

Revisión

Observaciones sobre la patogénesis de la anorexia asociada a cáncer y su regulación por el sistema nervioso central

K. Sánchez-Lara¹, R. Sosa-Sánchez¹, D. Green-Renner¹ y N. Méndez-Sánchez²

¹Centro Oncológico Integral. Hospital Médica Sur. México D. F. ²Dirección de Investigación Biomédica. Hospital Médica Sur. México D. F. México.

Resumen

Introducción: Se estima que dos terceras partes de los pacientes con cáncer sufren de anorexia o pérdida significativa de apetito, lo que conduce a la disminución acentuada de peso y desnutrición, con repercusiones significativas en la calidad de vida y morbimortalidad de los afectados. Aún se desconocen los mecanismos precisos que originan la pérdida de apetito; diversas hipótesis proponen que la patogénesis es multifactorial, destacándose las características biológicas del tumor, del huésped y las relacionadas al tratamiento. Existen nuevas teorías que señalan diversas substancias con efectos antimetabólicos en el sistema nervioso central y que parecen asociarse con resistencia a señales periféricas que informan al hipotálamo sobre el estado de consumo y gasto energético corporal. El objetivo de la revisión es describir conceptos actuales sobre la patogénesis de la anorexia asociada al cáncer, con particular interés en alteraciones del sistema nervioso central.

Conclusiones: Es necesario continuar investigando los mecanismos participantes a nivel neural involucrados en la regulación alimentaria, con la finalidad de implementar mejores medidas de alimentación y tratamiento de los pacientes oncológicos con pérdida de apetito, mejorar su estado nutricional, su calidad de vida y sobre todo, reducir la morbimortalidad asociada a desnutrición.

(Nutr Hosp. 2011;26:677-684)

DOI:10.3305/nh.2011.26.4.5129

Palabras clave: *Cáncer. Anorexia. Regulación de apetito. Sistema nervioso central.*

Abreviaturas

SNC: Sistema Nervioso Central.
VMH: Hipotálamo ventromedial.
HLA: Hipotálamo lateral.

Correspondencia: Karla Sánchez-Lara.
Fundación Clínica Médica Sur.
Puente de Piedra No. 150. Col. Toriello Guerra. Tlalpan.
14050 México D. F.
E-mail: ksanchez@medicasur.org.mx

Recibido: 22-III-2010.
1.ª Revisión: 23-VI-2010.
2.ª Revisión: 28-IX-2010.
3.ª Revisión: 8-XI-2010.
Aceptado: 28-XI-2010.

NEURAL PATHOPHYSIOLOGY OF CANCER ANOREXIA

Abstract

Introduction: Approximately two thirds of cancer patients at advanced stages of the disease suffer from anorexia. Defined as the loss of the desire to eat, anorexia lower the energy intake which further exacerbates a progressive deterioration of the patient nutritional status. Malnutrition has a large impact on morbidity and mortality affecting the quality of life. Cancer anorexia etiology is multifactorial including complex interactions among the tumor, host metabolism and antineoplastic treatment. New related theories include peripheral and brain mechanisms affecting hypothalamic pathways; inducing behavioral and metabolic failure of responses to energy balance. The aim of this review is to describe actual concepts involved in the pathogenesis of cancer anorexia with special interest in brain mechanisms.

Conclusions: Anorexia and reduced food intake are important issues in the management of cancer patients, more knowledge about pathogenic mechanism is needed to improve therapeutic options, prognosis and quality of life in cancer patients.

(Nutr Hosp. 2011;26:677-684)

DOI:10.3305/nh.2011.26.4.5129

Key words: *Cancer anorexia. Appetite regulation. Central nervous system.*

NPV: Núcleo paraventricular.
POMC/CART: Pro-opiomelanocortina/transcriptor regulado por cocaína y anfetamina.
NPY/AgRP: Neuropeptido Y/ Proteína relacionada al agouti.
TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa.
IL-6: interleucina 6.

Introducción

Las neoplasias malignas son responsables de 6,2 millones de muertes al año en el mundo¹, en México, es la tercera causa de muerte², con incidencia de 55,2 x 100.000 habitantes³. Uno de los primeros síntomas y de

los principales motivos por los que un individuo acude a consulta médica antes de tener el diagnóstico de cáncer, es la pérdida de peso aguda sin causa aparente. Además del gran impacto en los costos de salud^{4,5}, la pérdida de peso y desnutrición condicionan la calidad de vida del paciente y constituyen los principales factores pronósticos para respuesta al tratamiento⁶ y de supervivencia global⁷. La pérdida de peso en el paciente con cáncer es de origen multifactorial⁸; una de las principales causas es la disminución de la ingestión alimentaria debida a la anorexia⁹⁻¹¹. En esta revisión abordaremos los mecanismos involucrados en la patogénesis de la anorexia en cáncer, con particular interés en las alteraciones del Sistema Nervioso Central (SNC).

Regulación de hambre y apetito

Para comprender mejor el desarrollo de la anorexia asociada al cáncer, es importante describir los mecanismos fisiológicos que regulan el hambre. El SNC se encarga de mantener el equilibrio energético del organismo mediante la regulación de la ingestión alimentaria y el gasto energético. El hambre es un factor primordial para regular la ingestión de alimentos que contienen grasas, proteínas e hidratos de carbono y determinar la sensación de saciedad, así como el tiempo para requerir nueva ingestión de alimentos. El término hambre se define como la sensación fisiológica subjetiva que acompaña la necesidad de ingerir alimentos que se presenta cuando han transcurrido varias horas después de la última toma de alimento. Durante este período puede haber sensaciones de vacío en el estómago, contracciones gástricas, cefaleas y

hasta sensación de náusea si el período es sumamente prolongado^{12,13}.

Centro de hambre y saciedad

La ingestión de alimentos está regulada principalmente por el hipotálamo¹⁴. Los primeros estudios experimentales mostraron que la lesión bilateral del hipotálamo ventromedial (VMH) producía marcada hiperfagia y obesidad en ratas, mientras que lesiones bilaterales en el hipotálamo lateral (HLA) causaban anorexia y muerte¹⁵. Estas observaciones dieron lugar a plantear la existencia de un centro hipotalámico responsable de la saciedad, localizado en el VMH y uno de hambre localizado en el HLA. La ingestión de alimentos parece inhibirse por una señal de saciedad generada en proporción a la cantidad de alimento ingerida¹⁶. Actualmente se han descrito varios núcleos hipotalámicos que participan en la regulación alimentaria, como el núcleo arcuato, donde coexisten circuitos neuronales con efectos opuestos sobre el apetito que envían sus proyecciones hacia el Núcleo paraventricular (NPV) y otros núcleos hipotalámicos, en respuesta a señales periféricas y sensoriales capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, producidas por el sistema gastrointestinal y tejido adiposo [leptina, ghrelina, galanina, colecistoquinina (CCK), neuropéptido YY (PYY) y péptido similar al glucagon (GLP-1)]¹⁷⁻²¹, que en general señalizan la falta o el consumo de nutrimentos, produciendo así modificaciones en la conducta alimentaria (tabla I)²².

En condiciones normales, cuando existe un déficit de energía se inhiben las neuronas anorexigénicas POMC/CART (Pro-opiomelanocortina/transcriptor regulado por cocaína y anfetamina), y se activan las neu-

Tabla I
Hormonas y péptidos que disminuyen o aumentan la ingesta de alimentos y los niveles séricos reportados en pacientes oncológicos

Hormona/Péptido	Ingesta	En cáncer	Síntesis
Gastrina	Disminuye	↑ ¹¹⁹	Estómago
Ghrelina	Aumenta	NI o ↑ ¹²⁰	Estómago, intestino y cerebro
GLP-1	Disminuye	↑ ¹²¹	Estómago, intestino y cerebro
Colecistoquinina	Disminuye	NI o ↓ ^{122,123}	Intestino delgado
Péptido YY	Disminuye	↑ ¹²⁴	Estómago
Insulina	Disminuye	↑ ¹²⁵	Páncreas
Leptina	Disminuye	NI o ↓ ^{126,127}	Tejido adiposo y estómago
AGRP	Aumenta	↓ ¹²⁷	Cerebro
POMC	Disminuye	↑ ¹²⁷	Cerebro
CART	Disminuye	↑ ¹²⁷	Cerebro
NPY	Aumenta	↓ ¹²⁸	Cerebro
α-MSH	Disminuye	↑ ¹²⁹	Cerebro
CRF	Disminuye	↑ ¹³⁰	Cerebro
Serotonina	Disminuye	↑ ¹³¹	Cerebro
Opioides	Aumenta	—	Cerebro
Citoquinas	Disminuye	↑ ¹³²	Estómago e intestino, tumor
Corticosteroides	Aumenta	—	Intestino delgado, exógenos

NI = niveles normales.

ronas orexigénicas NPY/AgRP (Neuropéptido Y/Proteína relacionada al agouti), dando como resultado un incremento en la ingestión de alimentos²³. La mayor parte de las células productoras de NPY/AgRP o POMC/CART expresan receptores de leptina²⁴. La leptina es una hormona ampliamente estudiada que se sintetiza a partir del tejido adiposo, disminuye la ingestión de alimentos y aumenta el gasto energético²⁵ mediante la modulación de señales neuroendocrinas aferentes vagales originadas en el estómago y la interacción con gran cantidad de neuronas que participan en la regulación hipotalámica de la conducta alimentaria^{26,27}. Además, la leptina estimula la actividad de varios neuropéptidos anorexígenos como la hormona estimuladora del melanocito (α -MSH), péptido similar al glucagon (GLP-1), POMC, CART e inhibe la señal de alimentación del grupo de péptidos orexígenos a través de NPY, hormona concentradora de melanina (MCH) y opioides endógenos. Por lo tanto, la leptina transmite información del estado nutricional del organismo directamente desde los depósitos energéticos hacia los centros reguladores en el encéfalo²⁸. Además, la leptina es un potente inhibidor de ghrelina, péptido con funciones reguladoras en el cerebro y tejidos periféricos que promueve el consumo de alimentos, la ganancia de peso y de tejido adiposo^{29,30}.

Otras áreas del SNC involucradas en la regulación alimentaria

En el proceso de ingestión de alimentos, el cerebro integra información sensorial, preferencial, emotiva, afectiva y de memoria; para ello utiliza diversas áreas neurales como son las áreas límbicas, relacionadas a la regulación del comportamiento alimentario; el tallo cerebral, el núcleo del tracto solitario y el área postrema adyacente que reciben fibras de receptores gustativos de la boca y garganta, así como la información aferente del estómago, intestino, páncreas e hígado. Estas áreas emiten y reciben proyecciones neuronales del hipotálamo, la amígdala y otras porciones del sistema límbico, así como del tálamo y la corteza gustativa, integrando de esta manera la información emocional y cognitiva que participa en el control de la ingestión^{31,32}.

Otras áreas implicadas en los procesos de regulación alimentaria son las de memoria y aprendizaje, dentro de estas las áreas se encuentran la corteza orbital prefrontal (COP)³³ ubicada en el cíngulo anterior del área subgenual; se ha descrito que la COP participa en la modulación del comportamiento, más específicamente en la respuesta cognitiva de defensa por miedo y de comportamientos dirigidos a recompensas. Se ha observado un aumento del flujo cerebral en esta zona cuando se induce tristeza, pensamiento obsesivo y ansiedad en individuos sanos^{34,35}. Se ha postulado que la región subgenual derecha facilita la respuesta visceral al estrés y la región izquierda modula esta respuesta. De las áreas dorsomedial y dorsoanterolateral de la COP se ha postulado que modulan la expresión emocional, disminuyendo la

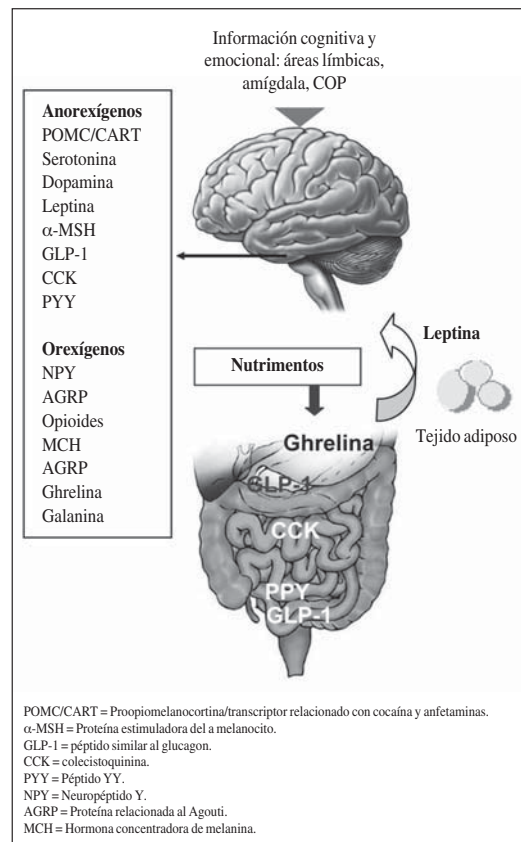


Fig. 1.—Regulación de hambre saciedad a través de fibras aferentes vagales y secreción de hormonas de tejido adiposo y gastrointestinales. En el hipotálamo interactúan el grupo de sustancias anorexígenas y orexígenas. Además del hipotálamo, otros centros neurales afectan este sistema a través de mecanismos cognitivos y sensitivos.

ansiedad y la frecuencia cardiaca. El núcleo estriado, en especial el núcleo accumbens, participa en mecanismos de recompensa relacionados al consumo de tóxicos y tiene un papel importante en la regulación del humor. La amígdala condiciona en forma fundamental la respuesta a estímulos de temor y a los agradables, es decir, elabora la memoria emocional³⁶ (fig. 1).

Anorexia asociada a cáncer

La Anorexia o pérdida del apetito, es el síntoma más frecuente de los pacientes oncológicos³⁷⁻³⁹, está presente en 15% a 25% de los sujetos con cáncer y es casi universal en pacientes con enfermedad metastásica, presentándose en más de 80% de los casos^{40,41}. DeWys y cols.⁴² han descrito que aproximadamente 50% de los individuos al tiempo del diagnóstico tienen anomalías en su conducta alimentaria. Una de las principales consecuencias de la anorexia es la pérdida sustancial de peso, desencadenando desnutrición e inanición progresiva⁴³.

Desafortunadamente, la pérdida acentuada de peso tiene importante impacto en la calidad de vida del paciente⁴⁴, en disminución de la respuesta a tratamiento de quimioterapia, radioterapia y cirugía^{15,45-50}; así mismo contribuye al desarrollo de mayores efectos tóxicos del tratamiento⁵¹⁻⁵², y en la morbimortalidad, siendo en más del 20% de los pacientes oncológicos, la mayor causa de muerte^{5,53}.

Patogénesis de la anorexia secundaria a cáncer

La patogénesis es multifactorial, las características del tumor (sitio, estadio, agresividad, etc.), el tipo de tratamiento antineoplásico, algunas alteraciones como depresión y una amplia gama de síntomas (malabsorción, disfagia, mucositis, xerostomía, obstrucciones mecánicas, disgeusia, náusea/vómito, aversión a la comida, saciedad precoz, ayunos prolongados, etc.) impactan disminuyendo el consumo energético de los pacientes⁵⁴⁻⁵⁸ y ocasionalmente son estímulos negativos para la alimentación, como ejemplo los desencadenados por náusea y dolor. Sin embargo, hay períodos donde no están presentes algunos de estos factores en la génesis de la anorexia, lo que permite especular sobre su desarrollo, buscando nuevas teorías, que toman en cuenta la participación de sustancias que se asocian a la resistencia a señales periféricas del estado de consumo y gasto energético⁵⁹⁻⁶⁴ como son las citoquinas: interleucinas 1 y 6 (IL-1, IL-6)⁶⁵⁻⁶⁶, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)⁶⁷⁻⁷⁰, hormonas como la leptina y ghrelina y neurotransmisores como la serotonina y dopamina⁷¹. Dichas sustancias fomentan la anorexia secundaria a cáncer mediante la hiperactivación de neuronas anorexigénicas (POMC/CART) y supresión de las orexigénicas (NPY/AgRP)⁷¹. En estudios de anorexia en modelos murinos, se ha observado una disminución en las concentraciones de NPY, reversible con la resección tumoral (tabla II)⁷²⁻⁷⁵. En estudios clínicos, la medición de NPY durante la pérdida de peso ha sido muy difícil de evaluar, en un estudio realizado por Jatoi y cols.⁷⁶ se reportó una disminución en los niveles plasmáticos de NPY en pacientes con anorexia secundaria a cáncer, comparado con controles.

Citoquinas

Las citoquinas proinflamatorias han sido ampliamente asociadas a la respuesta protéica de fase aguda, catabolismo muscular, anorexia y caquexia en pacientes oncológicos^{77,78} dichas sustancias tienen la propiedad de señalizar al SNC por medio de diversos mecanismos; en el caso del TNF- α , IL-1 e IL-6, son transportadas a través de la barrera hematoencefálica por sistemas de transporte saturable; también se ha descrito que pueden llegar al cerebro a través de regiones ventriculares como el área postrema, donde la barrera hematoencefálica está ausente⁷⁹.

En modelos murinos con anorexia, se ha observado incrementada la expresión del mRNA de IL-1 hipotál-

Tabla II
Causas de anorexia en pacientes oncológicos

Características del tumor

- Localización
- Obstrucción
- Dolor
- Incremento de producción de citoquinas

Síntomas

- Mucositis
- Disgeusia
- Disfagia
- Náusea/vómito
- Saciedad precoz
- Malabsorción

Otras causas

- Tipo de tratamiento antineoplásico
- Depresión
- Integración de información cognitiva y emocional
- Desregulación de hormonas y neurotransmisores (ghrelina, leptina, serotonina, dopamina, CCK, etc.)
- Hiperactivación de POMC/CART
- Supresión de NPY/AgRP

mico, correlacionando inversamente con el consumo energético. La inyección intraperitoneal de receptores recombinantes de TNF- α incrementa la anorexia, Estudios in vitro han mostrado que el TNF- α y la IL-1 inhiben la oxidación de ácidos grasos, si estos efectos son similares in vivo, dichas citoquinas podrían actuar en las neuronas hipotálamicas de la oxidación a síntesis de ácidos grasos, incrementando las concentraciones hipotálamicas de malonyl-CoA y suprimiendo el consumo calórico⁸⁰. Algunos medicamentos oncológicos como el tamoxifeno se han asociado al incremento de malonyl-CoA en el hipotálamo, específicamente en el NVM⁸¹.

Hormonas

En presencia del síndrome anorexia caquexia, se ha observado que los niveles de leptina se encuentran disminuidos y los niveles de ghrelina se han reportado normales o elevados, sin embargo, el consumo energético de los pacientes oncológicos no se incrementa, como se esperaría ante el catabolismo⁸², lo que podría estar relacionado con la resistencia hipotálamica a estas hormonas. Al respecto, se ha observado que la administración de ghrelina en pacientes con caquexia mejora el consumo energético, reduce la actividad simpática e incrementa la masa magra⁸³.

Neurotransmisores

Durante estados catabólicos, se ha observado el incremento hipotálamico de IL-1 en conjunto con los niveles de serotonina, los cuales interactúan con el núcleo arcuato para influir en la actividad del sistema

de melanocortina, manteniendo la inhibición de la activación neuronal NPY/AgRP y la supresión de la inhibición de las neuronas POMC/CART⁸⁰. Asimismo, la inyección intrahipotalámica de antagonistas de serotonina mejora el consumo energético en modelos murinos con anorexia por cáncer⁸⁴. Por otro lado, en estudios clínicos se ha observado un incremento en los niveles plasmáticos y de fluido cerebroespinal del precursor de serotonina, el triptófano, en un estudio como estrategia terapéutica se redujo el aporte dietético de triptófano en pacientes oncológicos y se observó una mejoría en el consumo calórico y el estado nutricional de los sujetos⁸⁵. Dichos hallazgos confirman la participación de la serotonina en la génesis de anorexia.

Rol del sistema nervioso

El creciente entendimiento de la modulación del SNC sobre el comportamiento alimentario sugiere que la anorexia en cáncer se asocia a trastornos de la señalización por segundos mensajeros neuronales y a otros mecanismos hipotalámicos receptores de señales periféricas que hemos mencionado, además, las nuevas teorías incluyen trastornos de factores participantes en mecanismos reguladores de la ingestión de alimentos, como la integración de funciones neurofisiológicas, emotivas y conductuales. Se ha demostrado que el estrés, las emociones y algunos estados de ánimo afectan el comportamiento alimentario, interviniendo en los procesos y velocidad de ingestión, masticación, la motivación para comer, la cantidad de comida ingerida, metabolismo y digestión^{86,87}. La preferencia condicionada a ciertos sabores, favorece el aumento en las porciones ingeridas de alimentos⁸⁸, en cambio las disminuyen las aversiones condicionadas provenientes de la asociación de estímulos orosensoriales y postingestivos negativos⁸⁹ como ocurre con la náusea y efectos secundarios de quimioterapia⁹⁰.

Se ha descrito que el sistema nervioso autónomo participa también en la patogénesis del SAC, informando sobre los cambios periféricos y mediando las respuestas metabólicas en otros órganos como el tejido adiposo pardo. En un modelo murino con caquexia tumoral se observó la activación de la termogénesis a través del SNA⁹¹. Por otro lado, se ha descrito que muchas señales periféricas en el control del apetito, viajan vía vagal; Bernstein⁹² demostró la prevención de anorexia en modelos murinos con tumores que se les practicó una vagotomía. Los mecanismos de la activación vagal durante el crecimiento tumoral no han sido del todo elucidados, pero las propuestas concuerdan con la participación de las citoquinas⁹³.

Perspectivas del diagnóstico de mecanismos neurales asociados a anorexia

Los procedimientos de neuroimagen cuentan con técnicas que permiten explorar la fisiología del SNC y analizar las variaciones de la actividad funcional neuronal en

procesos mentales específicos del ser humano. Dependiendo de la sensibilidad de las técnicas de neuroimagen para detectar la actividad neuronal, pueden considerarse como métodos principales aquellos que registran actividad electromagnética como la electroencefalografía, los métodos hemodinámicos, que captan cambios en el flujo sanguíneo local del metabolismo cerebral, entre ellos, la resonancia magnética funcional (RMf)^{94,95} y la tomografía por emisión de positrones⁹⁶; este último visualiza imágenes de los sistemas de neurotransmisión marcando los neuropéptidos transmisores de señales con isótopos específicos emisores de positrones, obteniendo de ese modo información de la actividad cerebral⁹⁷.

Los estudios estructurales y funcionales de neuroimagen han permitido analizar las respuestas cerebrales a varios tipos de estímulos, como la comida⁹⁸ dichos estudios se han utilizado en patologías como anorexia nerviosa (AN)⁹⁹⁻¹⁰⁶, no así en la anorexia por cáncer que empieza a investigarse. Los estudios realizados en AN muestran que la pérdida de apetito se asocia con cambios en la estructura cerebral y alteraciones en su metabolismo; sin embargo, la etiología de los cambios continúa siendo desconocida y motiva a investigar qué mecanismos contribuyen al desarrollo de la anorexia y si son el resultado de la propia pérdida de peso y desnutrición³².

Tratamiento

Se han empleado diversos medicamentos tratando de incrementar el apetito y disminuir la pérdida de peso en pacientes oncológicos como son los corticoesteroides (prednisolona, dexametasona) y los agentes progestacionales como el Megestrol y acetato de medroxyprogesterona; éstos últimos son los más utilizados, su eficacia se ha demostrado en más de 15 ensayos clínicos aleatorizados¹⁰⁷, sin embargo, los mecanismos de acción de los agentes progestacionales no han sido bien establecidos, se ha propuesto que actúan mediando la producción de citoquinas, con efecto en la regulación hipotalámica del centro de apetito¹⁰⁸.

Como parte del tratamiento de la anorexia en cáncer, se ha empleado la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados, en especial el ácido eicosapentaenoico (EPA), que propicia la supresión de Interleucina 6 y TNF- α ¹⁰⁹. En una revisión sistemática del uso de EPA en pacientes oncológicos¹¹⁰ que incluyeron 3 ensayos clínicos utilizando 2-4 g/día de EPAs y la valoración del apetito con escalas análogas, no se encontraron diferencias significativas en dos estudios y en otro estudio se reportó mejoría significativa del apetito con EPAs y acetato de megestrol¹¹¹.

Existen nuevas líneas de investigación en el tratamiento de anorexia secundaria a cáncer, al respecto, se ha propuesto el uso de ghrelina¹¹², dado que dicho péptido actúa estimulando de los centros hipotalámicos de hambre¹¹³⁻¹¹⁵, en la coordinación de la homeostasis energética¹¹⁶ y en la inhibición de citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF- α , vía vagal¹¹⁷⁻¹¹⁸.

Conclusiones

La regulación del hambre y saciedad por el hipotálamo y otras áreas del SNC requieren concentrar aún más estudios sobre las propiedades y mecanismos que influyen en la pérdida de apetito y de las preferencias de consumo de ciertos nutrimentos en el paciente con cáncer, cuyo principal síntoma es la anorexia. Los resultados mejorarán la comprensión de los mecanismos neurales involucrados en la regulación alimentaria para así poder implementar medidas en la alimentación y tratamiento farmacológico de los pacientes oncológicos con anorexia y contribuir a la disminución de la frecuencia pérdida de peso y desnutrición.

Referencias

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *International Journal of Cancer* 2001; 94: 153-6.
2. Informática. INDEGe. Estadísticas de Mortalidad. 2008.
3. Epidemiología SdSDGd. Compendio de cáncer 2003. Mortalidad. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas.
4. Bossola M, Pacelli F, Tortorelli A, Doglietto GB. Cancer cachexia: it's time for more clinical trials. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 276-85.
5. Robinson G, Goldstein M, Levine GM. Impact of nutritional status on DRG length of stay. *JPEN* 1987; 11: 49-51.
6. Van Bokhorst-De van der Schuer, Van Leeuwen PA, Kuik DJ, Klop WM, Sauerwein HP, Snow GB, Quak JJ. The impact of nutritional status on the prognoses of patients with advanced head and neck cancer. *Cancer* 1999; 86: 519-27.
7. Ferriols Lisart F, Tordera Baviera M. Wasting syndrome in cancer patients: pathophysiology, clinical manifestations and drug therapy]. *Farm Hosp* 2003; 27: 308-16.
8. Sosa-Sánchez R, Sánchez-Lara K, Motola-Kuba D, Green-Renner D. The cachexia-anorexia syndrome among oncological patients. *Gac Med Mex* 2008; 144: 435-40.
9. Jatoi A Jr, Loprinzi CL. Current management of cancer-associated anorexia and weight loss. *Oncology* 2001; 15: 497-502.
10. Davis MP, Dickerson D. Cachexia and anorexia: cancer's covert killer. *Support Care Cancer* 2000; 8: 180-7.
11. Strasser F, Bruera ED. Update on anorexia and cachexia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002; 16: 589-617.
12. Ramos N. Hambre, saciedad y apetito. Su repercusión en el estado de nutrición de los individuos. *Nut Clin* 2002; 5: 296-308.
13. Levin BE, Routh VH. Role of the brain in energy balance and obesity. *Am J Physiol* 1996; 271 (3 Pt 2): R491-500.
14. Kalra SP. Appetite and body weight regulation: is it all in the brain? *Neuron* 1997; 19: 227-30.
15. Blackburn GL, Bistrian BR, Maini BS, Schlamm HT, Smith MF. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *JPEN* 1977; 1: 11-22.
16. Kalra SP, Dube MG, Pu S, Xu B, Horvath TL, Kalra PS. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev* 1999; 20: 68-100.
17. Kaiyala KJ, Woods SC, Schwartz MW. New model for the regulation of energy balance and adiposity by the central nervous system. *Am J Clin Nutr* 1995; 62 (5 Suppl.): 1123S-34S.
18. Moschos SJ MC. The emerging clinical significance of leptin in humans with absolute or relative leptin deficiency. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2005; 12: 332-7.
19. Laviano A, Sanchez-Lara K, Preziosa I, Cascino A, Rossi-Fanelli F. Chronic Renal Failure, Cachexia, and Ghrelin. *Int J Pept* 2010; 2010, Article ID 648045.
20. Hisadome K, Reimann F, Gribble FM, Trapp S. Leptin directly depolarises preproglucagon neurons in the nucleus tractus solitarius. *Diabetes* 2010; 59: 1890-8.
21. Arbeiter AK, Buscher R, Petersenn S, Hauffa BP, Mann K, Hoyer PF. Ghrelin and other appetite-regulating hormones in pediatric patients with chronic renal failure during dialysis and following kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 643-6.
22. Solomon A. Participación del sistema nervioso y del tracto gastrointestinal en la homeostasis energética. *Rev Med Univ Navarra* 2006; 50: 27-37.
23. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661-71.
24. Méndez-Sánchez N, Chavez-Tapia NC, Uribe-Esquivel M. [Ghrelin and the gastro-hypothalamic axis]. *Gac Med Mex* 2006; 142: 49-58.
25. Milke García M del P. Ghrelin: beyond hunger regulation. *Rev Gastroenterol Mex* 2005; 70: 465-74.
26. Wang YH, Tache Y, Sheibel AB, Wei JY. Two types of leptin-responsive gastric vagal afferent terminals: an in vitro single-unit study in rats. *Am J Physiol* 1997; 273: 833-7.
27. Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DG. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest* 1996; 98: 1101-6.
28. Méndez-Sánchez N, Chavez-Tapia N, Uribe M. Effects of Leptin on Biliary Lipids: Potential Consequences for Gallstone Formation and Therapy in Obesity. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metab Disord Curr Drug Targets Immune Endocr Metab* 2005; 5: 203-8.
29. Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, Oikawa S. Effects of insulin, leptin and glucagon on ghrelin secretion from isolated perfused rat stomach. *Regulatory Peptides* 2004; 119: 77-81.
30. Huang L, Li C. Leptin: a multifunctional hormone. *Cell Research* 2000; 10: 81-92.
31. Doyle P, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Local cerebral glucose utilization in brains of lean and genetically obese (fa/fa) rats. *Am J Physiol* 1993; 264: E29-36.
32. Tataranni PA, Gautier JF, Chen K, Uecker A, Bandy D, Salbe AD et al. Neuroanatomical correlates of hunger and satiation in humans using positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 4569-74.
33. Moldawer LL, Copeland EM. Proinflammatory cytokines, nutritional support and the cachexia syndrome: interactions and therapeutic options. *Cancer* 1997; 79: 1828-39.
34. Damasio AR, Tranel D, Damasio H. Individuals with sociopathic behavior caused by frontal damage fail to respond automatically to social stimuli. *Behav Brain Res* 1990; 41: 81-94.
35. Dinan T. Psychoneuroendocrinology of mood disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2001; 14: 51-5.
36. Killgore WD, Yurgelun-Todd DA. Developmental changes in the functional brain responses of adolescents to images of high and low-calorie foods. *Dev Psychobiol* 2005; 47: 377-97.
37. Donnelly JK, Kelly HA. Approaching the NHMRC goal for second-dose measles-mumps-rubella vaccine uptake. *Med J Aust* 1995; 162: 613.
38. Inui A. [Recent development in research and management of cancer anorexia-cachexia syndrome] Abstract. *Gan to kagaku ryoho* 2005; 32: 743-9.
39. Neary NM, Small CJ, Wren AM et al. Ghrelin increases energy intake in cancer patients with impaired appetite: acute, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2832-6.
40. Von Roenn JH, Knopf K. Anorexia/cachexia in patients with HIV: lessons for the oncologist. *Oncology* 1996; 10: 1049-56.
41. Bruera E. ABC of palliative care. Anorexia, cachexia, and nutrition. *BMJ* 1997; 315: 1219-22.
42. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980; 69: 491-7.
43. Langstein HN, Norton JA. Mechanisms of cancer cachexia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991; 5: 103-23.
44. Ottery FD. Supportive nutrition to prevent cachexia and improve quality of life. *Semin Oncol* 1995; 22: 98-111.

45. Haslett PA. Anticytokine approaches to the treatment of anorexia and cachexia. *Seminars in Oncology* 1998; 25: 53-7.
46. Baracos VE. Regulation of skeletal-muscle-protein turnover in cancer-associated cachexia. *Nutrition* 2000; 16: 1015-8.
47. Flier JS, Maratos-Flier E. Obesity and the hypothalamus: novel peptides for new pathways. *Cell* 1998; 92: 437-40.
48. Glare P, Sinclair C, Downing M, Stone P, Maltoni M, Vigano A. Predicting survival in patients with advanced disease. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1146-56.
49. Correia MIA DLW. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr* 2003; 22: 235-9.
50. Cardona D. Tratamiento farmacológico de la anorexia-caquexia cancerosa. *Nutr Hosp* 2006; 21: 17-36.
51. Arrieta O, Michel Ortega RM, Villanueva-Rodríguez G, Serna-Thomé MG, Flores-Estrada D, Diaz-Romero C, et al. Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: a prospective study. *BMC Cancer* 2010; 10: 50.
52. Slaviero KA, Read JA, Clarke SJ, Rivory LP. Baseline nutritional assessment in advanced cancer patients receiving palliative chemotherapy. *Nutr Cancer* 2003; 46: 148-57.
53. Bossola M, Pacelli F, Doglietto GB. Novel treatments for cancer cachexia. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16: 1241-53.
54. Sánchez-Lara K, Sosa-Sánchez R, Green-Renner D, Rodríguez C, Laviano A, Motola-Kuba D et al. Influence of taste disorders on dietary behaviors in cancer patients under chemotherapy. *Nutr J* 2010; 24 (9): 15.
55. Trant AS, Serin J Douglas HO. Is taste related to anorexia in cancer patients? *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 45-58.
56. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2006; 25: 245-59.
57. Palombine J. Cancer-related weight loss. *Clin J Oncol Nurs* 2006; 10: 831-2.
58. Palesty JA, Dudrick SJ. What we have learned about cachexia in gastrointestinal cancer. *Dig Dis* 2003; 21: 198-213.
59. Laviano A RM, Freda F. Neurochemical mechanisms for cancer anorexia. *Nutrition* 2002; 8: 100-5.
60. Morley JE, Thomas DR, Wilson MM. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 735-43.
61. Kristensen P, Judge ME, Thim L, Ribel U, Christjansen KN, Wulff BS et al. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by Leptin. *Nature* 1998; 393: 72-6.
62. Laviano A, Meguid M, Yang Z, Cangiano C, Rossi-Fanelli F. Effects of intra-VMN mianserin and IL-1 on meal number in anorectic tumor-bearing rats. *J Invest Med* 2000; 48: 40-8.
63. Murry DJ, Riva L, Poplack DG. Impact of nutrition on pharmacokinetics of anti-neoplastic agents. *Int J Cancer Suppl* 1998; 11: 48-51. 1998; 11: 48-51.
64. Zandio M FM, Cuesta MJ. Neurobiología de la depresión. *Anales Sis San Navarra* 2002; 25: 43-62.
65. Fekete C, Sarkar S, Rand WM, Harney JW, Emerson CH, Bianco AC et al. Agouti-related protein (AGRP) has a central inhibitory action on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis; comparisons between the effect of AGRP and neuropeptide Y on energy homeostasis and the HPT axis. *Endocrinology* 2002; 143: 3846-53.
66. Inui A. Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome: are neuropeptides the key? *Cancer Res* 1999; 59: 4493-501.
67. Mantovani G, Macciò A, Mura L, Massa E, Mudu MC, Mulas C et al. Serum levels of leptin and proinflammatory cytokines in patients with advanced-stage cancer at different sites. *J Mol Med* 2000; 78: 554-61.
68. Argiles JM, Busquets S, López-Soriano FJ, Figueras M. Pathophysiology of neoplastic cachexia. *Nutr Hosp* 2006; 21: 4-9.
69. Perboni S, Inui A. Anorexia in cancer: role of feeding-regulatory peptides. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2006; 361: 1281-9.
70. Janik JE, Curti BD, Considine RV, Rager HC, Powers GC, Alvord WG et al. Interleukin 1 alpha increases serum leptin concentrations in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3084-6.
71. Kurzrock R. The role of cytokines in cancer-related fatigue. *Cancer* 2001; 92: 1684-8.
72. Meguid MM, Ramos EJ, Laviano A, Varma M, Sato T, Chen C et al. Tumor anorexia: effects on neuropeptide Y and monoamines in paraventricular nucleus. *Peptides* 2004; 25: 261-6.
73. Makarenko IG, Meguid MM, Gatto L, Chen C, Ugrumov MV. Decreased NPY innervation of the hypothalamic nuclei in rats with cancer anorexia. *Brain Res* 2003; 961: 100-8.
74. Makarenko IG, Meguid MM, Gatto L, Chen C, Ramos EJ, Goncalves CG, Ugrumov MV. Normalization of hypothalamic serotonin (5-HT 1B) receptor and NPY in cancer anorexia after tumor resection: an immunocytochemical study. *Neurosci Lett* 2005; 383: 322-7.
75. Ramos EJ, Suzuki S, Meguid MM, Laviano A, Sato T, Chen C et al. Changes in hypothalamic neuropeptide Y and monoaminergic system in tumor-bearing rats: pre and post-tumor resection and at death. *Surgery* 2004; 136: 270-6.
76. Jatoi A, Loprinzi CL, Sloan JA, Klee GG, Windschitl HE. Neuropeptide Y, leptin and cholecystokinin 8 in patients with advanced cancer and anorexia: a North Central Cancer Treatment Group exploratory investigation. *Cancer* 2001; 92: 629-33.
77. Ballmer PE, McNurlan MA, Southern BG, Grant I, Garlick PJ. Effects of human recombinant interleukin-1 beta on protein synthesis in rat tissues compared with a classical acute-phase reaction induced by turpentine. Rapid response of muscle to interleukin-1 beta. *Bioch J* 1991; 279: 683-8.
78. Laviano A, Zhong-Jin Yang, Gleason JR, Cangiano C, Rossi Fanelli F. Cracking the riddle of cancer anorexia. *Nutrition* 1996; 12: 707-10.
79. Watkins LR, Goehler LE, Relton JK, Tartaglia N, Silbert L, Martin D et al. Blockade of interleukin-1 induced hyperthermia by subdiaphragmatic vagotomy: evidence for vagal mediation of immune-brain communication. *Neurosci Lett* 1995; 183: 27-31.
80. Laviano A, Inui A, Marks DL, Meguid MM, Pichard C, Rossi Fanelli F et al. Neural control of the anorexia-cachexia syndrome. *Am J Physiol* 2008; 295: E1000-8.
81. López MLC, Tovar S, Kimber W, Gallego R, Virtue S, Blount M, Vázquez MJ, Finer N, Powles TJ et al. Tamoxifen-induced anorexia is associated with fatty acid synthase inhibition in the ventromedial nucleus of the hypothalamus and accumulation of malonyl-CoA. *Diabetes* 2006; 55: 1327-36.
82. Nagaya N, Ithoh T, Murakami S et al. Treatment of cachexia with ghrelin in patients with COPD. *Chest* 2005; 128: 1187-93.
83. Nagaya N, Moriya J, Yasumura Y, Uematsu M, Ono F, Shimizu W et al. Effects of ghrelin administration on left ventricular function, exercise capacity and muscle wasting in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2004; 110: 3674-9.
84. Laviano A, Muscaritoli M, Cascino A, Preziosa I, Inui A, Mantovani G, et al. Branched-chain amino acids: the best compromise to achieve anabolism? *Current Opinion Clin Nutr Met Care* 2005; 8: 408-14.
85. Cangiano C, Cascino A, Ceci F, Laviano A, Mulieri M, Muscaritoli M et al. Plasma and CSF tryptophan in cancer anorexia. *J Neural Transmission* 1990; 81: 225-33.
86. Macht M. How emotions affect eating: A five-way model. *Appetite* 2008; 50: 1-11.
87. Kaye WH BU, Wagner A, Frank GK. Brain imaging studies: New insights into puzzling symptoms in anorexia nervosa. *Appetite* 2007; 49: 272-341.
88. Mark GP, Smith SE, Rada PV, Hoebel BG. An appetitively conditioned taste elicits a preferential increase in mesolimbic dopamine release. *Pharmacology, biochemistry, and Behavior* 1994; 48: 651-60.
89. Davis JD, Smith GP, Miesner J. Postpyloric stimuli are necessary for the normal control of meal size in real feeding and sham feeding rats. *Am J Physiol* 1993; 265: R888-95.
90. Edelman MJ, Gandara DR, Meyers FJ, Ishii R, O'Mahony M, Uhrich M et al. Serotonergic blockade in the treatment of the cancer anorexia-cachexia syndrome. *Cancer* 1999; 86: 684-8.
91. Brooks SL, Neville AM, Rothwell NJ, Stock MJ, Wilson S. Sympathetic activation of brown-adipose tissue thermogenesis in cachexia. *Bioscience Reports* 1981; 1: 509-17.

92. Bernstein IL. Neural mediation of food aversions and anorexia induced by tumor necrosis factor and tumor. *Neurosci Biohev Res* 1996; 177-81.
93. Gidron Y, Perry H, Glennie M. Does the vagus nerve inform the brain about preclinical tumours and modulate them? *Lancet Oncol* 2005; 6: 245-8.
94. Ávila C AB-LA, Parcet-Ibars MA, V. Belloch-Ugarte B, Campos-Hernández R, Feliu-Tatay C, González-Darder JM. Aplicaciones de la resonancia magnética funcional en pacientes prequirúrgicos: funciones motora, de memoria y lingüística. *Rev Neurol* 2003; 37: 567-78.
95. Ogawa S, Menon RS, Kim SG, Ugurbil K. On the characteristics of functional magnetic resonance imaging of the brain. *Annu Rev Biophys Biomol Struct* 1998; 27: 447-74.
96. Wolf-Dieter H HK. Brain receptor imaging. *J Nucl Med* 2006; 47: 302-12.
97. Pozo M. Neuroimagen funcional: una ventana abierta al funcionamiento del cerebro. *Revista de Occidente* 2004; 272: 5-23.
98. Uher R, Murphy T, Brammer MJ, Dalgleish T, Phillips ML, Ng VW et al. Medial prefrontal cortex activity associated with symptom provocation in eating disorders. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1238-46.
99. Frank GK, Bailer UF, Henry S, Wagner A, Kaye WH. Neuroimaging studies in eating disorders. *CNS Spectrums* 2004; 9: 539-48.
100. Doraiswamy PM, Krishnan KR, Figiel GS, Husain MM, Boyko OB, Rockwell WJ et al. A brain magnetic resonance imaging study of pituitary gland morphology in anorexia nervosa and bulimia. *Biol Psychiatry* 1990; 28: 110-6.
101. Kornreich L, Shapira A, Horev G, Danziger Y, Tyano S, Mimouni M. CT and MR evaluation of the brain in patients with anorexia nervosa. *AJNR* 1991; 12: 1213-6.
102. Datlof S, Coleman PD, Forbes GB, Kreipe RE. Ventricular dilation on CAT scans of patients with anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 96-8.
103. Krieg JC, Pirke KM, Lauer C, Backmund H. Endocrine, metabolic, and cranial computed tomographic findings in anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 1988; 23: 377-87.
104. Golden NH, Ashtari M, Kohn MR, Patel M, Jacobson MS, Fletcher A et al. Reversibility of cerebral ventricular enlargement in anorexia nervosa, demonstrated by quantitative magnetic resonance imaging. *J Pediatr* 1996; 128: 296-301.
105. Ellison Z, Foong J, Howard R, Bullmore E, Williams S, Treasure J. Functional anatomy of calorie fear in anorexia nervosa. *Lancet* 1998; 352: 1192.
106. Kingston K, Szukler G, Andrewes D, Tress B, Desmond P. Neuropsychological and structural brain changes in anorexia nervosa before and after refeeding. *Psychol Med* 1996; 26: 15-28.
107. Maltoni M, Nanni O, Scarpi E, Rossi D, Serra P, Amadori D. High-dose progestins for the treatment of cancer anorexia-cachexia syndrome: a systematic review of randomised clinical trials. *Ann Oncol* 2001; 12: 289-300.
108. McCarthy HD, Crowder RE, Dryden S, Williams G. Megestrol acetate stimulates food and water intake in the rat: effects on regional hypothalamic neuropeptide Y concentrations. *Eur J Pharmacol* 1994; 265: 99-102.
109. Wigmore SJ, Fearon KC, Maingay JP, Ross JA. Down-regulation of the acute-phase response in patients with pancreatic cancer cachexia receiving oral eicosapentaenoic acid is mediated via suppression of interleukin-6. *Clin Sci* 1997; 92: 215-21.
110. Mazzota P, Jeney CM. Anorexia Cachexia Syndrome: A Systematic Review of the Role of Dietary Polyunsaturated Fatty Acids in the Management of Symptoms, Survival and Quality of life. *J Pain Symptom Manage* 2009; 37: 1069-77.
111. Jatoi A, Rowland K, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, MacDonald N et al. An eicosapentaenoic acid supplement versus megestrol acetate versus both for patients with cancer-associated wasting: a North Central Cancer Treatment Group and National Cancer Institute of Canada collaborative effort. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2469-76.
112. Guney Y, Ozel Turku U, Hicsonmez A, Nalca Andrieu M, Kurtman C. Ghrelin may reduce radiation-induced mucositis and anorexia in head-neck cancer. *Med Hypotheses* 2007; 68: 538-40.
113. Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908-13.
114. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001; 409: 194-8.
115. Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, Harada M et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Met* 2000; 85: 4908-11.
116. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2001; 86: 5992.
117. Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, Collins GD, Sakthivel SK, Palaniappan R et al. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest* 2004; 114: 57-66.
118. Wu R, Dong W, Cui X, Zhou M, Simms HH, Ravikumar T et al. Ghrelin down-regulates proinflammatory cytokines in sepsis through activation of the vagus nerve. *Ann Surg* 2007; 245: 480-6.
119. Bombski G, Gasiorowska A, Orszulak-Michalak D, Neneman B, Kotynia J, Strzelczyk J et al. Elevated plasma gastrin, CEA and CA 19-9 levels decrease after colorectal resection. *Int J Colorectal Dis* 2003; 18: 148-52.
120. Shimizu Y, Nagaya N, Isobe T, Imazu M, Okumura H, Hosoda H et al. Increased plasma ghrelin level in lung cancer cachexia. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 774-8.
121. He YS, Mistry J, Gu J, Hong WK, Xifeng W. Plasma levels of insulin-Like Growth Factor-1 and Lung Cancer Risk: a Case-Control Analysis. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 151-6.
122. Weinberg DS, Cavanagh M, Ptichon D, McGlynn K, London W. Cholecystokinin and Gastrin Levels Are Not elevated in Human Pancreatic Adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 721.
123. Chance WT, Van Lammeren FM, Chen MH, Chen WJ, Murphy RF, Joffe SN et al. Plasma and brain cholecystokinin levels in cancer anorexia. *J Surg Res* 1984; 36: 490-8.
124. Yuzuriha H, Inui A, Asakawa A, Ueno N, Kasuga M, Meguid MM et al. Gastrointestinal hormones (anorexigenic peptide YY and orexigenic ghrelin) influence neural tube development. *FASEB J* 2007; 21: 2108-12.
125. Bruning PF, Bonfrer JM, Van Noord PA, Hart AA, De Jong-Bakker M, Nooijen WJ. Insulin resistance and breast-cancer risk. *In J Cancer* 1992; 52: 511-6.
126. Laviano A, Meguid MM, Rossi Fanelli F. Cancer anorexia: clinical implications, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Lancet Oncol* 2003; 4: 686-94.
127. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: are neuropeptides the key? *Cancer Res* 1999; 4493-501.
128. Chance WT, Balasubramaniam A, Dayal R, Brown J, Fischer JE. Hypothalamic concentration and release of neuropeptide Y into microdialysates is reduced in anorectic tumor-bearing rats. *Life Sciences* 1994; 54: 1869-74.
129. Wisse BE, Frayo RS, Schwartz MW, Cummings DE. Reversal of cancer anorexia by blockade of central melanocortin receptors in rats. *Endocrinology* 2001; 142: 3292-301.
130. McCarthy DO, Daun JM. The effects of cyclooxygenase inhibitors on tumor-induced anorexia in rats. *Cancer* 1993; 71: 486-74.
131. Meguid MM, Fetissov SO, Varma M, Sato T, Zhang L, Laviano A et al. Hypothalamic dopamine and serotonin in the regulation of food intake. *Nutrition* 2000; 16: 843-57.
132. Takahashi S, Hakuta M, Aiba K, Ito Y, Horikoshi N, Miura M et al. Elevation of circulating plasma cytokines in cancer patients with high plasma parathyroid hormone-related protein levels. *Endocrine-related Cancer* 2003; 10: 403-7.