

Anoreksja u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, wpływ czynników hormonalnych

Katarzyna ROMEJKO-CIEPIELEWSKA

Stanisław NIEMCZYK

Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych WUM
Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. med.
Joanna Matuszkiewicz-Rowińska

Słowa kluczowe:

- anoreksja
- apetyt
- przewlekła niewydolność nerek
- mocznica
- hormony
- aminokwasy
- peptydy
- cytokiny

Key words:

- anorexia
- appetite
- chronic kidney disease
- uremia
- hormones
- amino-acids
- peptides
- cytokines

Patogeneza anoreksji (zmniejszonego przyjmowania pokarmów) u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek nie jest do końca poznana. W artykule przedstawiliśmy mechanizmy prawidłowej regulacji apetytu i występowanie zaburzeń w tym zakresie u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. Wpływ na zaburzenia apetytu mają zmiany w stężeniach hormonów (leptyny, greliny, cholecystokininy, insuliny, hormonu wzrostu, androgenów i innych), wzrost stężeń toksyn mocznicowych w tym molekuł o średniej masie cząsteczkowej (MMs), nieprawidłowy profil aminokwasów w osoczu i płynie mózgowo-rdzeniowym, zmniejszenie wydzielania peptydów (przede wszystkim NPY, AgRP), wzrost stężeń cytokin prozapalnych (TNF-alfa, IL-1, IL-6), obniżone stężenie tlenu azotu (NO). Klinczną konsekwencją utraty apetytu jest postępująca redukcja pobieranej energii i białka z posiłków, co prowadzi do spadku masy ciała i rozwoju zespołu wyniszczenia białkowo-energetycznego (PEW, Protein Energy Wasting). Płeć również ma wpływ na występowanie zaburzeń apetytu. Mężczyźni mają gorszą przeżywalność niż kobiety, jednakże cała grupa ma złe rokowanie.

(NEFROL. DIAL. POL. 2009, 13, 79-85)

Anorexia in patients with chronic kidney disease, hormonal factors influence

The pathogenesis of anorexia (decrease of food intake) among the patients with Chronic Kidney Disease (CKD) is not yet well examined. This paper presents mechanisms of proper appetite control and occurring those disturbances at this range with CKD patients. The changes in hormones concentrations (leptin, ghrelin, cholecystokinin, insulin, growth hormone, androgens and others), the elevation of uremic toxins such as middle-size molecules (MMs), abnormal amino-acid profile, the reduction of peptides (first of all NPY, AgRP), the increase of cytokines (TNF-alfa, IL-1, IL-6), decreased NO level. Gender has an influence on appetite disorder in uremia. Men's survival rate is worse than women. However, the whole group suffers from lower survival rate. A reduction of energy and protein intake is the clinical consequence of loss of appetite, which leads to the loss of weight and development of PEW (Protein Energy Wasting).

(NEPHROL. DIAL. POL. 2009, 13, 79-85)

Prawidłowa regulacja apetytu

Apetyt jest regulowany przez sygnały hormonalne docierające do OUN z przewodu pokarmowego, wątroby, krążących we krwi składników pokarmowych, rezerw energetycznych i hormonów. Z żołądka i pozostałej części przewodu pokarmowego włóknami nerwu błędnego przewodzone są impulsy do OUN. Wszystkie te sygnały są gromadzone w podwzgórze. Podwzgórze zawiera dwa ośrodki-ośrodek głodu, zajmujący część boczna podwzgórza, którego pobudzenie skutkuje przyjmowaniem pokarmu, oraz ośrodek sytości, znajdujący się w brzusznym-przyśrodkowej części podwzgórza. Jego aktywacja powoduje uczucie sytości. W ośrodku głodu przeważa aktywność dopaminergiczna, ośrodek sytości natomiast zdominowany jest aktywnością serotonergiczną i adrenergiczną. Istnieje kilka faz

odpowiedzialnych za regulację przyjmowania pokarmów. Pierwszą jest faza żołądkowa. Dostający się do żołądka posiłek powoduje jego rozciąganie i stymulację baroreceptorów, co wywołuje uczucie sytości. Pokarm bogaty w białko i węglowodany indukuje uwalnianie cholecystokininy (CCK) z komórek dwunastniczych, która hamuje ruchomość żołądka. W fazie poabsorpcyjnej uczucie sytości wywołują krążące składniki pokarmowe takie jak glukoza, aminokwasy i kwasy tłuszczowe. Ich stężenie w krwiobiegu wpływa na poziom cholecystokininy, glukagonu, insuliny, a niedobór wywołuje uczucie głodu. Glukoza zwiększa stężenie wewnątrzkomórkowego ATP w hepatocytach, co powoduje stymulację nerwu błędnego i hamuje apetyt. Obwodowe sygnały są gromadzone przez OUN, stymulując uwalnianie peptydów i neurotransmitterów [2]. Na regulację apetytu ma wpływ również profil

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk
Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1a
Tel. +48 (22) 599 13 14, +48 601 343036
Fax: +48 (22) 599 16 58
e-mail: sniemczyk@wum.edu.pl

aminokwasów płynu mózgowo-rdzeniowego. Aminokwasy mogą odgrywać rolę neurotransmitterów i wywoływać uczucie głodu i sytości. Tyrozyna jest przekształcana do katecholamin, natomiast tryptofan jest prekursorem serotoniny. Podwyższony poziom serotoniny w OUN wpływa na redukcję apetytu [9]. Podwyższone poziomy TNF-alfa i IL-1 powodują wzrost stężenia serotoniny w mózgu, zmniejszając tym samym przyjmowanie pokarmu [32,50].

Zaproponowano 2 modele przyjmowania pokarmów:

Model Utrata-Nasylenie (*Depletion-Repletion Model*) zakłada, że uczucie głodu jest indukowane przez niedobór glukozy, lipidów i aminokwasów we krwi. Głód z kolei powoduje przyjmowanie pokarmów, które kończy

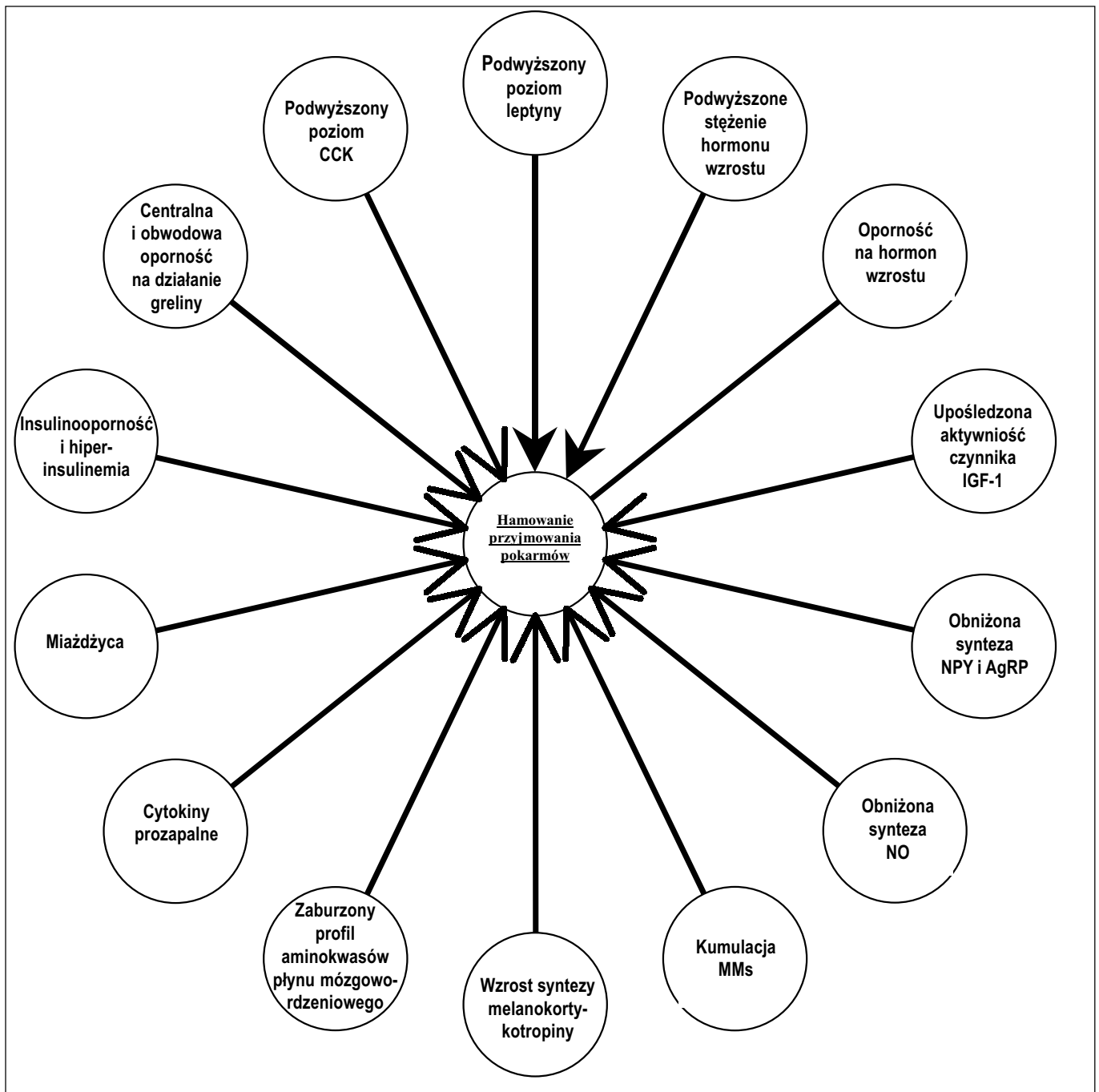
się wraz z dostarczeniem wyżej wymienionych substancji w wystarczającej ilości.

Model Lipostatyczny (*Lipostatic Model*) uzależnia ilość przyjmowanego pokarmu od ilości zgromadzonej energii zapasowej (tkanka tłuszczowa) w organizmie. Czynniki regulującymi pobieranie pokarmów w zależności od ilości tkanki tłuszczowej są hormony takie jak leptyna i insulina. Stężenie leptyny i insuliny jest proporcjonalne do ilości tkanki tłuszczowej [8].

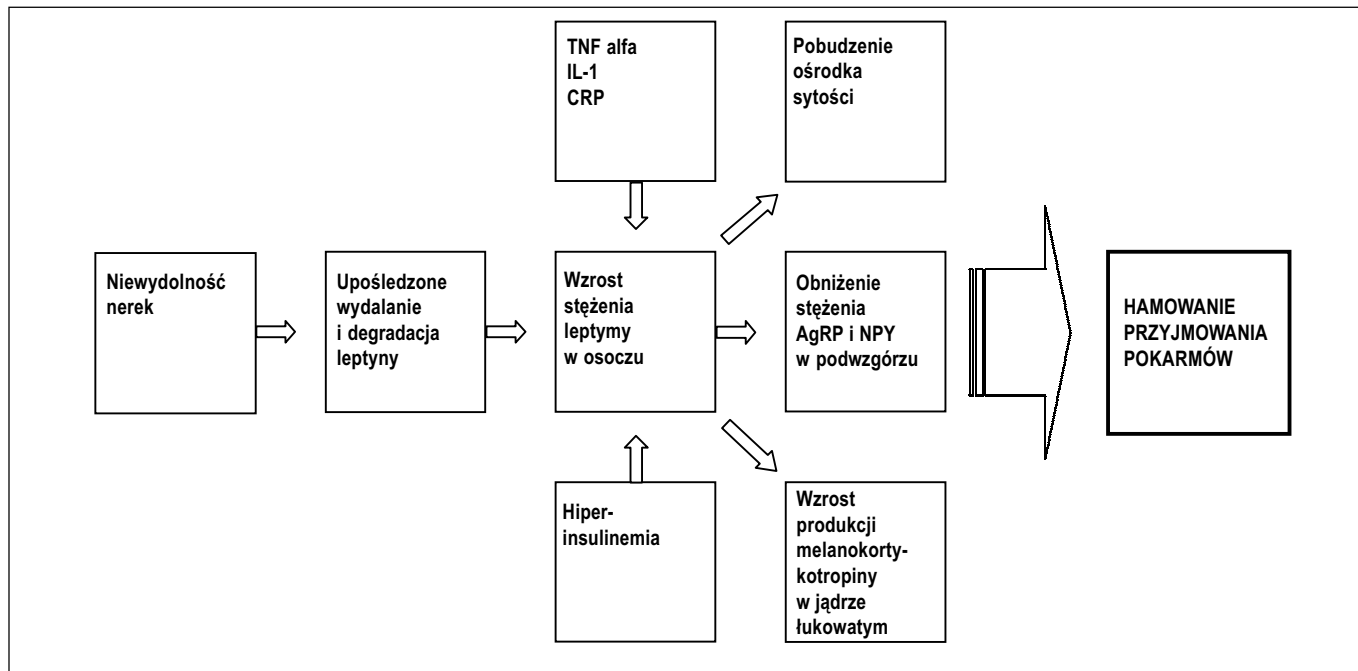
Tlenek azotu (NO) inaktywuje hydroksylazę tryptofanu, zmniejsza syntezę tryptofanu, a w konsekwencji redukuje poziom serotoniny i katecholamin i wywołuje uczucie głodu [8].

Apetyt w przewlekłej niewydolności nerek

Anoreksją określa się znaczną niechęć do przyjmowania pokarmów, co prowadzi do spadku masy ciała. Utrata apetytu jest zjawiskiem często występującym u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. Prawdziwa przyczyna anoreksji u tych pacjentów nie jest dokładnie poznana. Niedożywienie występuje u 30% pacjentów hemodializowanych. Zmniejszenie przyjmowanych pokarmów wiąże się z obniżeniem stężenia osocznego białka i Hb oraz pogorszeniem jakości życia. Grupa pacjentów ze zmniejszonym apetytem ma gorsze szanse na przeżycie [25,48]. Anoreksja jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym u chorych hemodializowanych (patrz dział hipoteza zapalna) [28].



Rycina 1
Czynniki wpływające na hamowanie przyjmowania pokarmów (opracowanie autorów).
The anorectic factors (authors' work).



Rycina 2
Czynniki wywołujące hiperleptynemię i anorektyczny mechanizm działania leptyny u chorych z PNN (opracowanie autorów).
The factors causing hyperleptinaemia and anorectic mechanisms of leptin in patients with CRF (authors' work).

Tabela I
Typy PEW (opracowanie autorów).
Types of PEW (author's work).

	Poziom albumin w osoczu	Markery stanu zapalnego	Przyjmowanie pokarmów	REE	Stres oksydacyjny	Katabolizm białek	Odwracalność zmian
Typ I	↓ lub N	N	↓	N	↑	↓	odwracalny
Typ II	↓	↑	↓ lub N	↑	↑↑	↑	nieodwracalny

Zaburzenia przyjmowania pokarmów u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek mogą mieć podłoże wieloczynnikowe. U tych chorych dochodzi do zaburzeń smaku, częstego uczucia metalicznego smaku i suchości błony śluzowej jamy ustnej. Nieprawidłowości autonomicznego układu nerwowego prowadzą do upośledzenia ruchomości żołądka i perystaltyki przewodu pokarmowego. U pacjentów dializowanych otrzewnowo dyskomfort w jamie brzusznej może powodować zmniejszenie przyjmowania pokarmów. Płyny stosowane do dializ otrzewnowych zawierają glukozę i aminokwasy, które wchłaniają się do krwiobiegu i hamują apetyt. U chorych z przewlekłą niewydolnością nerek występują nieprawidłowe stężenia substancji wpływających na zaburzenia apetytu, takie jak CCK, glukagon, insulina, grelina, leptyna, hormon wzrostu, także hormony tarczycy, cytokiny (TNF-alfa, IL-1, IL-6), molekuly o średniej masie cząsteczkowej (MMs) oraz NPY. Występuje oporność receptorowa na wiele hormonów: insulina, hormon wzrostu, IGF-1 [22]. Stężenie tlenku azotu (NO) jest obniżone, co powoduje redukcję uczucia głodu. Wysokie stężenia wolnego tryptofanu (nie związanego z białkami) w przewlekłej niewydolności nerek zwiększają syntezę serotoniny. Inne czynniki, takie jak zbyt niska dawka dializy, infekcje, leki, depresje, nadużywanie alkoholu, niski status ekonomiczny czy też nieprawidłowa dieta, również wpływają na stan odżywienia u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek.

Czynniki wpływające na apetyt możemy podzielić na dwie grupy-anoreksygeny: CCK, leptyna, insulina, glukagon, CRF (hor-

mon uwalniający kortykotropinę), melanokortykotropina, TNF-alfa, IL-1, GIP, niskie stężenie NO, wolny tryptofan, alfa-MSH oraz oreksygeny: grelina, NPY, AgRP, oraz czynniki anaboliczne działające pośrednio jak np. hormon wzrostu i androgeny [1]. Złożone działania mają hormony płciowe.

Wyżej wymienione mechanizmy przedstawia rycina 1.

Najważniejsze czynniki anoreksygeniczne

Leptyna

Leptyna jest białkiem o masie cząsteczkowej 17 kDa, wydzielanym przez adipocyty do krwiobiegu. Jest produktem genu ob, który początkowo ulega ekspresji w adipocytach. Receptor dla leptyny występuje w kilku izoformach i ulega ekspresji głównie w mózgu (szczególnie w podwzgórzu), ale występuje również w trzustce, wątrobie, nerce i gonadach. W nerce dochodzi do ekspresji mRNA dla całej długości receptora. Leptyna ma wpływ głównie na podwzgórze, aktywuje układ współczulny, pobudzając w ten sposób ośrodek sytości w mózgu i hamując przyjmowanie pokarmów. Leptyna zmniejsza syntezę neuropeptydu Y w podwzgórzu i AgRP (*agouti-related peptide*), które są peptydami oreksygenicznymi, przyczyniając się w ten sposób do obniżenia łaknienia [63]. Ponadto aktywuje neurony okolicy jądra łukowatego podwzgórza do produkcji melanokortykotropiny, działającej anoreksygenicznie [12,54]. Poziom leptyny we krwi zależy w głównej mierze od ilości tkanki tłuszczowej, jest skorelowany z wartością BMI i z ilością tkanki tłuszczowej

[60,16]. Poziom leptyny jest zwiększony u osób otyłych bez niewydolności nerek, najprawdopodobniej w wyniku oporności na leptynę, spowodowanej zmniejszonym transportem leptyny przez barierę krew-mózg [21]. Można powiedzieć, że u osób z prawidłową funkcją nerek stężenie leptyny jest odzwierciedleniem ilości tkanki tłuszczowej, stężenia insuliny, aktywności TNF-alfa oraz GFR. Nerki odgrywają znaczącą rolę w metabolizmie leptyny. Leptyna, ze względu na swoją masę, jest filtrowana w kłębuszkach nerkowych, jednak jej stężenie w moczu jest znikome. W kanalikach nerkowych dochodzi do wychwytu zwrotnego leptyny lub jej komórkowej degradacji [43]. Wraz ze spadkiem GFR obniża się klirens nerkowy leptyny i wzrasta jej stężenie, szczególnie gwałtownie u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, rozpoczynających leczenie nerkozastępcze [47,62]. Hiperleptynemia występująca u osób z niewydolnością nerek jest wynikiem jej mocznicowej retencji, hiperinsulinemii i stanu zapalnego [42]. Skutkuje to nadmierną aktywnością współczulną (wzrost noradrenaliny, dopaminy, serotoniny), wynikiem czego z kolei jest hamowanie łaknienia i spadek masy ciała [14]. Cytokiny zapalne takie jak TNF-alfa i IL-1, są podwyższone u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i zwiększają sekrecję leptyny [40]. Na stężenie leptyny w surowicy ma również wpływ rodzaj leczenia nerkozastępczego. U chorych dializowanych otrzewnowo stężenie leptyny może być zwiększone w związku ze wzrostem jej produkcji przez adipocyty tkanki tłuszczowej trzewnej, które są pobudzone do produkcji leptyny poprzez zwiększone stężenie glu-

kozy w płynie dializacyjnym [59]. Dializy otrzewnowe jedynie w niewielkim stopniu usuwają leptynę z osocza. Praca *Kim D.J.* i wsp. wykazała, że stężenie leptyny po miesiącu od rozpoczęcia tego rodzaju leczenia nerkozastępczego wynosiło 189% wartości podstawowej, a po 3 miesiącach 260% [31]. Przeszczep nerki prowadzi do normalizacji stężenia leptyny [10]. Wydaje się, że u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek występuje nabyta oporność na leptynę, co tłumaczy się wzrostem stężenia tego hormonu i spadkiem ilości receptorów dla leptyny w podwzgórzu. Insulinooporność u chorych z prawidłową lub upośledzoną funkcją nerek jest związana z hiperleptynią, niezależnie od ilości tkanki tłuszczowej [57].

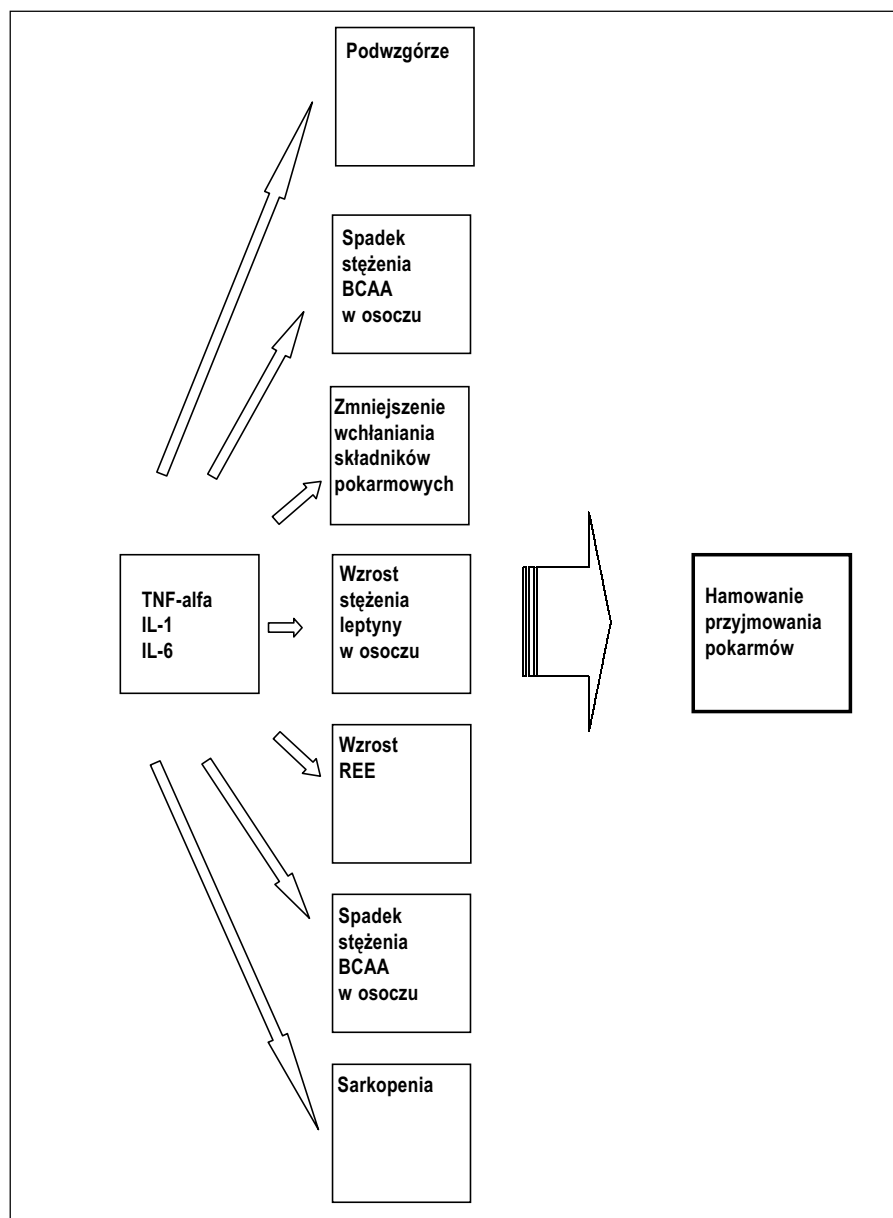
Praca *Cheung W.* i wsp. udowodniła, że u myszy z niedoborem receptora db/db, które przeszły subtotalną nefrektomię konsekwentnie narastały poziomy krążącej leptyny, co wpływało na utratę masy ciała [18].

Praca *Bossola M.* i wsp. udowodniła, że hemodializowani pacjenci mają wyższe poziomy osoczowej leptyny niż ludzie zdrowi i wykazali, że stężenie leptyny i stosunek leptyna/BMI nie różnią się u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek niedożywionych i z prawidłową masą ciała [10]. Leptyna może również odgrywać rolę jako molekula prozapalna [55]. Leptyna nie powoduje hamowania łaknienia u chorych z innymi niż niewydolność nerek przewlekłymi chorobami [38]. U osób z nowotworami poziom leptyny w surowicy nie jest podwyższony pomimo zmniejszonego poboru pokarmów i niedożywienia. Stężenie białka CRP, często podwyższonego u osób dializowanych, koreluje z poziomem leptyny sugerując, że proces zapalny może mieć wpływ na produkcję leptyny [46].

Czynniki wywołujące hiperleptynię i anorektyczny mechanizm działania leptyny u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek przedstawia rycina 2.

Cholecystokinina

Cholecystokinina (CCK) jest hormonem uwalnianym w odpowiedzi na przyjmowanie pokarmu. Wywołuje uczucie sytości, działając na centralne i obwodowe receptory. Cholecystokinina wykazuje wiele funkcji fizjologicznych m.in. stymuluje skurcz pęcherzyka żółciowego, zwiększa sekrecję soku trzustkowego i żołądkowego, ponadto spowalnia opróżnianie żołądka i zmniejsza przyjmowanie pokarmów. CCK jest metabolizowana przez nerki. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek dochodzi do kumulacji CCK i wzrostu poziomu tego hormonu we krwi. Wysokie poziomy CCK są związane z niedożywieniem u dializowanych chorych. Podwyższone stężenia CCK skutkują nieprawidłową ruchomością żołądka i jelit. Opóźnione jest opróżnianie żołądka, co wywołuje przedwczesne uczucie sytości i hamowanie przyjmowania pokarmów. Cholecystokinina może być odpowiedzialna za nudności i wymioty w schyłkowej niewydolności nerek. Stężenie CCK ulega wyrównaniu po transplantacji nerek. *Matson C.A.* i wsp. dowiedli że CCK i leptyna pozostają ze sobą w interakcji. Po iniekcjach leptyny i CCK zmniejszyła się pobór pokarmów w większym stopniu niż po podaniu samej leptyny. Wstrzykiwanie samej CCK nie zmniejsza



Rycina 3
Wpływ cytokin na zmniejszenie przyjmowania pokarmów (opracowanie autorów).
The influence of cytokines on anorexia (authors' work).

szło ilości przyjmowanego pokarmu, ale skracало czas trwania posiłku [41].

Insulina

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek często występującymi nieprawidłowościami są hiperinsulinemia, oporność na insulinę i nietolerancja glukozy. *Segal K.R.* i wsp. postawili tezę, że insulinooporność u chorych z prawidłową i upośledzoną funkcją nerek jest związana z hiperleptynią, niezależnie od ilości tkanki tłuszczowej [53]. W badaniu *Stenvinkel P.* i wsp. wykazano, że w grupie 46 pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, chorzy ze stężeniami insuliny wyższymi niż 14 mU/L wykazywali znacznie wyższe poziomy osoczowej leptyny w porównaniu z osobami z prawidłowymi stężeniami insuliny [57]. Podwyższony poziom insuliny i w konsekwencji leptyny u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek mogą prowadzić do niedożywienia i anoreksji w tej grupie chorych.

Nerki odgrywają główną rolę w metabolizmie insuliny [5]. Na klirens insuliny składa się w 60% filtracja w kłębuszkach nerkowych, w 40% wydzielanie z naczyń okołokanalikowych. W kanalikule proksymalnym insulina ulega endocytozie przez komórki kanalikule proksymalnego, następnie jest transportowana do lizosomów, gdzie jest metabolizowana do aminokwasów [13]. W moczu ostatecznym pojawia się mniej niż 1% przefiltrowanej insuliny.

U większości pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek dochodzi do upośledzonej wrażliwości tkanek na insulinę. Jest to w znacznej mierze odpowiedzialne za nieprawidłowy metabolizm glukozy. Wynikiem insulinooporności jest zwiększenie wątrobowej glukoneogenezy, zmniejszony wątrobowy i mięśniowy wychwyty glukozy oraz upośledzony wewnątrzkomórkowy metabolizm glukozy [3]. U chorych z przewlekłą niewydolnością nerek kumulacja toksyn mocznicowych i zwiększone uwalnianie PTH, spo-

wodowane nieprawidłowymi stężeniami fosforanów i upośledzonym metabolizmem witaminy D, są również odpowiedzialne za wzrost insulinooporności. Dializoterapia, poprzez eliminację toksyn mocznicowych, powoduje zwiększenie insulino-wrażliwości [30].

Stężenia peptydowych regulatorów apetytu

NPY jest czynnikiem oreksygenicznym, który w bardzo dużym stopniu stymuluje apetyt i zmniejsza wydatkowanie energii. Leptyna i insulina hamują syntezę NPY w jądrze łukowatym podwzgórza. U chorych z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie NPY jest prawidłowe lub obniżone, jednak osoby niedożywione mają znacznie niższe poziomy NPY niż ci z prawidłową masą ciała. U chorych z przewlekłą niewydolnością nerek podwyższone stężenia mózgowej leptyny i obniżone NPY powodują stymulację tzw. układu melanokortynowego (*the melanocortin pathway*), który jest istotnym regulatorem równowagi energetycznej [36]. MC4 jest receptorem podwzgórzowym. Jego aktywacja przez endogennego agonistę hormonu stymulującego alfa-melanocyty powoduje redukcję przyjmowania pokarmów i zwiększenie wydatkowania energii, natomiast jego blokada przez endogennego antagonistę MC4R zwiększa przyjmowanie pokarmów i prowadzi do wzrostu masy ciała [39]. U zwierząt z niewydolnością nerek i zablokowanym MC4R przez AgRP nie dochodzi do anoreksji i wyniszczenia [52].

W jądrze łukowatym znajdują się neurony dla proopiomelanokortyny (POMC) oraz neurony uwalniające NPY/AgRP [11]. Leptyna, aktywując neurony dla proopiomelanokortyny, powoduje uwolnienie hormonu stymulującego alfa-melanocyty (alfa-MSH). Jednocześnie leptyna zmniejsza aktywność neuronów NPY/AgRP jądra łukowatego [36]. Poprzez zwiększenie uwolnienia hormonu stymulującego alfa-melanocyty i hamując AgRP-silny centralny oreksygen-leptyna powoduje redukcję pobierania pokarmu.

Cheung W. i wsp. prowadzili badania polegające na wstrzykiwaniu AgRP do komory bocznej mózgu myszom po subtotalnej nefrektomii. Powodowało to zwiększony pobór pokarmu, zwiększenie wzrostu i obniżenie spoczynkowego współczynnika metabolizmu. Wysunięto wniosek, że mocznica powoduje defekt wiązania AgRP z MC4Rs [18]. Antagoniści MC4 mogą stać się atrakcyjną metodą terapeutyczną w zespole wyniszczenia u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek.

Aminokwasy

Nieprawidłowy profil aminokwasów płynu mózgowo-rdzeniowego ma duże znaczenie w regulacji apetytu. Aminokwasy odgrywają rolę neurotransmitterów lub prekursorów neurotransmitterów, indukując uczucie głodu lub sytości. Do zaburzenia profilu aminokwasów u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek prowadzą następujące czynniki: zaburzenia wydzielania wewnętrznego, nieprawidłowe odżywienie, zmniejszenie masy czynnego miększu nerki, wpływ toksyn mocznicowych na metabolizm aminokwasów. U chorych z niewydolnością nerek dochodzi do redukcji ilości aminokwasów rozgałęzionych (BCAA) oraz do zmniejszenia

stosunku aminokwasy istotne/aminokwasy nieistotne [14,17]. Duże znaczenie w regulacji apetytu ma równowaga między tryptofanem a BCAA we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym. Stężenie BCAA obniża się wraz ze spadkiem masy ciała. Stężenie tryptofanu jest niższe u pacjentów hemodializowanych w porównaniu z osobami zdrowymi. W grupie pacjentów hemodializowanych obserwuje się niższe poziomy BCAA u chorych niedożywionych niż u osób z prawidłową masą ciała.

Tryptofan i tyrozyna są prekursorami serotoniny, adrenaliny i noradrenaliny, które, poprzez działanie na receptory podwzgórza, obniżają apetyt. Niskie stężenia istotnych i rozgałęzionych aminokwasów w płynie mózgowo-rdzeniowym umożliwiają transport dużych ilości tryptofanu przez barierę krew-mózg, co z kolei powoduje wzrost syntezy serotoniny i hamowanie apetytu. Istnieje prawdopodobieństwo, że podwzgórzowa serotonina zmniejsza trawienie węglowodanów, a zwiększa trawienie białek i tłuszczów [14]. Zmianami zachodzącymi w płynie międzykomórkowym mięśni szkieletowych są niskie stężenia waliny, treoniny, lizyny, histydyny i tyrozyny. Niskie stężenia tyrozyny i niski stosunek tyrozyny do fenyloalaniny w osoczu i mięśniach wynika ze zmniejszonej aktywności hydroksylazy fenyloalaniny w schyłkowej niewydolności nerek i ze zmniejszenia czynnego miąższu nerki, gdzie w prawidłowych warunkach odbywa się przemiana fenyloalaniny do tyrozyny [9].

Molekuły o średniej masie cząsteczkowej

Molekuły o średniej masie cząsteczkowej (MMs) 1-5 kDa gromadzą się w osoczu pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i hamują apetyt.

W 1996 r. *Anderstam B.* i wsp. udowodnili, że dootrzewnowe iniekcje ultrafiltratu z osocza osób z mocznicą hamowały przyjmowanie pokarmu u zdrowych szczurów. Iniekcje ultrafiltratu z osocza osób zdrowych nie powodowały zmian apetytu. Obserwowano też, że iniekcje ultrafiltratu z normalnego moczu działały anoreksygenicznie. To badanie sugeruje, że substancje normalnie eliminowane z ustroju przez nerki gromadzą się w przypadku niewydolności nerek i hamują apetyt [4].

Mammoun A.H. i wsp. dowiedli, że dokomorowe iniekcje 5 lub 10 µl frakcji cząsteczek o średniej masie cząsteczkowej pochodzących z moczu hamowało przyjmowanie węglowodanów kolejno o 13,4% i 41,6%, natomiast iniekcje 5 i 10 µl ultrafiltratu z osocza osób z mocznicą, zawierającego frakcję molekuł o średniej masie cząsteczkowej hamowało przyjmowanie węglowodanów o 22,6% i 49,5% [37].

Do tej pory jednak nie jest poznana dokładna masa tych cząsteczek, ich dostęp do OUN oraz mechanizm działania.

Hipoteza zapalna

Wśród pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek wyróżniamy dwa typy wyniszczenia białkowo-energetycznego, do którego można użyć także określenia zespół wyniszczenia białkowo-energetycznego (PEW – *protein energy wasting*) [56].

Typ I charakteryzuje się normalnym lub niskim poziomem albumin w osoczu, niewystępowaniem zapalenia, zmniejszonym przyjmowaniem pokarmów, prawidłowym wydatkowaniem energii spoczynkowej (REE – *resting energy expenditure*), zwiększonym stresem oksydacyjnym i obniżonym katabolizmem białek. Zmiany te są odwracalne w wyniku dializy i prawidłowego dozowania substancji pokarmowych.

Typ II charakteryzuje się niskim poziomem albumin, podwyższonymi markerami zapalnymi, zmniejszonym lub prawidłowym przyjmowaniem pokarmów, podwyższonym zużyciem energii spoczynkowej (REE), znacząco zwiększonym stresem oksydacyjnym i zwiększonym katabolizmem białek. Zmiany te, nawet przy prawidłowo prowadzonej dializie i przyjmowaniu pokarmów, nie są odwracalne.

Zespół wyniszczenia białkowo-energetycznego (PEW) jest definiowany jako utrata białka i rezerw energetycznych w organizmie. Wyniszczenie jest końcową formą PEW. Rozpoznanie zespołu wyniszczenia białkowo-energetycznego stawia się na podstawie niskiego stężenia albumin w osoczu, transtyretyny, cholesterolu, obniżenia masy ciała i zmniejszonej masy mięśniowej. PEW może być związany z ostrą lub przewlekłą niewydolnością nerek [23].

Typy PEW przedstawia tabela I.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek przyczyny stanu zapalnego nie są do końca poznane. Pewną rolę odgrywać mogą niewystarczający klirens nerkowy i zwiększona synteza prozapalnych cytokin.

Cytokiny zapalne hamują apetyt nie tylko w przewlekłej niewydolności nerek, ale także u osób zdrowych, w chorobach nowotworowych, sercowo-naczyniowych czy też POChP [17]. Cytokiny działają bezpośrednio na neurony podwzgórza i w ten sposób odgrywają rolę w przyjmowaniu pokarmów, wpływając na zmniejszenie objętości przyjmowanego pokarmu, czasu trwania posiłku i częstotliwości przyjmowania pokarmów [17]. Cytokiny indukują wzrost zużycia energii kilkoma drogami. Zwiększają one wydatkowanie energii spoczynkowej (REE), powodują obniżenie masy mięśniowej (*muscle wasting*), zmniejszają stężenie rozgałęzionych aminokwasów w osoczu, obniżają wchłanianie składników pokarmowych z przewodu pokarmowego.

Istnieje silny związek pomiędzy anoreksją i wysokimi poziomami markerów zapalnych u osób przewlekłe dializowanych [27]. Marker zapalny białko C-reaktywne (CRP – *C-reactive protein*) odzwierciedla stężenie prozapalnych cytokin-IL-6, IL-1, TNF-alfa. Wzrost osoczowego stężenia CRP, IL-1, IL-6, TNF-alfa powoduje obniżenie apetytu. Cytokiny prozapalne utleniają rozgałęzione aminokwasy (BCAA – *branched-chain amino acids*), podwyższając poziom wolnego tryptofanu (FTRP), co z kolei ułatwia przechodzenie tryptofanu do OUN, wzmacnia produkcję serotoniny i tym samym hamowanie apetytu.

TNF-alfa, poprzez destabilizację transkrypcji mRNA zmniejsza poziom syntazy tlenu azotu (NOS), obniżając produkcję tlenu azotu (NO), który jest stymulatorem apetytu.

Cytokiny powodują zmniejszenie syntezy glukozy i białek w hepatocytach, co prowadzi do wyniszczenia.

Wpływ cytokin na zmniejszenie przyjmowania pokarmów przedstawia rycina 3.

Kwasica metaboliczna zwiększa proteolizę i oksydację aminokwasów, co prowadzi do katabolizmu białek. W przewlekłej niewydolności nerek normalizacja pH przywraca równowagę azotową, zmniejsza stężenie azotu mocznikowego i proteolizę mięśniową. Eksperymenty na szczurach z niewydolnością nerek wykazały, że kwasica, bardziej niż sama mocznica, zwiększa katabolizm białek mięśniowych.

Zespół MIA (*malnutrition-inflammation-atherosclerosis*), niedożywienie-zapalenie-miażdżycy, występuje często wśród pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Wykazano związek między stanem zapalnym, niedożywieniem i miażdżycą u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN). Przewlekły stan zapalny i stres oksydacyjny, charakterystyczne dla SNN, przyczyniają się do rozwoju miażdżycy oraz niedożywienia, a niedożywienie z kolei pogłębia stan zapalny, nasila miażdżycę i zwiększa podatność na infekcje. W mechanizmie wyniszczenia i rozwoju miażdżycy włączone są opisywane w artykule mechanizmy humoralne. U chorych ze schyłkową niewydolnością nerek miażdżycy rozwija się na długo przed rozpoczęciem leczenia nerkozastępczego, natomiast u większości pacjentów rozpoczynających dializy miażdżycy jest już bardzo zaawansowana [49].

Czynniki oreksygeniczne

Grelina

Grelina jest 28-aminokwasowym peptydem wydzielanym do krwiobiegu przez komórki endokryne żołądka [26]. W syntezie greliny biorą również udział jelita, trzustka, szyszynka, łożysko oraz nerka [29]. Małe ilości greliny zawiera jądro łukowate podwzgórza. Grelina powoduje zwiększenie przyjmowania pokarmów, wzrost masy ciała, skracając czas między posiłkami, odgrywa istotną rolę w krótkoterminowej regulacji apetytu, reguluje równowagę energetyczną i stężenie glukozy we krwi. Grelina jest sygnałem do rozpoczęcia przyjmowania pokarmów [35]. Grelina jest stale wydzielana do krwiobiegu w małych ilościach, jej stężenie gwałtownie wzrasta przed posiłkami i szybko obniża się po rozpoczęciu przyjmowania pokarmów i po posiłku. Posiłki wysokokaloryczne i węglowodanowe szczególnie szybko obniżają stężenie greliny. Również białka i lipidy powodują obniżenie wydzielania greliny. Poziom greliny rośnie podczas głodzenia i w godzinach nocnych. U osób niedożywionych lub wyniszczonych stężenie greliny jest wysokie. W chorobach, którym towarzyszy obniżenie masy ciała, jak jadłowstręt psychiczny, nowotwory, choroby układu krążenia, obserwuje się podwyższone stężenia greliny. Hiperglikemia, otyłość i okres po posiłku charakteryzują się niskimi stężeniami greliny. Poziom greliny jest odwrotnie proporcjonalny do wartości BMI. Grelina powoduje zwiększenie ilości, ale nie objętości posiłków.

Sekrecja greliny podlega kontroli współczulnego układu nerwowego [45]. Grelina

działa zarówno ośrodkowo jak i obwodowo. Grelina wpływa na apetyt poprzez zwiększenie ekspresji peptydów oreksygenicznych podwzgórza, takich jak NPY. Skutkuje to zwiększeniem przyjmowania pokarmów i wzrostem masy ciała. Działając na włókna nerwu błędnego wywiera efekt prokinetyczny na żołądek i dwunastnicę. Jest to działanie oreksygeniczne charakterystyczne jedynie dla greliny. Inne substancje zwiększające pobór pokarmu takie jak NPY, oreksyna, AgRP, MCH (*melanocortin-concentrating hormone*), galanina, oddziałują bezpośrednio w OUN.

Grelina stymuluje sekrecję hormonu wzrostu (GH), wpływając w ten sposób na metabolizm kości. W osteoblastach dochodzi do ekspresji receptora dla greliny, która wydaje się stymulować proliferację osteoblastów i ich różnicowanie.

Grelina jest metabolizowana przez wątrobę i nerki.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie greliny jest 2,8 razy wyższe niż u osób zdrowych [61]. Grelina jest podwyższona w schyłkowej niewydolności nerek i u pacjentów hemodializowanych [35].

Podwyższone stężenie greliny i obniżona masa ciała u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek wynika z centralnej, obwodowej lub centralnej i obwodowej oporności na działanie greliny [17]. Podwyższone poziomy greliny mogą również wskazywać na fizjologiczną adaptację do ujemnego bilansu energetycznego związanego ze spadkiem masy ciała u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek [6]. Nie istnieje związek między GFR a greliną. Po 12 miesiącach dializ otrzewnowych dochodzi do redukcji stężenia greliny. U pacjentów dializowanych otrzewnowo występuje zależność między masą ciała a poziomem greliny. Hemodializy nie mają wpływu na obniżenie stężenia greliny [6].

Hormon wzrostu i IGF-1

Hormon wzrostu (GH) powoduje produkcję i wydzielanie przez wątrobę czynnika wzrostu IGF-1. Podczas głodzenia stężenie IGF-1 obniża się, a wzrasta podczas przyjmowania pokarmów [51]. U chorych z przewlekłą niewydolnością nerek dochodzi do zaburzenia stosunku GH/IGF-1, co jest wynikiem mocznicy i niedożywienia. Podwyższone stężenie i nabyta oporność na hormon wzrostu są charakterystyczne dla chorych z niewydolnością nerek, poziom IGF-1 pozostaje prawidłowy lub podwyższony. Aktywność czynnika IGF-1 jest upośledzona, powraca do normy po dializach, ze względu na eliminację białek niskocząsteczkowych, które wiążą IGF-1 i obniżają jego aktywność. Oporność na GH/IGF-1 u dzieci z niewydolnością nerek prowadzi do upośledzenia wzrastania [9]. W pracy *Bebas N.* i wsp. wykazano niższe poziomy IGF-1 u dzieci hemodializowanych w porównaniu ze zdrowymi. Stężenie IGF-1 było niskie u pacjentów z obniżoną ilością tkanki tłuszczowej [7]. *Carrero J.J.* i wsp. wykazali związek między niskimi stężeniami IGF-1 w osoczu a gorszym stanem odżywienia u pacjentów dializowanych [15].

Hormony płciowe oraz wpływ płci na zaburzenia apetytu u chorych przewlekłą niewydolnością nerek

Badanie *Geary N.* i wsp. udowodniło, że różnice płci wpływają na regulację apetytu [24]. W grupie osób z przewlekłą niewydolnością nerek dializowanych, z podwyższonymi markerami zapalnymi, mężczyźni mają gorszą przeżywalność od kobiet. Wydaje się, że stan zapalny w różnym stopniu wpływa na apetyt u kobiet i u mężczyzn [58]. W badaniu *Lennie T.A.* niedożywienie spowodowane stanem zapalnym u szczurów płci męskiej było znacznie bardziej nasilone niż u samic [33]. W badaniu *Eckel L.A.* i wsp. sugerowano, że estradiol i progesteron zwiększają apetyt [20]. U niedożywionych hemodializowanych mężczyzn markery stanu zapalnego są znacznie wyższe niż u mężczyzn hemodializowanych z prawidłową masą ciała. Takie różnice nie występują wśród kobiet z przewlekłą niewydolnością nerek. Wykazano, że octan megestrolu ma pozytywny wpływ na poprawę apetytu i obniżenie stanu zapalnego u dializowanych kobiet i mężczyzn [19,52]. Octan megestrolu, pochodna progesteronu, indukuje apetyt poprzez stymulację NPY w podwzgórzu lub poprzez hamowanie cytokin prozapalnych. U szczurów płci męskiej po nefrektomii rozwijała się niedokrwistość i niedożywienie, podczas gdy u szczurów płci żeńskiej te objawy nie występowały. Wynika to najprawdopodobniej ze zmian w ekspresji receptorów dla hormonów płciowych w tkance nerkowej [34]. Żeńskie hormony płciowe zmniejszają niedożywienie spowodowane stanem zapalnym u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek [15]. Poziom testosteronu zmniejsza się z wiekiem i spada u osób przewlekle chorych. Niskie stężenia testosteronu korelują z podwyższonymi stężeniami krążącej leptyny. Zmiany te przyczyniają się do obniżenia masy ciała, niedożywienia i rozwoju anoreksji [44].

Podsumowanie

Przyczyna anoreksji u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek nie jest do końca poznana. Wpływ na zaburzenia apetytu mają wzrost stężenia toksyn mocznikowych, w tym molekuł o średniej masie cząsteczkowej (MMs), zaburzenia profilu aminokwasów w osoczu i płynie mózgowo-rdzeniowym, zmniejszenie syntezy peptydów takich jak NPY, AgRP, podwyższone stężenie cytokin prozapalnych (TNF-alfa, IL-1, IL-6), obniżone stężenie tlenu azotu (NO). W przewlekłej niewydolności nerek występuje także wiele innych zaburzeń predysponujących do zmniejszenia przyjmowania pokarmów. Zjawiskiem często występującym jest zespół wyniszczenia białkowo-energetycznego (PEW), który może być związany z ostrą lub przewlekłą niewydolnością nerek. Bardzo ważną rolę w patogenezie niedożywienia u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek mają zaburzenia hormonalne. Dochodzi do wzrostu stężenia leptyny, wynikiem czego jest zwiększona aktywacja układu współczulnego, hamowanie łaknienia i spadek masy ciała. Podwyższone wartości greliny u chorych z niewydolnością nerek nie mają działania oreksygenicznego u tych osób, najprawdopodobniej w wyniku centralnej i obwodowej oporności na działanie tego hor-

monu. Kumulacja cholecystokininy w niewydolności nerek prowadzi do zaburzeń ruchomości żołądka, jelit, opóźnionego opróżnienia żołądka i przedwczesnego uczucia sytości. Również insulinooporność i w konsekwencji hiperleptynemia prowadzi do nieprawidłowego przyjmowania pokarmów i wyniszczenia. Podwyższone poziomy hormonu wzrostu, oporność na hormon wzrostu i upośledzona aktywność czynnika IGF-1 mają związek z gorszym stanem odżywienia u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. Duże znaczenie w zaburzeniach apetytu mają hormony płciowe. W grupie osób ze schyłkową niewydolnością nerek i podwyższonymi markerami zapalnymi mężczyzn rokuje gorzej i mają niższą przeżywalność.

Piśmiennictwo

- Aguilera A., Codoceo R., Bajo M.: Eating behavior disorders in uremia: a question of balance in appetite regulation. *Semin. Dial.* 2004, 17, 44.
- Aguilera A., Sánchez-Tomero J.A., Selgas R.: Brain activation in uremic anorexia. *J. Renal Nutr.* 2007, 17, 57.
- Alvestrand A.: Carbohydrate and insulin metabolism in renal failure. *Kidney Int.* 1997, 52, 48.
- Anderstam B., Mamoun A., Sodersten P.: Middle-sized molecule fractions isolated from uremic ultrafiltrate and normal urine inhibit ingestive behaviour in the rat. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996, 7, 2453.
- Androgué H.J.: Glucose homeostasis and the kidney. *Kidney Int.* 1992, 42, 1266.
- Ayala E. R., Pecoits-Filho R., Heimbürger O.: Associations between plasma ghrelin levels and body composition in end-stage renal disease: a longitudinal study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004, 19, 421.
- Bebas N., Ozaltin F., Coşkun T. et al.: Relationship of leptin and insulin-like growth factor I to nutritional status in hemodialyzed children. *Pediatr. Nephrol.* 2003, 18, 1255.
- Bergström J.: Mechanisms of uremic suppression of appetite. *J. Renal. Nutr.* 1999, 9, 129.
- Bergström J., Wang T., Lindholm B.: Factors Contributing to Catabolism in End-Stage Renal Disease Patients. *Miner. Electrolyte Metab.* 1998, 24, 92.
- Bossola M., Muscaritoli M., Valenza V.: Anorexia and Serum Leptin Levels in Hemodialysis Patients. *Nephron. Clin. Pract.* 2004, 97, 76.
- Butler A.A., Marks D.L., Fan W.: Melanocortin-4 receptor is required for acute homeostatic responses to increase dietary fat. *Nat. Neurosci.* 2001, 4, 605.
- Caro J.F., Sinha M.K., Kalaczynski J.W. et al.: Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes* 1996, 45, 1455.
- Carone F.A., Peterson D.R.: Hydrolysis and transport of small peptides by the proximal tubule. *Am. J. Physiol.* 1980, 238, 151.
- Carrero J.J., Aguilera A., Stenvinkel P.: Appetite disorders in uremia. *J. Renal Nutr.* 2008, 18, 107.
- Carrero J.J., Qureshi A.R., Axelsson J. et al.: Comparison of nutritional and inflammatory markers in dialysis patients with reduced appetite. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007, 85, 695.
- Castaneda-Sceppa C., Sarnak M.J., Wang X. et al.: Role of adipose tissue in determining muscle mass in patients with chronic kidney disease. *J. Renal Nutr.* 2007, 17, 314.
- Chan C.C., Hung C.H., Yen C.S. et al.: The relationship of plasma ghrelin level to energy regulation, feeding and left ventricular function in non-diabetic hemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005, 20, 2175.
- Cheung W., Yu P.Y., Little B.M.: Role of leptin and melanocortin signaling in uremia-associated cachexia. *J. Clin. Invest.* 2005, 115, 1659.
- Costerb O., Bajo M.A., del Peso G. et al.: Treatment of anorexia and malnutrition in peritoneal dialysis patients with megestrol acetate. *Adv. Perit. Dial.* 2004, 20, 209.
- Eckel L.A.: Estradiol: a rhythmic, inhibitory, indirect control of meal size. *Physiol. Behav.* 2004, 82, 35.
- Farooqi I.S., Jelb S.A., Langmack G. et al.: Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N. Engl. J. Med.* 1999, 341, 879.
- Feldt-Rasmussen B., Lange M., Sulowicz W. et al.: Growth hormone treatment during hemodialysis in a randomized trial improves nutrition, quality of life, and cardiovascular risk. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007, 18, 2161.
- Fougue D., Kalantar-Zadeh K., Kopple J. et al.: A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008, 73, 391.
- Geary N.: Sex differences in disease anorexia. *Nutrition* 2001, 17, 499.
- Ikizler T.A., Hakim R.M.: Nutrition in end-stage renal disease: perspectives in clinical nephrology. *Kidney Int.* 1996, 50, 343.
- Inui A., Asakawa A., Bowers C.Y. et al.: Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of stomach as an endocrine organ. *Faseb. J.* 2004, 18, 439.
- Kalantar-Zadeh K., Block G., McAllister C. J. et al.: Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004, 80, 299.
- Kalantar-Zadeh K., Kopple J., Block G. et al.: A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2001, 38, 1251.
- Karbonits M., Goldstone A.P., Gueorguiev M. et al.: Ghrelin—a hormone with multiple functions. *Front. Neuroendocrinol.* 2004, 25, 27.
- Kautzky-Willer A., Pacini G., Barnas U. et al.: Intravenous calcitriol normalizes insulin sensitivity in uremic patients. *Kidney Int.* 1995, 47, 200.
- Kim D.J., Oh D.J., Kim B. et al.: The effect of continuous ambulatory peritoneal dialysis on change in serum leptin. *Perit. Dial. Int.* 1999, 19(Suppl 2), 172.
- Kotler D.P.: Cachexia. *Ann. Intern. Med.* 2000, 133, 622.
- Lennie T.A.: Sex differences in severity of inflammation-induced anorexia and weight loss. *Biol. Res. Nurs.* 2004, 5, 255.
- Lu H., Lei X., Klaassen C.: Gender differences in renal nuclear receptors and aryl hydrocarbon receptor in 5/6 nephrectomized rats. *Kidney Int.* 2006, 70, 1920.
- Mak R.H., Cheung W.: Adipokines and gut hormones in end-stage renal disease. *Perit. Dial. Int.* 2007, 27, 298.
- Mak R.H., Cheung W.: Energy homeostasis and cachexia in chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2006, 21, 1807.
- Mammoun A.H., Sodersten P., Anderstam B. et al.: Evidence of splanchnic-brain signalling inhibition on ingestive behavior by middle molecules. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999, 10, 309.
- Mantovani G., Maccio A., Mura L. et al.: Serum levels of leptin and proinflammatory cytokines in patients with advanced-stage cancer at different sites. *J. Mol. Med.* 2000, 78, 554.
- Marks D.L.: Role of central melanocortin system in cachexia. *Cancer* 2001, 61, 1432.
- Matarese G., Moschos S., Mantzoros C.S.: Leptin in immunology. *J. Immunol.* 2005, 174, 3137.
- Matson C.A., Wiater M.F., Kuijper J.L. et al.: Synergy between leptin and cholecystokinin (CCK) to control daily caloric intake. *Peptides* 1997, 18, 1275.
- Menon V., Wang X., Greene T. et al.: Factors associated with serum leptin in patients with chronic kidney disease. *Clin. Nephrol.* 2004, 61, 163.
- Meyer C., Robson D., Rackowsky N. et al.: Role of the kidney in human leptin metabolism. *Am. J. Physiol.* 1997, 273, 903.
- Morley J.E., Thomas D.R., Wilson M.M.: Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006, 83, 735.
- Mundinger T.O., Cummings D.E., Taborsky G. J.: Direct stimulation of ghrelin secretion by sympathetic nerves. *Endocrinology* 2006, 147, 2893.
- Nordfors L., Lönnqvist F., Heimbürger O. et al.: Low leptin gene expression and hyperleptinemia in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1998, 54, 1267.
- Norton P.: Affect of serum leptin on nutritional status in renal disease. *J. Am. Diet. Assoc.* 2002, 102, 1119.
- Owen W.F.Jr., Lew N.L., Liu Y. et al.: The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 1993, 329, 1001.
- Pecoits-Filho R., Lindholm B., Stenvinkel P.: The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome—the heart of the matter. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002, 17, (Suppl. 11), 28.
- Plata-Salamán C.R.: Cytokines and anorexia. A brief overview. *Semin. Oncol.* 1998, 25, 64.
- Pupim L. B., Ikizler A.: Assessment and monitoring of uremic malnutrition. *J. Renal Nutr.* 2004, 14, 6.
- Rammohan M., Kalantar-Zadeh K., Liang A. et al.: Megestrol acetate in a moderate dose for the treatment of malnutrition-inflammation complex in maintenance dialysis patients. *J. Renal Nutr.* 2005, 15, 345.
- Segal K.R., Landt M., Klein S.: Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes* 1996, 45, 988.
- Sharma K., Considine R.V.: The Ob protein (leptin) and the kidney. *Kidney Int.* 1998, 53, 1483.
- Stenvinkel P.: Leptin—a new hormone of definite interest for the nephrologists. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998, 13, 1099.
- 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., Lönnqvist F.: Serum leptin concentrations correlate to plasma insulin concentrations independent of body fat content in chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997, 12, 1321.
- Stenvinkel P., Wanner C., Metzger T. et al.: Inflammation and outcome in end-stage renal failure: does female gender constitute a survival advantage? *Kidney Int.* 2002, 62, 1791.
- Teta D., Maillard M., Tedjani A. et al.: The effect of pH-neutral peritoneal dialysis fluids on adipokine secretion from cultured adipocytes. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007, 22, 862.
- Yilmaz A., Kayardi M., Icgasioglu S. et al.: Relationship between serum leptin levels and body composition and markers of malnutrition in nondiabetic patients on peritoneal dialysis or hemodialysis. *J. Chin. Med. Assoc.* 2005, 68, 566.
- Yoshimoto A., Mori K., Sugawara A. et al.: Plasma ghrelin and desacyl ghrelin concentrations in renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002, 13, 2748.
- Young G.A., Woodrow G., Kendall S. et al.: Increased plasma leptin/fat ratio in patients with chronic renal failure: a cause of malnutrition? *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997, 12, 2318.
- Zoccali C., Tripepi G., Cambareri F. et al.: Adipose tissue cytokines, insulin sensitivity, inflammation and cardiovascular outcomes in end-stage renal disease patients. *J. Renal Nutr.* 2005, 15, 125.