

Agnieszka Parnicka, Barbara Gryglewska

Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Wyniszczenie nowotworowe a starcza sarkopenia

Cancer cachexia and ageing sarcopenia

Abstract

Review summarizes mechanisms involved in cancer cachexia and ageing sarcopenia. The clinical symptoms of the cachexia-anorexia syndrome include: weight loss, anorexia, weakness, anemia, apathy and depression are similar to muscle wasting in geriatric population. Some of the pathogenic mechanisms are also analogous.

key words: cachexia, neoplastic disease, sarcopenia, ageing

Terminem wyniszczenie „kacheksja” (gr. *kacheksia* — zły stan ciała) określa się zespół objawów związanych z postępującą utratą masy ciała, osłabieniem, brakiem apetytu oraz zaburzeniami metabolicznymi i upośledzeniem funkcji układu odpornościowego [1, 2]. Utracie masy ciała towarzyszą: hipoalbuminemia, limfocytopenia, niedokrwistość, podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych oraz hipoglikemia [3]. Spadek masy ciała jest spowodowany utratą zarówno tkanki tłuszczowej, jak i tkanki mięśniowej. Z powodu występowania jadłowstrętu w zespole wyniszczenia można spotkać także określenie zespół kacheksja/anoreksja. Klinicznie wyniszczenie definiuje się jako 5–10-procentowy ubytek masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej w ciągu 3–6 miesięcy [4].

Wyniszczenie rozwija się w wielu schorzeniach przewlekłych, takich jak: choroby nowotworowe, przewlekła niewydolność serca, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zespół nabytego upośledzenia odporności, nieswoiste zapalenia jelit, reumatoidalne zapalenie stawów [4]. Pojawienie się tego zespołu wpływa negatywnie zarówno na jakość życia, jak i długość przeżycia pacjentów [5, 6]. Wyniszczenie, które dotyczy około 55–75% osób z chorobą no-

wotworową, aż u 20–30% z nich staje się przyczyną zgonu [7]. W przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc niską zawartość beztłuszczowej masy ciała bez względu na ilość tkanki tłuszczowej uznano za niezależny czynnik śmiertelności [8]. W przypadku przewlekłej niewydolności serca u około 50% pacjentów stwierdza się różny stopień niedożywienia [9], a połowa chorych w stanie wyniszczenia umiera w ciągu 18 miesięcy [10].

Fizjologiczne mechanizmy regulacji łaknienia

Fizjologicznie za sterowanie poborem energii odpowiada podwzgórze, do którego docierają sygnały z obwodu o stanie energetycznym i o zawartości tłuszczu w organizmie. Znajdujące się w podwzgórzku jądro łukowate zawiera specjalne populacje komórek nerwowych przetwarzających otrzymane informacje na odpowiedzi nerwowe, a następnie na określone odpowiedzi behawioralne. W obrębie jądra łukowatego neurony tworzą dwa szlaki: pobudzający — neuropeptyd Y/AgRP (*agouti-related protein*) oraz hamujący — POMC/CAR (*pro-opio-melanocortin/cocaine and amphetamine-regulated transcript*) pobór energii [11, 12]. Wśród sygnałów napływających do podwzgórza z obwodu należy wyróżnić czynniki hamujące apetyt, takie jak: leptyna, hormon jelitowy — peptyd YY, cholecystokinina (CCK) oraz czynniki pobudzające apetyt, jak na przykład ghrelina (tab. 1). Każdemu przyjmowaniu posiłków towarzyszą hiperglikemia i hiperinsulinemia, które poprzez hemo-

Adres do korespondencji:
dr med. Barbara Gryglewska
Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Śniadeckich 10, 31–531 Kraków

Tabela 1. Czynniki regulujące apetyt
Table 1. *Appetite regulating factors*

Czynniki hamujące apetyt	Czynniki pobudzające apetyt
Leptyna	Neuropeptyd Y
Peptyd YY	Ghrelin
Cholecystokina	
Insulina	

wanie syntezy neuropeptydu Y, czyli czynnika pobudzającego łaknienie, hamują pobór pokarmów. Komórki tłuszczowe produkują leptynę w ilości proporcjonalnej do ich ilości w organizmie. Dostając się do mózgu, leptyna hamuje pobór energii, działając na swoje receptory. Nie udowodniono korelacji pomiędzy stężeniem leptyny a masą ciała w chorobach nowotworowych [13–15]. Ghrelin jest peptydem produkowanym w ośrodkowym układzie nerwowym oraz w żołądku. Pobudza ona przyjmowanie pokarmów oraz uwalnia hormon wzrostu (GH, *growth hormone*) z podwzgórza i przysadki na drodze neurohormonalnej oraz para- i autokrynej. Innym hormonem, który zmniejsza apetyt, wpływając na podwzgórze, jest peptyd YY. Produkuje go przede wszystkim jelito, a jego struktura jest zbliżona do neuropeptydu Y [16].

Mechanizmy wyniszczenia nowotworowego

Etiopatogenezy zespołu wyniszczenia do końca nie poznano. Przyczyn powstania tego zespołu upatruje się w zaburzeniach w przyjmowaniu i wchłanianiu składników pokarmowych oraz w nasileniu przemian katabolicznych w organizmie.

Zaburzenia poboru pokarmu — jadłowstręt

Jadłowstręt może się rozwinąć w wyniku zaburzeń na każdym etapie drogi obwód–podwzgórze. Może być również spowodowany objawami choroby podstawowej. Miejscowy wzrost guza często powoduje mechaniczne utrudnienia w przyjmowaniu i przyswajaniu pokarmów oraz oddawaniu stolca. Do anoreksji mogą również prowadzić objawy niepożądane wywołane chemio- i radioterapią, stosowaniem diety z ograniczeniem sodu czy farmakoterapią (pochodne naparstnicy, niektóre inhibitory konwertazy angiotensyny).

Zmniejszenie łaknienia w przebiegu choroby nowotworowej może być uzależnione od zmian hormonalnych, zwłaszcza stężenia ghreliny. Istnieje wiele

doniesień potwierdzających ujemną zależność między stężeniem tego hormonu a masą ciała w przebiegu zespołu wyniszczenia [17]. Opisywano podwyższone stężenie ghreliny we krwi chorych wyniszczonych i wzrost apetytu po dożylnym wlewie tego peptydu oraz stwierdzony w innych badaniach brak zależności nasilenia apetytu od stężenia ghreliny, co może świadczyć o częściowej oporności tkanek na jej działanie [16, 18, 19]. Podwyższone stężenie hormonu wzrostu z prawidłowym lub obniżonym stężeniem insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1, *insulin-growth factor*) u pacjentów z wyniszczeniem w przebiegu przewlekłej niewydolności serca prawdopodobnie jest spowodowane także działaniem ghreliny [6]. Do innych przypuszczalnych mediatorów anoreksji należą także ośrodkowe neuroprzekazniki (serotonina, dopamina) [12].

Intensywnie rozwijający się guz nowotworowy uzyskuje energię przede wszystkim z glukozy, a ponieważ większość guzów litych jest słabo unaczyniona, glikoliza odbywa się w warunkach beztlenowych, co prowadzi do wytworzenia mleczanów, które uważa się także za przyczynę utraty łaknienia, nudności, wymiotów, a ponadto objawów lękowych.

Zaburzenia hormonalne i metaboliczne

Do zaburzeń hormonalnych stwierdzonych w zespole wyniszczenia należą wzrost produkcji hormonów katabolicznych (kortyzol, glukagon, epinefryna, norepinefryna) oraz zmniejszenie produkcji hormonów anabolicznych (insulina, hormon wzrostu, testosteron) [20] (tab. 2).

Jednocześnie w związku ze zwiększonym zapotrzebowaniem energetycznym rozwijającego się nowotworu ilość glukozy w pożywieniu jest niewystarczająca i dochodzi do uruchomienia mechanizmu glukoneogenezy — odtwarzania glukozy z aminokwasów uwolnionych w procesie rozpadu tkanki mięśniowej, a także z mleczanów występujących w podwyższonym stężeniu. Szczególnie proces glukoneogenezy z mleczanów, zwany cyklem Coriego, wymaga dużej ilości energii i przyczynia się do nasilenia ujemnego bilansu energetycznego pacjenta [7]. Niedostateczna podaż białka i energii prowadzi do zużycia własnych tkanek, zwłaszcza tłuszczowej i mięśniowej. Jednak zwiększenie podaży kalorii i składników odżywczych nie jest w stanie powstrzymać rozwoju zespołu wyniszczenia [7].

Innym przypuszczalnym mediatorem wyniszczenia jest czynnik wywołujący proteolizę (PIF, *proteolysis inducing factor*), którego działanie polega na degradacji białek mięśni. Wyizolowano go z moczu cho-

Tabela 2. Zmiany czynników odpowiedzialnych za zaburzenia metaboliczne w zespole wyniszczenia
Table 2. Changes in factors regulating metabolism in cachexia syndrome

Wzrost stężenia czynników nasilających katabolizm	Spadek stężenia hormonów o działaniu anabolicznym
Glukagon	Insulina
Kortyzol	Hormon wzrostu
Epinefryna	Testosteron
Norepinefryna	
PIF	
PMFs	
LMFs	

PIF (*proteolysis inducing factor*) — czynnik wywołujący proteolizę; PMFs (*protein-mobilising factor*) — czynniki mobilizujące białka; LMFs (*lipid-mobilising factor*) — czynniki mobilizujące lipidy

rych z zespołem wyniszczenia w przebiegu nowotworu złośliwego płuc, gruczołu piersiowego, jajnika, jelita grubego oraz odbyticy. U chorych z rakiem płuc i z prawidłową masą ciała PIF nie był wykrywalny, natomiast stwierdzono jego obecność u pacjentów wyniszczonych. Stężenie PIF u osób z kacheksją obniżało się po radykalnym leczeniu choroby nowotworowej, natomiast ponownie narastało przy wznowie choroby [21, 22].

Do czynników katabolicznych uwalnianych przez komórki nowotworowe należą ponadto czynniki mobilizujące białka (PMFs, *protein-mobilising factor*) i czynniki mobilizujące lipidy (LMFs, *lipid-mobilising factor*). Czynniki mobilizujące białka zmniejszają masę mięśni poprzecznie prążkowanych, natomiast LMFs, wpływając na tkankę tłuszczową, powodują uwalnianie zwiększonej ilości wolnych kwasów tłuszczowych i glicerolu [3].

Cytokiny i białka ostrej fazy

Innym z prawdopodobnych czynników odpowiedzialnych za powstawanie kacheksji jest układ cytokin. Cytokiny to białka lub peptydy wydzielane przede wszystkim przez komórki układu odpornościowego, regulujące procesy zapalne oraz działanie i dojrzewanie komórek układu odpornościowego. Zalicza się do nich interleukiny, interferon i czynniki wzrostu komórek szpiku kostnego. Najwcześniej poznaną cytokiną była kachektyna ($TNF\alpha$, *tumor necrosis factor*). W badaniach doświadczalnych na zwierzętach podawanie $TNF\alpha$ wywoływało zespół wyniszczenia, co potwierdzono także w wielu badaniach u ludzi,

wykazując korelację pomiędzy stężeniem tej cytokiny a stopniem zaawansowania kacheksji [23]. Innymi dobrze poznanymi cytokinami o potwierdzonym w wielu badaniach wpływie na wyniszczenie nowotworowe są interleukina 1 — IL-1, interleukina 6 — IL-6, interleukina 8 — IL-8, interferon- α , interferon- γ , uwalniane przez makrofagi gromadzące się w ramach odczynu zapalnego wokół guza [24]. Cytokiny zaburzają wydzielanie hormonów, zmniejszają wydzielanie insuliny, a zwiększają produkcję i uwalnianie glukagonu, noradrenaliny, adrenaliny i serotoniny [25]. Wzrost stężenia cytokin prowadzi do wzrostu spożytkowego zużycia energii, a IL-1, IL-6 i TNF bezpośrednio nasilają rozpad białek mięśni i ich zużywania w procesie glukoneogenezy, a także przyczyniają się do zmiany spektrum białek produkowanych w wątrobie z albumin na rzecz białek ostrej fazy, takich jak fibrynogen i białko C-reaktywne [26]. Ponadto wydzielane w dużej ilości TNF, IL-1 i IL-6 naśladują działanie leptyny, hamując taknienie i stymulując wzrost zużycia energii [21, 22].

Istnieją także cytokiny o działaniu hamującym powstawanie kacheksji, na przykład interleukiny 4, 10, 12 oraz 15 [27]. W badaniach na zwierzętach z zespołem wyniszczenia w przebiegu nowotworu złośliwego udowodniono, że podawanie IL-15 powodowało zmniejszenie utraty białka z tkanki mięśniowej i zahamowanie jej apoptozy [27].

Kachektyna może także prowadzić do neurotoksyczności i neurodegeneracji u chorych na nowotwory, wpływając na działanie kanałów jonowych [28]. Stwierdzano upośledzoną ekspresję kanałów potasowych w mózgu zwierząt z wyniszczeniem nowotworowym. Uważa się, że niższa ekspresja kanałów potasowych może modyfikować nie tylko aktywność mózgu, ale także funkcje poznawcze i zachowanie chorych.

Proces starzenia, niedożywienie i sarkopenia

W miarę starzenia się organizmu znacznym problemem zdrowotnym staje się utrata masy ciała [20]. Masa ciała, która w okresie od 20 do 50 roku życia się zwiększa, po 65 roku życia zaczyna stopniowo spadać. Zmniejsza się beztłuszczowa masa ciała i w mniejszym stopniu również ilość tkanki tłuszczowej. Dlatego odsetek tłuszczu się zwiększa (z ok. 15% do 30%), ale lokalizuje się on głównie wokół narządów wewnętrznych oraz w mięśniach. Obniża się również podstawowa przemiana materii o 20% u mężczyzn i o 13% u kobiet. Obserwuje się także zmniejszenie podaży pokarmów. Szacuje się, że między 20 a 80 rokiem życia zapotrzebowanie kaloryczne zmniejsza się o 30% [20].

Częstość niedożywienia i wyniszczenia jest różna w zależności od wieku i charakteru badanej populacji geriatrycznej. Im starsze są badane osoby, tym częściej stwierdza się znaczną utratę masy ciała. Niedożywienie stwierdza się najrzadziej wśród mieszkających samodzielnie osób w podeszłym wieku (ok. 10%), natomiast u pensjonariuszy domów opieki lub pacjentów hospitalizowanych może ono występować u około 50% badanych [29].

Konsekwencje niedożywienia są znaczne i obejmują: spadek masy ciała, osłabienie siły mięśniowej i sprawności psychicznej i ruchowej, zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, obniżenie stężenia białek, rozwój niedokrwistości, obniżenie odporności komórkowej i humoralnej, zmiany narządowe (krążeniowe, oddechowe, nerkowe, pokarmowe) [30]. Wtórnie do tych pierwotnych zaburzeń następuje wzrost częstości zakażeń, pojawiają się trudności w gojeniu ran, wzrasta chorobowość i śmiertelność, wydłuża się czas leczenia szpitalnego i rekonwalescencji, a w konsekwencji zwiększają się koszty leczenia.

Na ogół pojawiające się cechy wyniszczenia organizmu u osób starszych przypisuje się procesom chorobowym, spośród których najczęstsze to: stany depresyjne, nowotwory, schorzenia przewodu pokarmowego inne niż nowotwór, nadczynność tarczycy (często o nietypowym przebiegu), przyczyny jatrogenne i choroby ośrodkowego układu nerwowego [31]. Istotne znaczenie ma stosowana terapia, ze względu na często stwierdzaną polipragmazję. Spośród czynników pozachorobowych na pierwszy plan wysuwają się samotność i izolacja społeczna oraz problemy ekonomiczne. Nierzadki jest również alkoholizm. Jednak u około 1/4 osób, u których doszło do utraty masy ciała, nie udaje się, jak w swoich badaniach wykazali Thompson i Morris, zidentyfikować przyczyny wyniszczenia [31]. Uważa się, że znaczenie mogą mieć tutaj procesy starzenia, skojarzone ze: 1) zmniejszeniem zapotrzebowania energetycznego w związku z mniejszą aktywnością fizyczną; 2) zmianami w przewodzie pokarmowym, powodującymi gorsze wykorzystanie składników odżywczych; 3) zmianami metabolizmu tkankowego oraz 4) zmianami centralnej regulacji łaknienia.

Zmniejszenie aktywności fizycznej i niedożywienie mogą być również jedną z przyczyn sarkopenii, przez którą rozumie się postępującą z wiekiem utratę mięśni szkieletowych, często skojarzoną ze zmniejszeniem siły, prędkości skurczu i mocy mięśni [32]. Do innych mechanizmów, którym przypisuje się znaczenie w tym procesie, należą zmiany w układzie nerwowym i hormonalnym, w metabolicznych procesach

w obrębie mięśni, działaniu wolnych rodników, zmniejszenie zdolności proliferacji komórek, a także wpływ przewlekłych stanów chorobowych czy stosowanych leków.

Czynniki hormonalne i zapalne a proces ubytku masy mięśniowej

W procesy osłabienia i utraty masy mięśniowej z wiekiem zaangażowane są mechanizmy hormonalne oraz zapalne. Z wiekiem obniża się stężenie hormonu wzrostu oraz estrogenów i androgenów, co przyczynia się do zmniejszenia masy i osłabienia siły mięśni [20, 33]. Zmniejszenie aktywności fizycznej, wzrost zawartości tkanki tłuszczowej w obrębie mięśni i wątroby, jak również zwiększona produkcja adipocytokin (IL-6, rezystyny, leptyny) prowadzą do nasilenia insulinooporności. Zjawisko insulinooporności wiąże się ze zmniejszeniem szybkości syntezy białek w mięśniach szkieletowych. Glukokortykoidy, które wywołują proteolizę mięśni u młodych zwierząt, nie powodują tego zjawiska u zwierząt starych [34]. W starszych tkankach obserwowano także zmniejszoną wrażliwość na wiele innych hormonów i czynników wzrostu.

Poza tymi procesami zaobserwowano zmiany w funkcjonowaniu kanałów jonowych. Zmniejszenie ekspresji kanałów wapniowych w modelu zwierzęcym myszy w konsekwencji powoduje osłabienie siły mięśniowej [35]. W procesie biogenezy i proliferacji komórek mięśniowych podstawowe znaczenie mają jednak kanały potasowe, których ekspresję moduluje IGF-I [35]. Ekspresja kanałów jonowych może mieć także znaczenie w prawidłowym funkcjonowaniu połączeń synaptycznych. Wykazano, że reaktywne formy tlenu zmieniają aktywność kanałów jonowych w tkance mózgowej starych zwierząt [36].

Cytokiny prawdopodobnie odgrywają podstawową rolę w utracie mięśni wraz z wiekiem [37]. Wiele z nich (przede wszystkim TNF, IL-1, IL-6) może modyfikować procesy naprawcze w mięśniach szkieletowych po ich uszkodzeniu i być zaangażowanych w utrzymanie żywotności komórek mięśniowych. Nieprawidłowa produkcja lub wrażliwość na cytokiny mogą prowadzić do zmian zarówno masy, jak i funkcji mięśni. Aleman i wsp. sugerują, że cytokiny zapalne mogą wpływać na sarkopenię przez interferencję z efektami działania IGF-I [38]. Cytokiny — zwłaszcza interleukiny — powodują uwalnianie czynnika uwalniającego kortykotropinę (CRF, *corticotropin-releasing factor*) oraz prostaglandyny E1 α , substancji o silnym działaniu anoreksygenym [38]. Dodatkowo cytokiny hamują uwalnianie substancji o działaniu oreksygen-

nym, takich jak neuropeptyd Y. Wydaje się, że cytokiny w procesie starzenia prowadzą do zaburzenia równowagi między oreksygennymi a anoreksygennymi sygnałami w mózgu i powodują znaczne zmiany apetytu w okresie starości. Wiele cytokin wpływa także na zwiększenie biodostępności leptyny, która wpływa na zmniejszenie poboru pokarmu [37].

Podsumowanie

Do wyniszczenia nowotworowego dochodzi w wyniku współdziałania czynników produkowanych przez guz, humoralnych i nieprawidłowości metabolicznych. W wyniszczeniu nowotworowym uczestniczy wiele mechanizmów patologicznych, dochodzi do ogólnoustrojowej reakcji zapalnej z produkcją i uwalnianiem cytokin (IL-1, IL-6, TNF). Cytokiny wywołują dalsze zmiany metaboliczne, zapalne i postęp wyniszczenia. Interakcje między cytokinami o działaniu

prokachektycznym i antykachektycznym są odpowiedzialne za stopień klinicznego objawiania się wyniszczenia. Głównym kandydatem na mediatora kacheksji nowotworowej jest TNF, zaangażowany w procesy utraty masy ciała i jadłowstrętu, zwiększenie termogenezy, zmian metabolizmu lipidów, insulinooporności oraz w utratę masy mięśni przez stymulację rozpadu komórkowego. Mimo że stężenie TNF nie zawsze jest podwyższone, to uważa się, że miejscowa produkcja cytokin może być zwiększona.

Sarkopenia związana z procesem starzenia wynika ze zmian hormonalnych oraz metabolicznych, ale wymaga także współdziałania wielu innych czynników, które mogą sprzyjać procesowi utraty masy ciała. Lepsze zrozumienie roli cytokin w tym procesie i ewentualna modulacja ich działania mogą mieć znaczenie w powstrzymaniu niekorzystnych zmian w tkance mięśniowej następujących z wiekiem.

Streszczenie

Niniejsza praca podsumowuje mechanizmy uczestniczące w procesie wyniszczenia nowotworowego i starczej sarkopenii. Kliniczne objawy wyniszczenia nowotworowego obejmujące: utratę masy ciała, jadłowstręt, osłabienie, niedokrwistość, apatię i depresję są podobne do towarzyszących utracie mięśni stwierdzanej w populacji geriatrycznej. Pewne mechanizmy patogenetyczne są także analogiczne.

słowa kluczowe: wyniszczenie, choroba nowotworowa, sarkopenia, starzenie

PIŚMIENNICTWO

- Krzyszowska M.: *Zespoły paranowotworowe*. Pol. Med. Paliat. 2002; 1: 57–66.
- Rucińska M., Wojtukiewicz M.Z. Nowotwory 1999; 49: 53–62.
- Lizak A., Kałmuk A., Huras B., Prudto I.: *Zespół wyniszczenia nowotworowego*. Współcz. Onkol. 2003; 7: 441–447.
- Donald P., Kotler M.D.: *Cachexia*. Ann. Intern. Med. 2000; 133: 622–634.
- Lanzotti V.J., Thomas D.R.: *Survival with inoperable lung cancer: an integration of prognostic variables based on simple clinical criteria*. Cancer 1977; 39: 303–13.
- Nagaya N., Uematsu M., Kojima M. i wsp.: *Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors*. Circulation 2001; 104: 2034–2038.
- Misiak M.: *Wyniszczenie nowotworowe*. Współcz. Onkol. 2003; 7: 381–388.
- Schols A.M., Broekhuizen R., Weling-Scheepers C.A., Wouters E.F.: *Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease*. Am. J. Clin. Nutr. 2005; 82: 53–59.
- Carr J.G.: *Prevalance and hemodynamic correlates of malnutrition in severe congestive heart failure secondary to ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy*. Am. J. Cardiol. 1989; 63: 709–713.
- Anker S.D.: *Chronic heart failure and cardiac cachexia and links between the endocrine and immune systems*. Z Kardiol. 1999; 88 (supl. 3): 18–23.
- Schwartz M.W., Woods S.C., Porte D. Jr., Seeley R.J., Baskin D.G.: *Central nervous system control of food intake*. Nature 2000; 404: 661–671.
- Laviano A., Meguid M.M., Rossi-Fanelli F.: *Cancer anorexia: clinical implications, pathogenesis, and therapeutic strategies*. Lancet Oncol. 2003; 4: 686–694.
- Simons J.P.F.H.A., Schols A.M.W., Campfield L.A., Wouters E.F.M., Saris W.H.: *Plasma concentration of total leptin and human lung-cancer-cachexia*. Clin. Sci 1997; 93: 273–277.
- Montavani G.: *Serum level of leptin and proinflammatory cytokines in patients with advanced-stage cancer in different sites*. J. Mol. Med. 2000; 78: 554–561.
- Wallace A.M., McMilln D.C.: *Effect of weight loss and the inflammatory response on leptin concentrations in gastrointestinal cancer patients*. Clin. Cancer Res. 1998; 4: 2977–2979.
- Garcia J.M.: *Active ghrelin levels and active to total ghrelin ratio in cancer-induced cachexia*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005; 90: 2920–2926.
- Shimizu Y.: *Increased plasma ghrelin level in lung cancer cachexia*. Clin. Cancer Res. 2003; 9: 774–778.
- Neary N.M., Small C.J.: *Ghrelin increases energy intake in cancer patients with impaired appetite: acute, randomized, placebo-controlled trial*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004; 89: 2832–2836.
- Nagaya N., Moriya J., Yasumura Y. i wsp.: *Effects of ghrelin administration on left ventricular function, exercise capacity, and muscle wasting in patients with chronic heart failure*. Circulation 2004; 110: 3674–3679.
- Evans W.J.: *Protein nutrition, exercise and aging*. J. Am. Coll. Nutr. 2004; 23 (supl. 6): 601S–609S.
- Bruera E., Sweeney C.: *Cachexia and asthenia in cancer patients*. Lancet Oncol. 2000; 1: 138–147.

22. Lovel T.: *Pathogenesis of cachexia in patients with advanced cancer. Basic and advanced palliative medicine course*. Puszczyno 2000; 97–99.
23. Martin F., Santolaria F., Batista N. i wsp.: *Cytokine levels (IL-6 and IFN-gamma), acute phase response and nutritional status as prognostic factors in lung cancer*. Cytokine 1999; 11: 80–86.
24. Sharma R., Anker S.D.: *Cytokines, apoptosis and cachexia: the potential for TNF antagonism*. Int. J. Cardiol. 2002; 85: 161–171.
25. Argiles J.M., Moore-Carrasco R., Fuster G., Busquets S., Lopez-Soriano F.J.: *Cancer cachexia: the molecular mechanisms*. Int. J. Biochem. Cell. Biol. 2003; 35: 4005–4009.
26. Simons J.P.: *Weight loss and low body cell mass in males with lung cancer: relationship with systemic inflammation, acute-phase response, resting energy expenditure, and catabolic and anabolic hormones*. Clin. Colch. 1999; 97: 215–223.
27. Figueras M., Busquets S., Carbo N. i wsp.: *Interleukin-15 is able to suppress the increased DNA fragmentation associated with muscle wasting in tumour-bearing rats*. FEBS Lett. 2004; 569: 201–206.
28. Coma M., Vicente R., Busquets S., Carbo N., Tamkun M.M., Lopez-Soriano F.J.: *Impaired voltage-gated K⁺ channel expression in brain during experimental cancer cachexia*. FEBS Lett. 2003; 536: 45–50.
29. Abbast A., Rudman A.: *Undernutrition In the nursing home: prevalence, consequences, causes, prevention*. Nutr. Rev. 1994; 52: 113–122.
30. Chandra R.K.: *Nutrition, immunity, and infection: present knowledge and future directions*. Lancet 1983; 1: 688–691.
31. Thompson M.P., Morris L.K.: *Unexplained weight loss in the ambulatory elderly*. J. Am. Geriatr. Soc. 1991; 39: 497–500.
32. Budzińska K.: *Wpływ starzenia się organizmu na biologię mięśni szkieletowych*. Gerontol. Pol. 2006; 13: 1–7.
33. Dardevet D., Sornet C., Savary I., Debras D., Patureau-Mirand P., Grizard J.: *Glucocorticoid effects on insulin- and IGF-I-regulated muscle protein metabolism during aging*. J. Endocrinol. 1998; 156: 83–89.
34. Dardevet D., Sornet C., Taillandier D., Savari I., Attaix D., Grizard D.: *Sensitivity and protein turnover response to glucocorticoids are different in skeletal muscle from adult and old rats. Lack of regulation of the ubiquitin-proteasome proteolytic pathway in aging*. J. Clin. Invest. 1995; 96: 2113–2119.
35. Delbono O.: *Regulation of excitation contraction coupling by insulin-like growth factor-1 in aging skeletal muscle*. J. Nutr. Health Aging 2000; 4: 162–164.
36. Annunziato L., Pannaccione A., Cataldi M., Secondo A., Castaldo P., Di Renzo G.: *Modulation of ion channels by reactive oxygen and nitrogen species: a pathophysiological role in brain aging?* Neurobiol. Aging 2002; 23: 819–834.
37. Morley J.E.: *Anorexia, sarcopenia, and aging*. Nutrition 2001; 17: 660–663.
38. Aleman M.R., Santolaria F., Batista N., de La Vega M., Gonzalez-Remers E., Millena A.S.: *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.