krążące we krwi czynniki kataboliczne pochodzenia nowotworowego, tzw. czynniki mobilizujące lipidy i białka (LMF, *lipid mobilising factor*; PMF, *protein mobilising factor*) [4, 5]. Trzecią grupę przyczyn rozwoju kacheksji nowotworowej stanowią zaburzenia metaboliczne i hormonalne. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej przejawiają się nasileniem glukoneogenezy z aminokwasów i mleczanów, wzrostem aktywności cyklu Coriego, zwiększeniem metabolizmu glukozy, zmniejszeniem stężenia insuliny oraz insulinoopornością ze zwiększoną nietolerancją glukozy. Do głównych zaburzeń metabolizmu białek zalicza się: zwiększony metabolizm tkanki mięśniowej, zwiększony całkowity metabolizm białek ze wzrostem syntezy białek ostrej fazy i spadkiem biosyntezy białek mięśni. Zmiany w metabolizmie lipidów dotyczą spadku lipogenezy, wzrostu lipolizy, zmniejszenia aktywności lipazy lipoproteinowej, wzrostu stężenia glicerolu i hiperlipidemii [4–6].

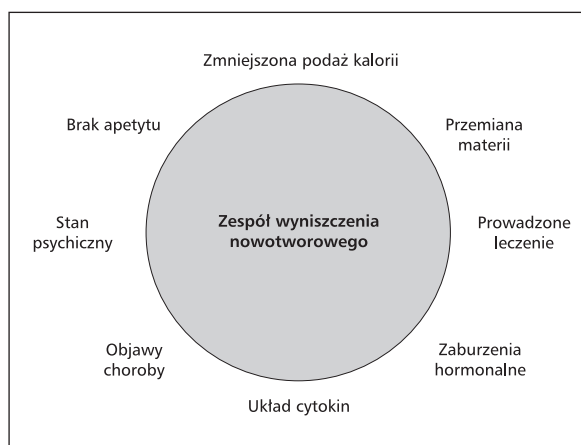
Anoreksja, czyli zaburzenia łaknienia i w konsekwencji zmniejszenie ilości przyjmowanego pokarmu, to jeden z częściej występujących objawów u pacjenta z wyniszczeniem nowotworowym. Naj-

ważniejszym czynnikiem rozwoju anoreksji jest zachwianie równowagi procesów regulujących odczuwanie głodu i sytości. Ośrodki głodu i sytości stymulowane są przez działające na nie czynniki oreksogeniczne (zwiększające łaknienie), głównie neuropeptyd Y (NPY), oraz czynniki anoreksogeniczne (zmniejszające łaknienie), zwłaszcza leptyny, ale także insulina, urokortyna, glukagonopodobny peptyd jelitowy-1 (GLP-1, *glucagon like peptide*) oraz α -melanokortyna (α -MC) [1, 4, 7]. Stwierdzono, że u pacjenta z zaawansowaną chorobą nowotworową wysokie stężenie cytokin może naśladować hamujący wpływ leptyn w podwzgórzu, pobudzając uczucie sytości, zwiększać sekrecję kortykoliberyny (CRF, *corticotropin releasing factor*) i serotoniny, a równocześnie hamować czynniki powiązane z NPY, takie jak galanina, hormon koncentrujący melatoninę (MCH, *melanin-concentrating hormone*) i okseryna, peptydy opioidowe. Na łaknienie może też wpływać lokalne oddziaływanie guza, a także inne czynniki powodujące uczucie szybkiego nasycania się, objawy kliniczne (nudności, wymioty, ból itp.) zniechęcające do przyjmowania pokarmu lub zaburzenia psychodepresyjne, które często (20–60%) występują u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową [1, 4, 8]. Należy jednak zaznaczyć, że u większości chorych stopień nasilenia anoreksji może być nieadekwatnie mały w zestawieniu z szybkością narastania wykładników wyniszczenia.

Astenia, czyli zespół osłabienia nowotworowego, jest prawdopodobnie wynikiem działania wszystkich czynników uczestniczących w patogenezie wyniszczenia nowotworowego.

Szybko postępujący zespół wyniszczenia nowotworowego prowadzi do niedokrwistości, niedoborów pokarmowych, utraty masy mięśniowej i ograniczenia aktywności, upośledzenia funkcji narządów wewnętrznych i układu immunologicznego, zmian w wyglądzie zewnętrznym, depresji, osłabienia więzi społecznych, pogorszenia jakości życia, a w konsekwencji do szybszej śmierci chorego.

W leczeniu wyniszczenia nowotworowego stosuje się wiele leków. Korzystne działanie potwierdzono w przypadku: progestagenów, glikokortykosteroidów i prokinetyków. Preparatami wspomagającymi o korzystnym działaniu mogą być także leki



Rycina 1. Czynniki wpływające na rozwój zespołu wyniszczenia nowotworowego
Figure 1. Cancer cachexia syndrome factors

antydepresyjne, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), steroidy anaboliczne i kannabinoidy. Nadal bada się talidomid, β_2 -mimetyki, grelinę, analogi cytokin o działaniu anabolicznym (IL-15), przeciwciała anty-TNF α , leki anty-NF- $\kappa\beta$ oraz insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1, *insulin-like growth factor*) [2, 4, 9].

Cel badania

Celem badań było ustalenie korelacji między stopniem wyniszczenia nowotworowego a stwierdzanymi zaburzeniami endokrynnymi, mogącymi wpływać na procesy metaboliczne w grupie badanej. Próbowano również ustalić potencjalny wpływ stosowanego leczenia na badane parametry i stan ogólny chorego.

Materiał i metody

Do badań zakwalifikowano 67 pacjentów w wieku 36–70 lat (śr. 55 lat) z zespołem wyniszczenia nowotworowego w różnym stopniu zaawansowania klinicznego. Z badania wyłączono chorych ze współistniejącym ostrym lub zaostrzonym stanem zapalnym, niezwiązanym lub związanym z chorobą nowotworową (zmiany ropne, odleżyny itp.). Wszyscy chorzy mogli przyjmować normalne posiłki. U pacjentów wykonano podstawowe badania biochemiczne i oznaczono wybrane parametry hormonalne — stężenia: kortyzolu w rytmie dobowym, hormonów tarczycy (FT4, FT3, rT3), cytokin (IL-6, TNF α) i tyreotropiny (TSH) oraz insulinę i insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1). Ze względu na duże różnice wiekowe zrezygnowano z oznaczeń stężeń hormonów płciowych. Badania wyko-

nano za zgodą pacjentów, w trakcie rutynowych kontroli biochemicznych. Na podstawie karty kontroli objawów oceniano korelację między innymi czynnikami (kontrola bólu w skali VAS, stopień lęku i depresji w skali HADS, brak apetytu, nudności, obniżenie wydolności i sprawności w 100-stopniowej skali Karnofsky'ego), które mogą sprzyjać wyniszczeniu. Protokół badania zawierał też informacje o przebiegu choroby oraz prowadzonym ostatnio leczeniu przyczynowym i objawowym. Wyniki badań poddano analizie statystycznej z użyciem testów dla zmiennych powiązanych (testy: Manna-Whitneya, *t*-Studenta) oraz obliczono współczynniki korelacji Pearsona lub Spearmana. Pacjentów podzielono na 4 grupy:

- I. 20 pacjentów ze świeżo rozpoznaną zaawansowaną chorobą nowotworową i cechami zespołu wyniszczenia (bez kompleksowego leczenia objawowego);
- II. 20 pacjentów z cechami zespołu wyniszczenia, leczonych objawowo* NLPZ (okres systematycznego leczenia > 3 tygodni);
- III. 12 pacjentów z cechami zespołu wyniszczenia, leczonych objawowo* glikokortykosteroidami — deksametazon 2–4 mg/dz. (okres systematycznego leczenia > 3 tygodni);
- IV. 15 pacjentów z cechami zespołu wyniszczenia, leczonych objawowo progestagenami — megestrol 400–800 mg/dz. (okres systematycznego leczenia > 3 tygodni).

Grupa badana obejmowała głównie pacjentów z nowotworami jamy brzusznej (rak jelita grubego, rak trzustki, rak jajnika) oraz chorych na raka płuc. W określonych podgrupach badanych (I–IV) procentowy udział przypadków z poszczególnymi typami nowotworów był podobny.

Wyniki

U większości chorych stwierdzono wysokie stężenia kortyzolu z zaburzeniem dobowego rytmu wydzielania, cechy zaburzenia konwersji tyroksyny do trójiodotyroniny (zespół niskiej T3) z podwyższonymi stężeniami rT3, niskie stężenia insuliny na czczo i obniżone wartości IGF-1. Stężenia TNF α i IL-6 znacznie przekraczały wartości występujące u osób zdrowych. W badanej grupie stwierdzono znamiennej korelację dodatnią korelację pomiędzy zmniejszeniem masy ciała a: brakiem apetytu ($p < 0,01$),

*Leczenie objawowe oznacza, że istniały dodatkowo istotne (inne niż wyniszczenie nowotworowe) wskazania do stosowania NLPZ lub glikokortykosteroidów.

Tabela 1. Zbiorcze zestawienie wyników (wartości średnie)
Table 1. Ecompassing results of the study (medium values)

	Grupa I	Grupa II	Grupa III	Grupa IV
Utrata masy ciała				
Od 6 miesięcy (%)	-20	-22	-20	-23
Ostatni miesiąc (%)	-5	-4	0	+3
Brak łaknienia (0-3)	1,5	1,5	0,5	0
Natężenie bólu (0-10)	5	3	2	2
Depresja (w skali HADS) (0-21)	9	7	6	5
Brak zaburzeń (0-7)	40%	55%	58%	60%
Stan graniczny (8-10)	25%	20%	17%	20%
Występowanie zaburzeń (11-21)	35%	25%	25%	20%
Lęk (w skali HADS) (0-21)	10	9	7	7
Brak zaburzeń (0-7)	30%	40%	58%	53%
Stan graniczny (8-10)	30%	25%	17%	21%
Występowanie zaburzeń (11-21)	40%	35%	25%	26%
Skala Karnofsky'ego (100-0)	50	60	60	60
Hemoglobina (n. 12-16 G/dl)	10,3	10,6	10,9	10,3
Kortyzol godz. 8.00 (n. 350-650 pmol/l)	728	698	210	474
Kortyzol godz. 18.00 (n. 120-270 pmol/l)	533	498	198	290
FT4 (n. 9-21 pmol/l)	17,3	16,8	14,8	15,4
FT3 (n. 4-8 pmol/l)	4,3	4,1	3,9	4,5
rT3 (n. 9-35 ng/dl)	57	62	63	58
Tyreotropina (TSH) (n. 0,3-3,5 μ U/ml)	1,8	1,6	1,3	1,5
IGF-1 (n. 100-400 ng/ml)	92	103	118	114
TNF α (n. < 12 pg/ml)	69	45	33	38
IL-6 (n. < 31 pg/ml)	318	235	80	98

TNF α (*tumor necrosis factor α*) — czynnik martwicy guza α ; IGF-1 (*insulin-like growth factor*) — insulinopodobny czynnik wzrostu

gorszą kontrolą bólu ($p < 0,01$), stopniem depresji ($p < 0,01$), wyższymi stężeniami kortyzolu ($p < 0,05$). Zmniejszenie masy ciała nie korelowało znamienne statystycznie ze stężeniami IL-6 ($p = 0,07$) i TNF α ($p = 0,1$). W badaniach laboratoryjnych u większości chorych wykryto niewielkiego stopnia anemię oraz hipoproteinemię, brak poważniejszych zaburzeń elektrolitowych oraz zaburzenia regulacji glikemii (tendencja do opóźnionego wyrzutu insuliny po posiłku oraz insulinooporności). Wyższe wartości kortyzolemii korelowały ujemnie z niższym stopniem sprawności w skali Karnofsky'ego ($r = -0,4$) oraz dodatnio, nieznamienne statystycznie ($p = 0,06$; $r = 0,3$), z większym brakiem łaknienia. U 2 chorych z szybko postępującym zmniejszaniem masy ciała stwierdzono dodatkowo cechy nadczynności tarczycy — wysokie wartości FT4 i FT3 oraz mniejsze niż $0,05 \mu$ U/ml stężenia TSH (prawdopodobnie nadczynność tarczycy została wywołana stosowaniem dużych ilości preparatów witaminowych i paraleków o znacznej zawartości jodu). U większości chorych leczonych NLPZ, glikokortykosteroidami oraz progestagenami wykazano podwyższone, ale równocześnie znamienne statystycznie niższe stężenia inter-

leukin i TNF α ($p < 0,05$) w porównaniu z pacjentami, którzy nie otrzymywali leków z tych grup (tab. 1).

Dyskusja

Wyniki badań wskazują, że wyniszczenie nowotworowe jest wypadkową wielu czynników, wśród których znaczną rolę odgrywa układ endokryny. Przewlekły stres spowodowany istnieniem procesu nowotworowego prowadzi do długotrwałej aktywacji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza oraz do osłabienia hamowania zwrotnego w obrębie tej osi. Jest to mechanizm bardzo zbliżony do tego, jaki obserwuje się w zaburzeniach depresyjnych. Efektem jest nadmierna produkcja i wydzielanie CRF, adaptacyjne obniżenie odpowiedzi kortykotropiny (ACTH, *adenocorticotropic hormone*) na CRF oraz zmniejszenie liczby/wrażliwości receptorów glikokortykosteroidowych. O tym ostatnim może świadczyć osłabione hamowanie wydzielania kortyzolu w teście z deksametazonem. Z utrzymującym się podwyższonym stężeniem CRF wiąże się pogorszenie nastroju, nasilenie reakcji lękowo-depresyjnej, zaburzenia snu i łaknienia (potencjalne wskazanie do

pomocniczego zastosowania leków przeciwdepresyjnych u ok. 40–60% pacjentów) [2, 4, 10]. Przewlekła hiperkortyzolemia sprzyja katabolizmowi białek, lipolizie, zwiększa wątrobową produkcję glukozy oraz glukoneogenezę. Współistnienie wysokich stężeń cytokin oraz hiperkortyzolemii wywołuje insulinooporność, powodując tendencję do występowania hiperglikemii poposiłkowej szybko hamującej łaknienie po spożyciu niewielkiej ilości pokarmu [11–13]. Uzyskane wyniki, a także dane z piśmiennictwa wskazują, że zastosowanie NLPZ, glikokortykosteroidów lub progestagenów może istotnie obniżyć stężenie krążących we krwi cytokin, a zwłaszcza bardzo istotnego w procesie kacheksji $TNF\alpha$, który z jednej strony nasila wydzielanie i brak hamowania ACTH, z drugiej aktywuje $NF-\kappa\beta$, hamujące syntezę białka MyoD (*myogenic regulatory factor D*). Niedobór MyoD jest przyczyną zahamowania budowy, różnicowania i uzupełniania tkanki mięśniowej, co prowadzi do zaników mięśniowych i wyniszczenia. Obecnie nie udało się wyprodukować leku skutecznie hamującego powstawanie $TNF\alpha$. Być może punktem uchwytu dla nowej generacji leków będzie właśnie $NF-\kappa\beta$ [14–17]. Obserwacje kliniczne wskazują, że wyniszczenie koreluje bardziej z czasem utrzymywania się wysokich stężeń cytokin niż z ich bezwzględными wartościami oznaczanymi sporadycznie. Stopień hamowania produkcji IL i $TNF\alpha$ jest najniższy w przypadku NLPZ. Jest on porównywalny przy zastosowaniu progestagenów i glikokortykosteroidów, choć wyraźniejszy w przypadku tych ostatnich. Przewaga progestagenów polega jednak na ich częściowym podobieństwie do glikokortykosteroidów w zakresie działania przeciwwzapalnego (efekt proporcjonalny do dawki); przy braku wyraźnego działania katabolicznego, zwłaszcza na tkankę mięśniową, obserwowanego w przypadku dłuższego stosowania deksametazonu [18, 19]. Zmniejszenie stężeń cytokin, bez względu na rodzaj zastosowanego leczenia, zmniejsza ich leptynopodobny, hamujący wpływ na łaknienie. Zwraca również uwagę korzystny (w przypadku dobrania odpowiedniej dawki) profil kortyzolemii, co może istotnie wpływać na mniejszą tendencję do zaburzeń depresyjnych. Stosując megestrol, należy pamiętać, że duże dawki leku, podawane przez dłuższy czas, mogą długotrwale hamować oś podwzgórze-przysadka-nadnercza, zapewniając jednak równocześnie działanie substytucyjne. W przypadku stosowania deksametazonu efekt ten jest zdecydowanie silniejszy, choć u pacjentów z dłuższą trwającą i wyraźniejszą reakcją depresyjną hamowanie osi przysadkowo-nadnerczowej jest niewspółmiernie małe w odniesieniu do osób zdrowych i w porównaniu ze stosowaną dawką. Pró-

bując redukować i leczyć zaburzenia prowadzące do zespołu wyniszczenia nowotworowego, nie należy zapominać o dobrej kontroli objawów, głównie opanowaniu dolegliwości bólowych, nudności, wymiotów oraz innych czynników zmniejszających chęć i możliwość przyjmowania pokarmów. Próby intensywnego żywienia pozajelitowego, zwłaszcza gdy istnieje możliwość przyjmowania normalnych posiłków drogą doustną, w większości przypadków nie przynoszą większego efektu, a czasem zdecydowanie pogarszają komfort leczenia [20]. Terapia zespołu wyniszczenia nowotworowego powinna opierać się na analizie różnych parametrów klinicznych, a w leczeniu farmakologicznym konieczne i równie ważne może być uwzględnienie dobrej kontroli objawów i poprawa stanu psychicznego pacjenta. Ostateczne wnioski z prowadzonych badań mogą ulec pewnej weryfikacji, ponieważ niewątpliwym wpływem na uzyskane wyniki ma stosunkowo mała liczebność grupy oraz jej zawężenie do niektórych typów nowotworów złośliwych, co jednak częściowo przyczynia się do jej względnej jednorodności.

Wnioski

1. Wyniszczenie nowotworowe jest wypadkową działania wielu czynników, a jednym z najbardziej istotnych jest częściowo zaburzone funkcjonowanie układu endokrynnego, zwłaszcza osi podwzgórze-przysadka-nadnercza.
2. Największą skuteczność w zwalczaniu zespołu wyniszczenia nowotworowego zapewnia leczenie kompleksowe, uwzględniające dobrą kontrolę objawów klinicznych, stosowanie progestagenów (zwłaszcza z innymi lekami obniżającymi produkcję cytokin), a w wybranych przypadkach — leków antydepresyjnych.

Piśmiennictwo

1. Wojtukiewicz M.Z., Rybałtowski M. Zespół wyniszczenia nowotworowego. Leczenie wspomagające 2003; 1: 2–16.
2. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *Cancer J. Clin.* 2002; 52: 5272–5291.
3. Laviano A., Meguid M., Rossi-Fanelli F. Cancer anorexia: clinical implications, pathogenesis and treatment. *Lancet Oncol.* 2003; 4: 689–694.
4. Strasser F, Bruera E.D. Update on anorexia and cachexia. *Hematology/Oncology Clin. North Am.* 2002; 16: 589–617.
5. Puccio M., Nathanson L. The cancer cachexia syndrome. *Semin. Oncol.* 1997; 24: 277–287.
6. Tisdale M.J. Cancer cachexia: metabolic alternations and clinical manifestations. *Nutrition* 1997; 13: 1–7.
7. 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: 1004–1012.

8. Tommey D., Redmond H.P., Bouchier-Hayes D. Mechanism mediating cancer cachexia. *Cancer* 1995; 76: 2419–2426.
9. Mantovani G., Maccio A., Massa E., Madeddu C. Managing cancer-related anorexia/cachexia. *Drugs* 2001; 61: 499–514.
10. Landowski J. Depresja jako przewlekły stres. *Dyskusje o Depresji* 2001; 17: 2–6.
11. Yoshikawa T., Noguchi Y., Satoh S. i wsp. Insuline 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.
12. Laviano A., Meguid M.M., Yang Z.J. i wsp. Cracking the riddle of cancer anorexia. *Nutrition* 1996; 12: 706–710.
13. Schein P.S., Kisner D., Haller D. i wsp. Cachexia of malignancy. Potential role of insuline in nutritional management. *Cancer* 1997; 43: 2070–2076.
14. Hasselgren P., Wray C., Mammen J. Molecular regulation of muscle cachexia: it may be more than the proteasome. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002; 290: 1–10.
15. Coletti D., Yang E., Marazzi G., Sassoon D. TNF- α inhibits skeletal myogenesis through a PW1-dependent pathway by recruitment of caspase pathways. *EMBO J.* 2002; 21: 631–642.
16. Mitch W.E., Price S.R. Transcription factors and muscle cachexia: is there a therapeutic target? *Lancet* 2001; 357: 734–735.
17. 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.
18. Maltoni M., Fabbri L., Nanni O. i wsp. Serum levels of tumor necrosis factor alpha and other cytokines do not correlate with weight loss and anorexia in cancer patients. *Support Care Cancer* 1997; 5: 130–135.
19. Loprinzi C.L., Kugler J.W., Sloan J.A. i wsp. Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 3299–3306.
20. Tchekmedyian N.S. Costs and benefits of nutrition support in cancer. *Oncology* 1995; 9 (11 suppl.): 79–84.