

# Kacheksja i jej konsekwencje kardiologiczne u chorych na nowotwory złośliwe

Teresa Małecka-Massalska<sup>1</sup> (ABEF), Paweł Szybisty<sup>1</sup> (BEF), Paweł Gołębiowski<sup>1</sup> (B), Krzysztof Chara<sup>1</sup> (B), Anna Brzozowska<sup>2</sup> (DEF), Maria Mazurkiewicz<sup>2</sup> (GDE), Elżbieta Czekańska-Chehab<sup>3</sup> (ADEF)

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Fizjologii Człowieka, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>2</sup> Zakład Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>3</sup> Zakład Radiologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

**WKŁAD AUTORÓW:** (A) Projekt badania · (B) Zbieranie Danych · (C) Analiza Statystyczna · (D) Interpretacja Danych · (E) Przygotowanie Rękopisu · (F) Gromadzenie Piśmiennictwa · (G) Gromadzenie Funduszy

STRESZCZENIE

Doniesienia ostatnich lat wskazują na wieloczynnikowy wpływ kacheksji nowotworowej nie tylko na mięśnie szkieletowe, ale także na mięsień sercowy. Zjawisko to jest nadal nie w pełni wyjaśnione mimo faktu, że dotyczy ponad połowy pacjentów z chorobą nowotworową. Ostatnie lata dostarczyły również nowych doniesień o mechanizmach zmian molekularnych w przebiegu kacheksji i ich wpływu na funkcjonowanie układu sercowego i związanych z tym objawów klinicznych. Przede wszystkim podjęto próby ograniczenia tych zmian przy pomocy środków farmakologicznych.

Artykuł ten przedstawia przegląd doniesień dotyczących wpływu kacheksji nowotworowej na funkcjonowanie mięśnia sercowego i mechanizmów regulacyjnych układu naczyniowego. W pracy przedstawiono także dotychczasowy stan wiedzy na temat przeciwdziałania zmianom atroficznym oraz leczenia objawowego.

**Słowa kluczowe:** kacheksja nowotworowa, choroba nowotworowa, układ sercowo-naczyniowy, niewydolność serca, atrofia

**Adres do korespondencji:**

dr hab. n. med. Teresa Małecka-Massalska  
Katedra i Zakład Fizjologii Człowieka Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, ul. Radziwiłłowska 11, 20-080 Lublin  
Tel./fax: +48 81 448 60 80/+48 81 448 60 96;  
e-mail: t.malecka@gmail.com

**Liczba słów:** 1953 **Tabele:** 2 **Ryciny:** 1 **Piśmiennictwo:** 34

**Received:** 26.04.2016

**Accepted:** 23.05.2016

**Published:** 28.06.2016

## WPROWADZENIE

U około 35-60% pacjentów chorych na nowotwory już w momencie rozpoznania choroby występują objawy kacheksji prowadzące w konsekwencji do znacznego pogorszenia stanu ogólnego, ograniczenia skuteczności terapii, a przede wszystkim do skrócenia czasu przeżycia [1]. Kacheksja wpływa nie tylko na jakość życia chorego, ale jest także czynnikiem predykcyjnym prowadzonego leczenia. Przez wiele lat sądzono, że procesy odpowiedzialne za rozwój kacheksji nie wpływają na układ sercowo-naczyniowy, a zaburzenia w jego funkcjonowaniu wiązano jedynie z kardiotoksycznym działaniem terapii przeciwnowotworowych [2]. Wyniki badań z 2010 roku przeprowadzone na modelu zwierzęcym jednoznacznie wskazują na spadek masy mięśnia sercowego, zaburzenia jego ultrastruktury i znaczne zmniejszenie syntezy tropoiny I u zwierząt z wyindukowaną nowotworem kacheksją [7]. Zrozumienie mechanizmów wpływu kacheksji na mięsień sercowy oraz samych zmian zachodzących w obrębie myocardium pozwoliłoby na wprowadzenie profilaktyki rozwoju tych zmian i zastosowanie odpowiedniego leczenia u chorych na nowotwory. Niestety większość danych opisanych poniżej została uzyskana w badaniach na modelach zwierzęcych, co wskazuje na konieczność potwierdzenia uzyskanych wyników w badaniach klinicznych obejmujących chorych z objawami kacheksji w przebiegu choroby nowotworowej.

Artykuł ten przedstawia dotychczasowe odkrycia dotyczące patomechanizmów funkcjonowania mięśnia sercowego u pacjentów chorych na nowotwory z objawami kacheksji.

W tym celu dokonano przeglądu literatury dostępnej w bazach PubMed i Google Scholars wpisując słowa kluczowe: cancer cachexia, cardiac dysfunction i deskrytory czasowe: 2000-2016.

Artykuł podzielono na podrozdziały celem przedstawienia analizowanej problematyki w sposób jak najbardziej przejrzysty:

1. Definicja kacheksji.
2. Zmiany w strukturze mięśnia sercowego zachodzące w procesie rozwoju niewydolności serca w kacheksji nowotworowej.
3. Wpływ czynników wywołanych przez kacheksję nowotworową na funkcję mięśnia sercowego.
4. Farmakologiczne metody ograniczania atrofi mięśnia sercowego.
5. Podsumowanie.

## 1. Definicja kacheksji

Sama definicja kacheksji nie jest dokładnie sprecyzowana. Terminy: niedożywienie (*malnutrition*) oraz kacheksja są często używane zamiennie [3]. Samo głodzenie i niedożywienie jest przy odpowiedniej podaży składników odżywczych stanem odwracalnym. Natomiast kacheksja nowotworowa charakteryzuje się trwałą utratą mięśni szkieletowych bez lub z ubytkiem tkanki tłuszczowej. Cechą kacheksji nowotworowej jest także fakt, iż nie jest ona w pełni odwracalna pomimo zastosowania właściwej podaży składników odżywczych [4,5].

Czynnikami predykcyjnymi oraz warunkującymi rozpoznanie kacheksji są:

Kryteria główne:

1. Utrata wagi o ponad 5% (używane są też inne wartości odcięcia np. >10%) [4,5].
2. BMI (Body Mass Index) < 20 i utrata wagi >2%.

Kryteria dodatkowe:

1. CRP (*C-reactive protein*)  $\geq$  10 mg/L, czynnik predykcyjny wiązany m.in. ze zmianami w obrębie mięśnia sercowego.
2. Albuminy < 3,2 g/dl [6].
3. Hemoglobina < 12 g/dl [6].

## 2. Zmiany w strukturze mięśnia sercowego zachodzące w procesie rozwoju niewydolności serca i w kacheksji nowotworowej

Niewydolność mięśnia sercowego jest bezpośrednio związana ze zmianami zarówno w jego budowie mikroskopowej jak i ultrastrukturze [8]. Na modelu zwierzęcym wykazano, że podczas rozwoju niewydolności mięśnia sercowego dochodzi do jego postępującego zwłóknienia i zaburzenia architektury sarkomeru [7,8]. Mikroskopowa elektronowa wykazała także zmiany w obrębie prążków oraz linii „Z” z chaotycznym rozmieszczeniem mitochondriów.

Jednym z głównych powodów zmniejszenia kurczliwości mięśnia sercowego jest znaczny

spadek ekspresji genu troponiny I sięgający 38% [8]. Innym czynnikiem ograniczającym kurczliwość mięśnia sercowego jest zmniejszenie wielkości kardiomiocytu oraz o 22% ilości włókien MyHC (*myosin heavy chain*) i aktynowych. Istotnym jest, że stosunek miozyny do aktyny nie ulega zmianie, wskazując na równomierną degradację całego kardiomiocytu [18].

Równocześnie ze zmniejszeniem liczby włókien mięśnia sercowego następuje znacząca zmiana stosunku MHC $\alpha$  (*myosin heavy chain alpha*) do MHC $\beta$  (*myosin heavy chain beta*) na korzyść tego drugiego [8]. Izoforma  $\beta$  MHC posiada wolniejszą kinetykę ATPazy, co prowadzi do upośledzenia wydolności skurczowej mięśnia sercowego typowej zarówno dla rozwijającej się niewydolności serca, jak również przebudowy pozawałowej [13,21].

Zmiany zachodzące w myocardium wywołane kacheksją przypominają molekularnie te zachodzące po uszkodzeniu mięśnia sercowego. Obserwuje się wzrost syntezy hsp-70 (*heat shock protein-70*), c-fos (*protoonkogen kodujący białko Fos*), c-myc (*protoonkogen kodujący białko Myc*) oraz obniżenie syntezy PPAR $\alpha$  (*Peroxisome proliferator-activated receptor alpha*) [7]. Spadek ekspresji PPAR $\alpha$  powoduje zmniejszenie syntezy palmitoilotransferazy karnitynowej I, co prowadzi do ograniczenia dostępu kwasów tłuszczowych do procesu  $\beta$ -oksydacji, stanowiącej w 70% źródło energii dla mięśnia sercowego [10]. Mechanizm ten potwierdzają wyniki badań opublikowanych w 2014 roku wskazujące na obiecujące działanie rosiglitazonu – agonisty receptora PPAR $\alpha$ . Jego podanie hamuje utratę wagi oraz wywiera korzystny wpływ na funkcję mięśnia sercowego [11]. Zmiany opisane powyżej towarzyszą stanom kacheksji u większości chorych onkologicznych, ale ich nasilenie jest zróżnicowane w zależności od rodzaju nowotworu. Badanie przeprowadzone przez Muhlfelda i wsp. [12] wykazało brak zmian w obrębie mięśnia sercowego u myszy z wszczepionym rakiem płuc w porównaniu do zwierząt z implantowanym rakiem jelita.

## 3. Wpływ czynników wywołanych przez kacheksję nowotworową na funkcję mięśnia sercowego

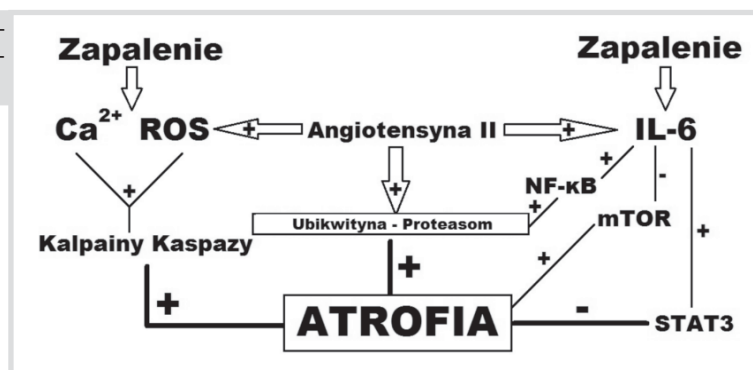
Aktywacja szlaków proteolitycznych, odpowiedzialnych za nasilenie atrofi mięśniowej, związana jest ze zwiększonym stresem oksydacyjnym, którego przyczyn należy poszukiwać m.in. w zaburzeniach mitochondrialnych. W stanie kacheksji zaobserwowano obniżenie poziomu

transkrypcji PCG-1 $\alpha$  (*Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator*) co prowadzi do zaburzenia funkcji mięśniowych mitochondriów i w dalszej kolejności do zwiększonej produkcji wolnych rodników [25]. Bezpośrednie działania ROS (reaktywne formy tlenu) uszkadzają ATP-zależną pompę Ca<sup>2+</sup>, utrudniając usuwanie tychże jonów z miocytu i prowadząc do aktywacji wapniowo zależnych szlaków proteolitycznych.

Od dawna wiadomo, że kacheksja ma negatywny wpływ na równowagę hormonalną organizmu. Badania przeprowadzone w ostatnich latach przynoszą coraz więcej informacji na temat wpływu greliny na układ krążenia, metabolizm oraz procesy zapalne. Na modelu zwierzęcym wykazano, że grelina zwiększa kurczliwość lewej komory serca i pojemność wyrzutową. W badaniach klinicznych dowiedziono natomiast obniżania przez nią ciśnienia tętniczego krwi bez zmian w częstości pracy serca, co prowadziło do zmniejszenia obciążenia mechanicznego i wydatku energetycznego mięśnia sercowego. Postuluje się także, że zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego jest związane z antagonistycznym działaniem greliny na endotelinę I oraz zwiększeniem produkcji NO (tlenku azotu) [34]. U większości pacjentów z oznakami kacheksji obserwuje się ponadto zjawisko tzw. „oporności grelinowej” (ghrelin resistance), przy fizjologicznym lub nawet podwyższonym poziomie tego hormonu [16,17]. Powstanie oporności grelinowej prowadzi do zaburzenia równowagi energetycznej oraz spadku przyjmowania pokarmu przez pacjenta – w wyniku czego dochodzi do nagłego spadku masy ciała. Zaburzeniu ulegają także niedawno opisane mechanizmy (przytoczone powyżej), których fizjologiczne działanie związane jest z prawidłowym stężeniem greliny. Zaobserwowano też znaczne podwyższenie stężenia greliny w grupie chorych na raka płuca

z objawami kacheksji [17]. Może to sugerować istnienie w pewnych typach nowotworów mechanizmu kompensacyjnego, spowalniającego zmiany atroficzne w obrębie mięśnia sercowego. Związek greliny ze spadkiem wydolności serca w kacheksji potwierdzają także badania, w których po podskórnym podaniu greliny stwierdzono poprawę wydolności lewej komory u zwierząt z kacheksją w porównaniu do grupy placebo oraz ogólną poprawę masy ciała i funkcji skurczowej serca u zwierząt z kacheksją wywołaną czerniakiem [14,15]. W mechanizmie uszkodzenia mięśnia sercowego u chorych z kacheksją nowotworową biorą udział także hormony płciowe. Fizjologiczne za prawidłowy rozwój tkanki mięśniowej, w tym mięśnia sercowego u mężczyzn odpowiedzialny jest m.in. testosteron. Natomiast u kobiet rolę protekcyjną przed atrofią mięśnia sercowego wywołanego kacheksją oraz ubytkiem beztłuszczowej masy ciała pełni estrogen. W badaniach na modelu zwierzęcym potwierdzono, że u osobników z hamowaną sygnalizacją estrogenową zachodzi podobny ubytek masy mięśnia sercowego jak u osobników z kacheksją [18]. Obniżenie poziomu testosteronu (<185ng/dl) obserwowane u chorych z kacheksją, spowodowane są m.in podwyższonym stężeniem CRP będącego ważnym czynnikiem diagnostycznym kacheksji i hamowaniem osi podwzgórze-przysadka, prowadząc do supresji wydzielania LH i w konsekwencji obniżenia poziomu testosteronu [19,20,21]. Działanie androgenów wpływa także na obniżanie stężenia cytokin prozapalnych TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, i zwiększanie stężenia IL-10 działającej przeciwzapalnie [21]. Obniżenie ich stężenia, obserwowane u chorych z kacheksją prowadzi do ograniczenia syntezy białek mięśniowych i ubytku beztłuszczowej masy ciała. W procesie kacheksji zaburzenia układu sercowo-naczyniowego wywołane są również zmianami w funkcjonowaniu układu

Ryc. 1. Schemat czynników odpowiedzialnych za atrofię mięśnia sercowego (opis w tekście)



RAA (Renina-Angiotensyna-Aldosteron). Dysfunkcja nerek, częsta w stanach wyniszczenia organizmu, prowadzi poprzez układ RAA do gromadzenia płynów w organizmie i w konsekwencji do wzrostu obciążenia wstępnego serca przyczyniając się do rozwoju powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego. Potwierdzają to wyniki badania przeprowadzonego na grupie amerykańskich chorych na nowotwory z objawami kacheksji [22]. Zaobserwowano, że wśród chorób współistniejących u tych chorych 30,5% stanowiło nadciśnienie tętnicze, a 17% zastoinowa niewydolność serca co uwidacznia znaczny wzrost częstości tych chorób u pacjentów z kacheksją [22]. W układzie RAA za bezpośredni wpływ na mięsień sercowy odpowiada angiotensyna II. Stymuluje ona produkcję TNF- $\alpha$  oraz IL-6 oraz aktywuje szlak ubikwityna-proteasom. Niektóre badania zwracają uwagę na fakt, że angiotensyna II może pełnić jedną z głównych ról w utracie białek miozynowych. Zakłóca ona także ochronną sygnalizację IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*), w znacznym stopniu przyspieszając degradację miofibryli. Degradacja miofibryli może być wywołana bezpośrednim działaniem angiotensyny II lub pośrednim poprzez wzrost ekspresji czynników

prozapalnych [9,23]. Dzięki dokładnemu poznaniu roli angiotensyny, prawdopodobnie możliwe będzie wprowadzenie terapii pozwalających przynajmniej częściowo odwrócić skutki kacheksji.

U chorych na nowotwory występuje także zwiększona insulino-oporność [19]. IGF-1 w warunkach fizjologicznych zwiększa syntezę białek w mięśniu i jest głównym mediatorem działania hormonu wzrostu. U chorych z objawami kacheksji nowotworowej obserwowane jest istotne obniżenie poziomu IGF-1 [24]. Próby zastosowania IGF-1 jako preparatu farmaceutycznego w leczeniu objawów niedożywienia uniemożliwia jego anaboliczne działanie w stosunku do komórek nowotworowych.

Jak wiadomo w rozwoju kacheksji nowotworowej olbrzymią rolę odgrywają mechanizmy immunologiczne odpowiedzialne za rozwój stanu zapalnego. Świadczy o tym poziom CRP-wskaźnika odpowiedzi zapalnej, czy cytokin prozapalnych, których podwyższone wartości obserwuje się także u chorych z kacheksją nowotworową. Cytokiny prozapalne IL-1, IL-6 oraz TNF- $\alpha$  reagują ze swoistymi receptorami indukując sygnalizację NF- $\kappa$ B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated*

**Tab. 1.** Wpływ czynników wywołanych przez kacheksję nowotworową na funkcję mięśnia sercowego

Mechanizm	Zmiany
METABOLICZNY	<ul style="list-style-type: none"> <li>• syntezy MHC<math>\beta</math></li> <li>• syntezy MHC<math>\alpha</math></li> <li>• syntezy troponiny I</li> <li>• ekspresji receptora PPAR<math>\alpha</math> oraz IGF-1</li> <li>• syntezy reaktywnych form tlenu</li> </ul>
HORMONALNY	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wydzielania greliny</li> <li>• Stężenia testosteronu w osoczu (mężczyźni)</li> <li>• Stężenia estrogenu w osoczu (kobiety)</li> <li>• Insulinooporności</li> <li>• Aktywacja układu RAA</li> </ul>
IMMUNOLOGICZNY	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IL-1, IL-6, TNF<math>\alpha</math>,</li> <li>• Indukcji sygnalizacji NF-<math>\kappa</math>B</li> </ul>

**Tab. 2.** Leki o potwierdzonym doświadczalnie wpływie na mechanizmy atrofii mięśnia sercowego w kacheksji nowotworowej

Substancja	Mechanizm działania
Rosiglitazon [11]	Agonista receptora PPAR $\alpha$
Losartan [9]	Spadek syntezy kolagenu Zwiększenie frakcji wyrzutowej
Perindopril [9]	Zmniejszenie ekspresji MuRF-1 oraz IL-6 Zwiększa ekspresję $\alpha$ MHC w sercu
Spirolakton [32]	Zwiększenie ekspresji FOXO-3
Bisoprolol [32]	Zmniejszenie stężenia troponiny T
Resweratrol [33]	Hamowanie ekspresji MuRF-1
NEMO-binding domain [26]	Zmniejsza ekspresje NF- $\kappa$ B

*B cells*). Badania na modelu zwierzęcym wykazały istotną rolę NF- $\kappa$ B w utracie masy mięśniowej oraz spowodowaną tym niewydolność serca [27]. Najnowsze badania wskazują też na wzmożoną degradację sarkomerów przy udziale NF- $\kappa$ B poprzez szlak ubikwityna-proteasom, który jak się obecnie uważa stanowi oś wszystkich mechanizmów prowadzących do atrofii miocytu [26]. Zahamowanie funkcji NF- $\kappa$ B ogranicza degradację białek poprzez obniżenie ekspresji ligaz ubikwitynowych: MuRF1 oraz atroginy 1. Udowodniono także hamujący wpływ TNF $\alpha$  (*tumor necrosis factor alpha*) na ekspresję kinazy mTOR (*mammalian target of rapamycin*), która integruje wiele szlaków sygnalizacyjnych (insulinowego, czynnika wzrostu, IGF) odpowiedzialnych za anabolizm mięśnia oraz odpowiada za hamowanie katabolizmu białek mięśniowych [19,28,29]. IL-6 wpływa ponadto na ekspresję czynnika STAT3. O ile w przypadku mięśni szkieletowych czynnik STAT3 wpływa na zmniejszenia ich masy, to w obrębie mięśnia sercowego zaobserwowano jego rolę protekcyjną [30]. STAT3 reguluje sygnalizację poprzez receptory  $\beta$ -adrenergiczne. W przypadku braku regulacji przy pomocy tego czynnika dochodzi do zwiększonej stymulacji tych receptorów i w konsekwencji spadku kurczliwości mięśnia sercowego. Dodatkowo czynnikowi STAT3 przypisuje się także rolę w inicjacji procesów zapalnych w podwzgórzu, co prowadzi do zaburzeń równowagi hormonalnej i redukcji apetytu.

Podsumowując, szlak ubikwityna-proteasom wydaje się być szlakiem łączącym funkcje większości czynników biorących udział w zmianach atroficznych mięśnia sercowego i bezpośrednio wpływać na utratę białek w kardiomiocytach. Układ ubikwityna-proteasom ulega aktywacji poprzez drogę zależną od NF- $\kappa$ B. Aktywowana jest ona z kolei przez czynniki prozapalne oraz hormonalne jak również poprzez niezależną drogę pobudzaną przy pomocy miostatyny, której wzrost poziomu wykazano w stanach niewydolności serca [31]. Jedną z najprostszych metod obniżenia ekspresji miostatyny, zapobie-

gającej tkanki mięśniowej może być, trening wysiłkowy.

#### 4. Farmakologiczne metody ograniczenia atrofii mięśnia sercowego

Ostatnie lata przyniosły znaczący postęp w poszukiwaniu farmakologicznych substancji hamujących atrofię mięśnia sercowego (tab. 2.). Substancje te mogą działać miejscowo ograniczając nasilenie atrofii mięśnia sercowego lub ogólnie, zmniejszając obciążenie serca oraz zapotrzebowanie energetyczne. Jest to podział umowny, bowiem część leków może mieć podwójne działanie np. sartany. Leki o potwierdzonym doświadczalnie wpływie na nasilenie atrofii mięśnia sercowego u chorych z kacheksją nowotworową przedstawia tabela 2.

Pomimo coraz większego zainteresowania leczeniem niewydolności serca u chorych z kacheksją brak jest nadal wiarygodnych randomizowanych badań przeprowadzonych na dużych grupach chorych.

#### 6. Podsumowanie

Dane z ostatnich lat wskazują na wpływ kacheksji nowotworowej nie tylko na mięśnie szkieletowe, ale także na mięsień sercowy. Jest to wpływ wieloczynnikowy: zarówno metaboliczny, hormonalny jak i immunologiczny. Badania wskazują także na zróżnicowane zmiany w obrębie samego mięśnia sercowego powstające u chorych z kacheksją. Wszystko to utrudnia znacznie poznanie procesu uszkodzenia mięśnia sercowego w przebiegu kacheksji nowotworowej. Do tej pory badania opierały się na modelach zwierzęcych, natomiast brak jest wiarygodnych danych uzyskanych z badań klinicznych. Przeprowadzenie takich badań pozwoliłoby na pełniejsze zrozumienie mechanizmu uszkodzenia mięśnia sercowego, upośledzenia jego skurczu i rozwoju niewydolności serca w przebiegu kacheksji wywołanej chorobą nowotworową oraz wdrożenie co codziennej praktyki klinicznej elementów odpowiedniej profilaktyki lub skutecznego leczenia.

1. Alshadwi, A., & Nadershah, M. (2015). Oral cancer cachexia: Causes and management. *International Journal of Cancer Research and Prevention*, 8(3), 353-365.
2. Couch, M. E., Dittus, K., Toth, M. J., Willis, M. S., Guttridge, D. C., George, J. R., Barnes, C. A., Gourin, C. G., Der-Torossian, H. (2015), Cancer cachexia update in head and neck cancer: Definitions and diagnostic features. *Head Neck*, 37: 594-604.
3. von Haehling S, Lainscak M, Springer J, Anker SD, Cardiac cachexia a systematic overview. *Pharmacol Ther.* 2009; 121:227-52
4. von Haehling S, Anker SD Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010;1:1-5
5. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011 May;12(5):489-95
6. Letilovic T(1), Perkov S, Mestric ZF, Vrhovac, et.al. Differences in routine laboratory parameters related to cachexia between patients with hematological diseases and patients with solid tumors or heart failure - is there only one cachexia? *R. Nutr J.* 2013 Jan 7;12:6.
7. Tian, M., Asp, M. L., Nishijima, Y., Belury, M. A. "Evidence for cardiac atrophic remodeling in cancer-induced cachexia in mice". *International Journal of Oncology* 39.5 (2011): 1321-1326.
8. Tian, M., Nishijima, Y., Asp, M. L., Stout, M. B., Reiser, P. J., Belury, M. A. "Cardiac alterations in cancer-induced cachexia in mice". *International Journal of Oncology* 37.2 (2010): 347-353.
9. Stevens SC(1), Velten M(2), Youtz DJ(1), et. al Losartan treatment attenuates tumor-induced myocardial dysfunction. *J Mol Cell Cardiol.* 2015 Aug;85:37-47.
10. Mark EA, Cook GA, et al. Differential regulation in the heart of mitochondrial carnitine palmitoyltransferase-I muscle and liver isoforms. *Mol Cell Biochem.* 1998 Mar;180(1-2):27-32.
11. Trobec K, Palus S, et al. Rosiglitazone reduces body wasting and improves survival in a rat model of cancer cachexia. *Nutrition.* 2014 Sep;30(9):1069-75.
12. C Muhlfeld, SK Das, FR Heinzl, A Schmidt, H Post, S Schauer. Cancer induces cardiomyocyte remodeling and hypoinnervation in the left ventricle of the mouse heart. *PLoS One.* 2011;6:e20424, 3102720, 10.1371/journal.pone.0020424.
13. Peter J. Reiser, Michael A. Portman, Xue-Han Ning, Christine SchomischMoravec *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* Apr 2001, 280 (4) H1814-H1820;
14. Nagaya, Noritoshi, et al. "Chronic administration of ghrelin improves left ventricular dysfunction and attenuates development of cardiac cachexia in rats with heart failure." *Circulation* 104.12 (2001): 1430-1435.
15. Hanada, Takeshi, et al. "Anti-cachectic effect of ghrelin in nude mice bearing human melanoma cells." *Biochemical and biophysical research communications* 301.2 (2003): 275-279.
16. Akamizu, Takashi, and Kenji Kangawa. "Ghrelin for cachexia." *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle* 1.2 (2010): 169-176.
17. Shimizu, Yoshito, et al. "Increased plasma ghrelin level in lung cancer cachexia." *Clinical Cancer Research* 9.2 (2003): 774-778.
18. Cospier PF, Leinwand LA. Cancer Causes Cardiac Atrophy and Autophagy in a Sexually Dimorphic Manner. *Cancer research.* 2011;71(5):1710-1720.
19. Couch, M. E., Dittus, K., Toth, M. J., Willis, M. S., Guttridge, D. C., George, J. R., Chang, E. Y., Gourin, C. G., Der-Torossian, H. (2015), Cancer cachexia update in head and neck cancer: Pathophysiology and treatment. *Head Neck*, 37: 1057-1072.
20. Egidio Del Fabbro, MD, David Hui, MD, et al. Associations Among Hypogonadism, C-Reactive Protein, Symptom Burden, and Survival in Male Cancer Patients with Cachexia: A Preliminary Report *Journal of Pain and Symptom Management* Volume 39, Issue 6, 1016-1024
21. Garcia, J. M., Li, H., Mann, D., Epner, D., Hayes, T. G., Marcelli, M. and Cunningham, G. R. (2006), Hypogonadism in male patients with cancer. *Cancer*, 106: 2583-2591.
22. Arthur, Susan Tsivitse, et al. "One-year prevalence, comorbidities and cost of cachexia-related inpatient admissions in the USA." *Drugs Context* 3 (2014): 212265.
23. Sukhanov, Sergiy, et al. "Angiotensin II, oxidative stress and skeletal muscle wasting." *The American journal of the medical sciences* 342.2 (2011): 143.
24. Brady, G. et al. Serum levels of insulin-like growth factors (IGFs) and their binding proteins (IGFBPs), -1, -2, -3, in oral cancer *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, Volume 36 , Issue 3 , 259 - 262
25. Carson, James A., Justin P. Hardee, and Brandon N. VanderVeen. "The emerging role of skeletal muscle oxidative metabolism as a biological target and cellular regulator of cancer-induced muscle wasting." *Seminars in cell & developmental biology.* Academic Press, 2015.
26. Wysong, Ashley, et al. "NF- $\kappa$ B inhibition protects against tumor-induced cardiac atrophy in vivo." *The American journal of pathology* 178.3 (2011): 1059-1068.
27. NF- $\kappa$ B Inhibition Protects against Tumor-Induced Cardiac Atrophy *in Vivo* Wysong, Ashley et al. *The American Journal of Pathology* , Volume 178 , Issue 3 , 1059 - 1068
28. McCarthy, John J., and Karyn A. Esser. "Anabolic and Catabolic Pathways Regulating Skeletal Muscle Mass." *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 13.3 (2010): 230-235. *PMC.* Web. 13 Feb. 2016.
29. Xu, Lifan, and Marijke Brink. "mTOR, cardiomyocytes and inflammation in cardiac hypertrophy." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research* (2016).
30. Zimmers, Teresa A., Melissa L. Fishel, and Andrea Bonetto. "STAT3 in the systemic inflammation of cancer cachexia." *Seminars in cell & developmental biology.* Academic Press, 2016.
31. Freeman, L. M. "Cachexia and sarcopenia: emerging syndromes of importance in dogs and cats." *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26.1 (2012): 3-17.
32. Springer, Jochen, et al. "Prevention of liver cancer cachexia-induced cardiac wasting and heart failure." *European heart journal* 35.14 (2014): 932-941.
33. Shadfar, Scott, et al. "Oral resveratrol therapy inhibits cancer-induced skeletal muscle and cardiac atrophy in vivo." *Nutrition and cancer* 63.5 (2011): 749-762.
34. Ledderose, Carola, Simone Kreth, and Andres Beiras-Fernandez. "Ghrelin, a novel peptide hormone in the regulation of energy balance and cardiovascular function." *Recent patents on endocrine, metabolic & immune drug discovery* 5.1 (2011): 1-6.