

Miejsce octanu megestrolu w leczeniu niedożywienia u pacjentów dializowanych

Justyna GOŁĘBIEWSKA^{1,2}

Monika LICHODZIEJEWSKA-NIEMIERKO^{1,2}

Bolesław RUTKOWSKI²

¹Zakład Medycyny Paliatywnej Akademii Medycznej w Gdańsku,
Kierownik:
Dr hab. med. Monika Lichodziejewska-Niemierko

²Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Gdańsku,
Kierownik:
Prof. dr hab. med. Bolesław Rutkowski

Słowa kluczowe:

- niedożywienie
- octan megestrolu
- cytokiny prozapalne

Key words:

- malnutrition
- megestrol acetate
- proinflammatory cytokines

Niedożywienie jest częstym problemem klinicznym wśród pacjentów dializowanych i może mieć ogromne konsekwencje: obniżać jakość życia i zwiększać częstość hospitalizacji, chorobowość, śmiertelność. Chociaż znaczenie niedożywienia i korzyści płynące z jego leczenia są doceniane, pozostaje ono nadal dużym wyzwaniem. Niedożywienie stanowi składową zespołu MIA (malnutrition-inflammation-atherosclerosis), często występującego u chorych dializowanych. Etiologia niedożywienia w przebiegu schyłkowej niewydolności nerek jest złożona i może obejmować wiele leżących u jej podłoża czynników, a jego leczenie jest trudne. Istnieją dwa różne typy niedożywienia, które wymagają różnego postępowania. W przypadku niedożywienia typu I konwencjonalne interwencje żywieniowe i metaboliczne zapewniają satysfakcjonujące wyniki, podczas gdy w niedożywieniu typu II koniecznością staje się postępowanie eliminujące lub zmniejszające obecność stanu zapalnego. Badanych jest kilka nowych strategii, w tym zastosowanie octanu megestrolu. Octan megestrolu jest syntetycznym progestagenem, który jak wykazano, zwiększa apetyt i masę ciała u pacjentów z nowotworami lub AIDS i najprawdopodobniej działa poprzez obniżanie poziomów cytokin prozapalnych, takich jak IL-1, IL-6, TNF α . Dlatego też mógłby on nie tylko poprawić stan odżywienia, ale także odwrócić zależny od cytokin proces zapalny i przerwać błędne koło zespołu MIA.

(NEFROL. DIAL. POL. 2007, 11, 66-69)

The place of megestrol acetate in the treatment of malnutrition in dialysis patients

Malnutrition is a common clinical problem in dialysis patients and may have profound consequences: reduce quality of life and increase the frequency of hospitalizations, morbidity and mortality. Even though the importance of malnutrition and benefits of its treatment are well appreciated, it still remains a great challenge. Malnutrition is often a part of the MIA (malnutrition-inflammation-atherosclerosis) syndrome, which is common in dialysis patients. The aetiology of malnutrition in ESRD is complex and may include many underlying factors and its treatment is difficult. There are two different types of malnutrition, which require different management. In case of type I malnutrition, conventional nutritional and metabolic interventions provide satisfactory results; whereas in type II, treatment aimed at eliminating or reducing inflammation becomes a necessity. Several new strategies, including the use of megestrol acetate, are under investigation. Megestrol acetate is a synthetic progestagen that has been demonstrated to increase appetite and weight in patients with cancer or AIDS and is believed to work by down-regulating the proinflammatory cytokines as IL-1, IL-6, TNF α . Therefore not only could it improve the nutritional status, but also reverse the cytokine-dependent inflammatory process and cease the vicious circle of MIA syndrome.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2007, 11, 66-69)

Wprowadzenie

W dobie starzejących się społeczeństw i epidemii chorób cywilizacyjnych, takich jak cukrzyca typu 2 i nadciśnienie tętnicze, przewlekła niewydolność nerek stanowi coraz częstszy problem kliniczny. Obecnie 300 tysięcy Amerykanów wymaga przewlekłego leczenia nerkozastępczego [44]. W Polsce w 2003 roku dotyczyło to ponad 11 tysięcy osób [35].

Niedożywienie białkowo-kaloryczne stanowi duży problem w leczeniu chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, nie tylko ze względu na swoje rozpowszechnienie, ale

przede wszystkim z uwagi na swój negatywny wpływ na częstość hospitalizacji, jakość życia [14], współchorobowość, czy wreszcie śmiertelność [21]. Ocenia się, że około 60% pacjentów umiera w ciągu 5 lat od rozpoczęcia dializoterapii. Główną przyczyną dużej śmiertelności są powikłania sercowo-naczyniowe. U chorych ze schyłkową przewlekłą niewydolnością nerek miazdżycy bardzo często towarzyszy niedożywienie, którego wykładnikami są między innymi hipalbuminemia, hipocholesterolemia oraz spadek wskaźnika masy ciała (*Body Mass Index*) [36,33,20]. O ile kacheksja bardzo

Adres do korespondencji:

Justyna Gołębiwska
Zakład Medycyny Paliatywnej Akademii Medycznej w Gdańsku
80-211 Gdańsk, ul. Dębinki 2
jgolebiwska@amg.gda.pl

rzadko jest bezpośrednią przyczyną zgonu, o tyle jest silnym czynnikiem ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz pozasercowych. Hipercholesterolemia i otyłość paradoksalnie wiążą się z lepszym rokowaniem. Fenomen ten określany jest w piśmiennictwie jako „odwrócona epidemiologia”.

Znaczenie niedożywienia dla rokowania pacjentów dializowanych jest powszechnie akceptowane i wiadomo, że jego leczenie przynosi wymierne korzyści terapeutyczne. Wiadomo także, że u podłoża niedożywienia w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek może leżeć wiele różnorodnych przyczyn. To właśnie wieloczynnikowa etiologia sprawia, że leczenie jest tak trudne. Do tej pory nie opracowano jednorodnych wytycznych obejmujących skuteczne metody, które mogłyby zostać zastosowane w szerokiej grupie chorych. Ciągłe trwają poszukiwania nowych, efektywniejszych, a zarazem tańszych strategii terapeutycznych.

Niedożywienie

Niedożywienie jest dość powszechnym problemem klinicznym. Występuje szczególnie często w przebiegu choroby nowotworowej, AIDS, reumatoidalnego zapalenia stawów, chorób zwyrodnieniowych ośrodkowego układu nerwowego, przewlekłej niewydolności serca, czy u pacjentów geriatrycznych. Tutaj też najlepiej poznana jest jego patogenetyka. Pomimo tak różnej etiologii tych chorób, za rozwój niedożywienia w ich przebiegu odpowiadają IL-6, IL-1 oraz TNF α [28,29,45]. Cytokiny te odpowiadają za rozwój wyniszczenia hamując apetyt, zwiększając wydatek energetyczny, czy indukując proteolizę w obrębie mięśni.

Stenvinkel i wsp. zaproponowali wyróżnienie dwóch typów niedożywienia występującego u pacjentów ze schyłkową przewlekłą niewydolnością nerek [42]. Cechy charakterystyczne obu typów podsumowano w tabeli I. Podział ten znajduje uzasadnienie w praktyce klinicznej.

Typ I niedożywienia wywołany jest głównie przez czynniki związane z powikłaniami mocznicy, przy nieobecności wykładników toczącego się stanu zapalnego, czy chorób współistniejących. Wynika on głównie z ograniczonego przyjmowania pokarmów przy obniżonym spoczynkowym wydatkowaniu energetycznym oraz zmniejszonym katabolizmie białek. Co istotne, w tym typie niedożywienia nie stwierdza się podwyższonego poziomu cytokin prozapalnych jak IL-1, IL-6 oraz TNF α .

Typ II charakteryzowany jest przez znaczną hipalbuminemię, zwiększony katabolizm białka i podwyższone spoczynkowe wydatkowanie energetyczne. Warto podkreślić, że ten typ niedożywienia może występować nawet przy spożywaniu prawidłowej ilości pokarmów. W tym typie niedożywienia, podobnie jak w niedożywieniu w przebiegu choroby nowotworowej oraz AIDS, stwierdza się podwyższone poziomy cytokin prozapalnych: IL-1, IL-6, TNF α . Dodatkowo, towarzyszą mu inne wykładniki nasilonego stanu zapalnego i często współwystępują inne choroby przewlekłe jak np. przewlekła niewydolność serca. Ten typ niedożywienia wiąże się ze znacznie gorszym rokowaniem.

Tabela I
Typy niedożywienia wg Stenvinkel i wsp. [42].
Types of malnutrition according to Stenvinkel et al. [42].

Niedożywienie	Typ I	Typ II
Stężenie albuminy w surowicy	prawidłowe/zmniejszone	zmniejszone
Choroby współistniejące	rzadko	często
Obecność stanu zapalnego	nie	tak
Przyjmowanie pokarmów	ograniczone	prawidłowe/ograniczone
Spoczynkowe wydatkowanie energetyczne	prawidłowe	ograniczone
Stres oksydacyjny	nasilony	wyraźnie nasilony
Katabolizm białek	zmniejszony	zwiększony
Odwracalne jeśli leczenie żywieniowe lub adekwatna dializa	tak	nie

Współwystępowanie niedożywienia, stanu zapalnego oraz miażdżycy, tak jak ma to miejsce w niedożywieniu typu II, składa się na obraz zespołu MIA (*malnutrition-inflammation-atherosclerosis*), który jest związany z dużą śmiertelnością [11,20,33,36]. Każda ze składowych zespołu MIA jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu. Qureshi i wsp. w badaniach przeprowadzonych na 128 przewlekłe hemodializowanych pacjentach wykazali, że w sytuacji, gdy u pacjenta występowało zarówno niedożywienie, zapalenie, jak i miażdżycza ryzyko zgonu w ciągu 3 lat sięgało 75% [36].

Kluczową rolę w rozwoju zespołu MIA odgrywiają cytokiny prozapalne: IL-6, IL-1, TNF α . Cytokiny te są przede wszystkim mediatorami reakcji ostrej fazy. Najważniejszą z nich wydaje się być IL-6. Działa ona na hepatocyty powodując stymulację produkcji takich białek jak białko C-reaktywne, ferrytyna, fibrynogen oraz hamując syntezę albuminy czy transferyny. Podwyższone poziomy CRP i IL-6, świadczące o obecności stanu zapalnego, są stwierdzane zarówno u pacjentów w okresie przeddializacyjnym schyłkowej niewydolności nerek [31,41], jak i u hemodializowanych [19,22,41], czy dializowanych otrzewnowo [24]. Obserwowano również, że komórki jednokłędziste krwi obwodowej pacjentów hemodializowanych produkowały większą ilość IL-1 β w porównaniu do osób zdrowych [30]. Zarówno podwyższony poziom CRP, jak i IL-6 stanowią czynniki ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, jak i pozasercowych [34,36,38]. IL-6 wydaje się jednak być silniejszym niż CRP czynnikiem predykcyjnym zgonu u pacjentów hemodializowanych [31]. Zapewne jest tak, dlatego że IL-6 pełni nadrzędną rolę w stosunku do CRP w sekwencji zdarzeń związanych z rozwojem reakcji ostrej fazy. Dodatkowo, fakt ten pozwala na założenie, że rola IL-6 nie ogranicza się jedynie do pośredniczenia w rozwoju reakcji zapalnej.

Liczne doniesienia wskazują na rolę IL-6 w patogenecie niedożywienia u pacjentów w trakcie terapii nerkozastępczej. Kaizu i wsp. wykazali, że wysoki poziom IL-6 łączył się z niskim poziomem albuminy i zwiększoną utratą masy ciała w okresie 3-letniej obserwacji [19]. Bologna i wsp. stwierdzili, że podwyższony poziom IL-6 u hemodializowanych korelował z obniżeniem poziomu albuminy oraz cholesterolu całkowitego. Podobna zależność dotyczyła stężenia TNF α . W grupie chorych z wysokim poziomem IL-

6, TNF α , niskim poziomem albuminy, cholesterolu całkowitego oraz niskim BMI zanotowano znacznie więcej zgonów [5]. Na niezwykle ważną rolę cytokin wskazują badania polimorfizmu genów dla IL-6, TNF α oraz IL-10 u pacjentów hemodializowanych. Osoby z uwarunkowaną genetycznie zwiększoną produkcją wymienionych cytokin prozapalnych oraz obniżoną antyzapalną IL-10 charakteryzowały niższy stopień sprawności, większa liczba chorób towarzyszących i niższy poziom albuminy [1]. Podwyższonemu stężeniu CRP towarzyszy obniżenie poziomu albuminy. Obie te zmiany są wynikiem reakcji ostrej fazy, w rozwoju której pośredniczą IL-6, IL-1 oraz TNF α . Tak więc hipoalbuminemia może być równocześnie rewelatorem zapalenia, jak i niedożywienia. U osób niedożywionych stwierdza się obok podwyższonego poziomu CRP, także szybszą progresję miażdżycy w obrębie tętnic szyjnych [43]. Fung i wsp. w badaniu obejmującym ponad 5 tys. chorych w okresie schyłkowej niewydolności nerek wykazali, że wraz ze spadkiem poziomu albuminy w surowicy o każdy 1 g/dl poniżej normy, ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wzrastało o 39% [16].

Leczenie niedożywienia u pacjentów dializowanych

Do tej pory nie opracowano jednoznacznych wytycznych dotyczących leczenia niedożywienia w przebiegu fazy schyłkowej przewlekłej niewydolności nerek.

Konwencjonalne strategie terapeutyczne obejmują interwencje żywieniowe i metaboliczne. Pierwsze polegają na zapewnieniu optymalnej diety, w czym ma pomagać poradnictwo dietetyczne. Obejmują one także suplementację za pomocą odżywek dojelitowych, śródodializacyjnego żywienia pozajelitowego u pacjentów poddawanych hemodializoterapii [13], bądź zastosowanie płynów dializacyjnych zawierających aminokwasy u pacjentów dializowanych otrzewnowo. Interwencje metaboliczne to przede wszystkim zapewnienie adekwatnej dializy i wyrównywanie kwasicy metabolicznej, a także działania mające na celu jak najdłuższe zachowanie resztkowej funkcji nerek [6,10].

Istotne w zwalczaniu niedożywienia jest także leczenie depresji, której częstość występowania jest duża w grupie chorych leczonych nerkozastępczo. Wiadomo, że depresja niekorzystnie wpływa na stan odżywienia [15], a jej leczenie może wpływać na

Tabela II

Badania oceniające wpływ octanu megestrolu na stan odżywienia pacjentów dializowanych.
Investigations evaluating the influence of megestrol acetate on nutrition in dialysis patients.

Autor	Dawka	Liczba pacjentów	Czas badania	Wyniki	Pacjenci, którzy nie ukończyli badania; przyczyny
Burrowes i wsp., 1999 [7]	1 x 320 mg/dobę	n=1 (HD)	24 tygodnie	↑ tłuszczowej masy ciała o 163% ↓ beztłuszczowej masy ciała o 10,6% sAlb bez zmian ↑ sTransferyna ↑ sPrealbumina ↑ apetyt ↑ spożycie pokarmów	-
Lien, Ruffenach, 1996 [25]	2 x 40mg/dobę	n=16 (12 PD + 4 HD)	2-11mies.; 4,3 ± 0,6 mies.	U 75% pacjentów ↑ sAlb w ciągu 2 mies. o 0,8 ± 0,1 g/dl	1 pacjentka przerwała badanie z powodu krwawienia z dróg rodnych
Boccanfuso i wsp., 2000 [4]	2 x 400 mg/dobę	n=17 (HD)	6 mies.	Do końca badania dotrwało 3 pacjentów, stwierdzono u nich ↑ masy ciała i apetytu	Objawy uboczne, które spowodowały rezygnację uczestnictwa w badaniu obejmowały: biegunkę, splątanie, hiperglikemię, bóle głowy
Costero i wsp., 2004 [12]	1 x 160 mg/dobę	n=32 (PD)	1-23 mies.; 5,93 ± 5,12mies	Statystycznie znaczący wzrost apetytu u 68,8% pacjentów, zanotowano wzrost laboratoryjnych wykładników stanu odżywienia, ale nie był on statystycznie znaczący	7 pacjentów zmarło z przyczyn niezwiązanych z przyjmowaniem octanu megestrolu, 2 pacjentom przeszczepiono nerkę, 8 nie obserwowano poprawy apetytu
Rammohan i wsp., 2005 [37]	1 x 400 mg/dobę	n=10	16 tygodni	↑ masy ciała o 9% ↑ tkanki tłuszczowej o 31%	Wszyscy pacjenci dokończyli badanie, nie zanotowano efektów ubocznych

poprawę stanu odżywienia [23].

O ile w leczeniu niedożywienia typu I wg *Stenvinkel* interwencje żywieniowe i metaboliczne są skuteczne, o tyle w niedożywieniu typu II są one niewystarczające. Niezbędne jest zwalczanie stanu zapalnego.

Nowe strategie terapeutyczne obejmują zastosowanie leków stymulujących apetyt, hormonu wzrostu, androgenowych steroidów anabolicznych (dekaniar nandrolonu [2, 18], oksandrolol) oraz leków o właściwościach przeciwzapalnych [27]. Te ostatnie wydają się być najbardziej obiecujące. Idealny środek farmakologiczny stosowany w leczeniu niedożywienia typu II czy zespołu MIA powinien mieć nie tylko właściwości oksygenne, anaboliczne, ale też przeciwzapalne. Potencjalne strategie, które mogłyby odwrócić lub przynajmniej zahamować zależny od cytokin proces zapalny obejmują zastosowanie: przeciwciał przeciwcytokinowych, steroidów [2, 18], pentoksyliny [3], statyn [9], inhibitorów konwertazy angiotensyny [40] oraz octanu megestrolu [4, 7, 12, 25, 37].

Octan megestrolu

Octan megestrolu jest hormonem steroidowym o właściwościach progestagenicznych, antygonadotropowych, antyestrogenicznych, antyandrogenicznych oraz glikokortykosteroidowych [39]. Po raz pierwszy zsyntetyzowano go w 1963 roku w Anglii z zamiarem zastosowania w charakterze doustnego środka antykoncepcyjnego. W 1967 roku został on po raz pierwszy zastosowany w leczeniu raka piersi, a później raka trzonu macicy. Do dziś paliatywna terapia hormonalna niezależnych nowotworów endometrium i w mniejszym stopniu piersi stanowią wskazania do zastosowania octanu megestrolu. Jednak najczęściej wykorzystywaną właściwością octanu megestrolu jest to, co początkowo traktowano jako efekt uboczny, a mianowicie powodowanie przyrostu masy ciała. Lek ten jest z powodzeniem stosowanym w łagodzeniu objawów występujących u chorych z zespołem utraty łaknienia i wyniszczenia związanym z chorobą nowotworową.

Daje poprawę apetytu oraz przyrost suchej masy ciała, a także wpływa na poprawę subiektywnie odczuwanej jakości życia. W sierpniu 1993 roku octan megestrolu został zatwierdzony w Stanach Zjednoczonych przez FDA do leczenia zespołu wyniszczenia w przebiegu nabytego zespołu upośledzenia odporności (AIDS). Podobnie stało się w większości krajów Europy [26]. Istnieją także doniesienia wskazujące na jego przydatność w leczeniu niedożywienia w grupie pacjentów geriatrycznych. Mechanizm działania octanu megestrolu pozostaje nieznany. *Montovani* i wsp. [28, 29] oraz *Yeh* i wsp. [45-47] postulowali hamujący wpływ octanu megestrolu na syntezę oraz uwalnianie prozapalnych cytokin takich jak IL-1, IL-6, TNF alfa. Pozostaje to w zgodzie z doniesieniami *Castle'a* i wsp. [8] oraz *Graham'a* i wsp. [17], którzy po zastosowaniu octanu megestrolu największy przyrost masy ciała zanotowali u pacjentów z najwyższymi wyjściowymi poziomami IL-6.

Zastosowanie octanu megestrolu u pacjentów dializowanych

Ze względu na swoje właściwości oraz prawdopodobny mechanizm działania octan megestrolu mógłby być użytecznym narzędziem w leczeniu zespołu MIA, bądź jednej z jego składowych – niedożywienia typu II (wg *Stenvinkel* i wsp.). Do tej pory podejmowano jedynie nieliczne próby zastosowania octanu megestrolu u pacjentów dializowanych, a ich wyniki były niejednoznaczne [4, 7, 12, 25, 37]. *Burrowes* i wsp. opisali przypadek hemodializowanego pacjenta, który otrzymywał 320mg octanu megestrolu/dobę przez okres 24 tygodni. Rezultatem był przyrost tkanki tłuszczowej o 163% i spadek beztłuszczowej masy ciała o 10%, poziom albuminy nie uległ zmianie [7]. *Lien* i *Ruffenach* podawali 16 dializowanym (hemodializowanym i dializowanym otrzewnowo) pacjentom z hypoalbuminemią 2 razy dziennie po 20 mg octanu megestrolu u 75% z nich uzyskując wzrost poziomu albuminy w surowicy [25]. Z kolei *Boccanfuso* i wsp. objęli 6-miesięczną obserwacją 17 hemodializo-

wanych pacjentów, którym podawano 2 razy dziennie po 400 mg octanu megestrolu [4]. Ze względu na nasilone objawy uboczne, takie jak biegunka, hiperglikemia, splątanie, bóle głowy czy nudności pod koniec trzeciego miesiąca w badaniu uczestniczyło już tylko 53% pacjentów. Do końca badania dotrwało tylko trzech pacjentów, z których dwoje samowolnie zredukowało dawkę do 400 mg/dobę. U tych chorych odnotowano poprawę apetytu oraz wzrost suchej masy ciała. Największym przeprowadzonym do tej pory opublikowanym badaniem było badanie *Costero* i wsp., którym objęto 32 pacjentów dializowanych otrzewnowo, z objawami anoreksji i niedożywienia [12]. Średni czas obserwacji wynosił około 6 miesięcy. Dawka octanu megestrolu wynosiła 160mg/dobę. U prawie 70% pacjentów poprawił się apetyt. Statystycznie znaczący przyrost masy ciała zaobserwowano w trzecim miesiącu badania. Wzrost poziomu albuminy w surowicy nie był statystycznie znaczący. *Rammohan* i wsp. przeprowadzili badanie, w którym ocenili wpływ octanu megestrolu na stan odżywienia i wykładniki stanu zapalnego u 10 pacjentów w trakcie przewlekłej hemodializoterapii bądź dializoterapii otrzewnowej [37]. Okres obserwacji wyniósł 16 tygodni, a dawka octanu megestrolu 400 mg/dobę. Średni przyrost masy ciała wyniósł 2,3 kg. BMI wzrosło o 9%, a przyrost tkanki tłuszczowej wyniósł 31%. Podobnie jak w badaniu *Costero* i wsp. wzrost albuminemii nie był statystycznie znamieny. Po 16 tygodniach obserwacji poziom CRP w surowicy obniżył się o 59%.

Przytoczone badania obejmowały niewielką liczbę pacjentów i w większości czas obserwacji był krótki. Tylko jedna z grup badawczych podjęła się oceny wpływu octanu megestrolu na toczący się proces zapalny oraz jakość życia leczonych nim chorych dializowanych. Jak widać pozostaje jeszcze wiele niewyjaśnionych kwestii związanych z potencjalnym zastosowaniem octanu megestrolu w leczeniu chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, w okresie przewlekłego leczenia nerkozastępczego.

Piśmiennictwo

- Balakrishnan V.S., Guo D., Rao M. et al.:** Cytokine gene polymorphism in hemodialysis patients: Association with comorbidity, functionality and serum albumin. *Kidney Int.* 2004, 65, 1449.
- Barton Pai A., Chretien C., Lau A.H.:** The effects of nandrolone decanoate on nutritional parameters in hemodialysis patients. *Clin. Nephrol.* 2002, 58, 38.
- Biolo G., Ciochi B., Bosutti A. et al.:** Pentoxifylline acutely reduces protein catabolism in chronically uremic patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2002, 40, 1162.
- Boccanfuso J.A., Hutton M., McAllister B.:** The effects of megestrol acetate on nutritional parameters in a dialysis population. *J. Ren. Nutr.* 2000, 10, 36.
- Bologa R.M., Levine D.M., Parker T.S. et al.:** Interleukin-6 Predicts Hypoalbuminemia, Hypocholesterolemia and Mortality in Hemodialysis Patients. *Am. J. Kidney Dis.* 1998, 32, 107.
- Bossola M., Muscaritoli M., Tazza L. et al.:** Malnutrition in Hemodialysis Patients: What Therapy? *Am. J. Kidney Dis.* 2005, 46, 371.
- Burrowes J.D., Bluestone P.A., Wang J., Pierson R.N. Jr.:** The effects of moderate doses of megestrol acetate on nutritional status and body composition in a hemodialysis patient. *J. Ren. Nutr.* 1999, 9, 89.
- Castle S., Nguyen C., Joaquin A. et al.:** Megestrol acetate suspension therapy in the treatment of geriatric anorexia/cachexia in nursing home patients. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1995, 43, 835.
- Chang J.W., Yang W.S., Min W.K. et al.:** Effects of simvastatin high-sensitivity C-reactive protein and serum albumin in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2002, 39, 1213.
- Chrzanowski W., Zamojska S.:** Niedozżywienie u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek - jak leczyć? *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2003, 4, 1185.
- Coleman S., Bross R., Benner D. et al.:** The Nutritional and Inflammatory Evaluation in Dialysis Patients (NIED) Study: Overview of the NIED Study and the Role of Dietitians. *J. Ren. Nutr.* 2005, 15, 231.
- Costero O., Bajo A., del Peso G. et al.:** Treatment of Anorexia and Malnutrition in Peritoneal Dialysis Patients with Megestrol Acetate. *Adv. Perit. Dial.* 2004, 20, 209.
- Czekalski S., Hożejowski R., Malnutrition Working Group:** Intradialytic Amino Acids Supplementation in Hemodialysis Patients with Malnutrition: Results of a Multicenter Cohort Study. *J. Ren. Nutr.* 2004, 14, 82.
- Dwyer J.T., Larive B., Leung J. et al.:** Nutritional status affects quality of life in hemodialysis (HEMO) study patients at baseline. *J. Ren. Nutr.* 2002, 12, 213.
- Friend R., Hatchett L., Wadhwa N.K., Suh H.:** Serum albumin and depression in end-stage renal disease. *Adv. Perit. Dial.* 1997, 13, 155.
- Fung F., Sherrard D.J., Gillen D.L. et al.:** Increased risk for cardiovascular mortality among malnourished end-stage renal disease patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2002, 40, 307.
- Graham N.M., Munoz A., Bacellar H. et al.:** Clinical factors associated with weight loss related to infection with the human immunodeficiency virus type 1 in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Am. J. Epidemiol.* 1993, 137, 439.
- Johansen K.L., Mulligan K., Schambelan M.:** Anabolic effects of androlone decanoate in patients receiving dialysis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999, 281, 1275.
- Kaizu Y., Kimura M., Yoneyama T. et al.:** Interleukin-6 May Mediate Malnutrition in Chronic Hemodialysis Patients. *Am. J. Kidney Dis.* 1998, 31, 93.
- Kalantar-Zadeh K., Ikizler A., Block G. et al.:** Malnutrition-Inflammation Complex Syndrome in Dialysis Patients: Causes and Consequences. *Am. J. Kidney Dis.* 2003, 42, 864.
- Kalantar-Zadeh K., Kopple J., Block G., Humphreys M.:** Association Among SF36 Quality of Life Measures and Nutrition, Hospitalization, and Mortality in Hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001, 12, 2797.
- Kimmel P.L., Chawla L.S., Amarasinghe A. et al.:** Anthropometric measures, cytokines and survival in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003, 18, 326.
- Koo J.R., Yoon J.Y., Joo M.H. et al.:** Treatment of depression and effect of antidepressant treatment on nutritional status in chronic hemodialysis patients. *Am. J. Med. Sci.* 2005, 329, 1.
- Libetta C., De Nicola L., Rampino T. et al.:** Inflammatory effects of peritoneal dialysis: evidence of systemic monocyte activation. *Kidney Int.* 1996, 49, 506.
- Lien Y.H., Ruffenach S.J.:** Low dose megestrol increases serum albumin in malnourished dialysis patients. *Int. J. Artif. Organs.* 1996, 19, 147.
- López A.P., Figuls M.R., Cuchi G.U. et al.:** Systematic review of megestrol acetate in the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *J. Pain Symptom Manage* 2004, 27, 360.
- Macdougall I.C.:** Could anti-inflammatory cytokine therapy improve poor treatment outcomes in dialysis patients? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004, 19, v73.
- Mantovani G., Maccio A., Lai P. et al.:** Cytokine activity in cancer-related anorexia/cachexia: role of megestrol acetate and medroxyprogesterone acetate. *Semin. Oncol.* 1998, 25, 45.
- Mantovani G., Maccio A., Lai P. et al.:** Cytokine involvement in cancer anorexia/cachexia: role of megestrol acetate and medroxyprogesterone acetate on cytokine downregulation and improvement of clinical symptoms. *Crit. Rev. Oncolog.* 1998, 9, 99.
- Naumovic R.T., Djukanovic C.D., Ramic Z.D., Ostric V.Z.:** Relationship between IL-1beta and TNFalpha production by PBMC and clinical features of hemodialysis patients. *Ren. Fail.* 2000, 22, 195.
- Panichi V., Maggiore U., Taccola D. et al.:** Interleukin-6 is a stronger predictor of total and cardiovascular mortality than C-reactive protein in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004, 19, 1154.
- Panichi V., Migliori M., De Pietro S. et al.:** C-reactive protein in patients with chronic renal diseases. *Ren Fail.* 2001, 23, 551.
- Pawlaczyk K., Oko A., Lindholm B., Czekalski S.:** Zespół niedożywienie-zapalenie-miażdżycy (zespół MIA) u chorych z niewydolnością nerek. *Pol. Merkuriusz Lek.* 2003, 15, 334.
- Pecoits-Filho R., Barany P., Lindholm B. et al.:** IL-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002, 17, 1684.
- Puka J., Rutkowski B., Lichodziejewska-Niemierko M. i wsp.:** Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce - 2003. MAKmedia, 2004.
- Qureshi A.R., Alvestrand A., Divino-Filho J.C. et al.:** Inflammation, malnutrition, and Cardiac Disease as Predictors of Mortality in Hemodialysis Patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002, 13, S28.
- Rammohan M., Kalantar-Zadeh K., Liang A., Ghossein C.:** Megestrol Acetate in a Moderate Dose for the Treatment of Malnutrition-Inflammation Complex in Maintenance Dialysis Patients. *J. Ren. Nutr.* 2005, 15, 345.
- Rao M., Guo D., Perianayagam M.C. et al.:** Plasma interleukin-6 predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 1998, 32, 107.
- Schindler A.E., Campagnoli C., Druckmann R. et al.:** Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2003, 46, s7.
- Stenvinkel P., Andersson P., Wang T. et al.:** Do ACE-inhibitors suppress tumour necrosis factor-alpha production in advanced chronic renal failure? *J. Intern. Med.* 1999, 246, 503.
- Stenvinkel P., Barany P., Heimbürger O. et al.:** Mortality, malnutrition, and atherosclerosis in ESRD: What is the role of IL-6? *Kidney Int.* 2002, 61, S103.
- Stenvinkel P., Heimbürger O., Lindholm B. et al.:** Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000, 15, 953.
- Stenvinkel P., Heimbürger O., Paulre F. et al.:** Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999, 55, 1899.
- United States Renal Data System:** US Department of Public Health and Human Services, public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 2002.
- Yeh S.S., Schuster M.W.:** Geriatric cachexia: the role of cytokines. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999, 70, 183.
- Yeh S.S., Wu S.Y., Levine D.M. et al.:** Quality of life and stimulation of weight gain after treatment with megestrol acetate: correlation between cytokine levels and nutritional status, appetite in geriatric patients with wasting syndrome. *J. Nutr. Health Aging* 2000, 4, 246.
- Yeh S.S., Wu S.Y., Levine D.M. et al.:** The correlation of cytokine levels with body weight after megestrol acetate treatment in geriatric patients. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2001, 56, M48.