

FORMACION CONTINUADA

La anorexia urémica

A. Aguilera, R. Selgas* y M. A. Bajo

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Paz y Hospital Universitario de la Princesa*. Madrid.

La anorexia es el primer obstáculo que puede tener el paciente urémico para asegurar una ingesta dietética adecuada. Aunque el síntoma se asocia a la misma uremia, especialmente cuando ésta es extrema, puede ser muy frecuente y sobre todo persistente en algunos pacientes tratados con diálisis. El objetivo de esta revisión es actualizar lo conocido sobre la anorexia en general y trasladar este conocimiento a la situación de insuficiencia renal tratada. Los reconocidos efectos nocivos de la malnutrición justifica toda profundización en el tema.

El ciclo hambre-saciedad es controlado por un sistema complejo y heterogéneo de autoregulación que incluye el tracto gastrointestinal (GI), el hígado, los nutrientes circulantes, los depósitos de grasa, el metabolismo celular y el sistema de transmisión del mensaje (sistema nervioso periférico o SNP) al sistema nervioso central (SNC)¹⁻⁴. En el SNC existe un centro llamado del hambre, que está localizado en el hipotálamo lateral y otro centro, el de la saciedad, situado en el hipotálamo ventromedial. Otras áreas del cerebro como el núcleo paraventricular, las áreas tegmentales ventrales, la amígdala, el globus pallidus y el área postrema están también implicadas en el control del apetito³.

FASES REGULADORAS DEL CICLO HAMBRE-SACIEDAD

1. La *fase gástrica* empieza cuando el alimento llega al estómago produciendo distensión de sus paredes: sensación de plenitud. Posteriormente, los nutrientes inducen liberación de péptidos GI con efecto saciante: colecistoquinina (CCK), gastrina, somatostatina y bombesina. La CCK es uno de los péptidos más importantes en la regulación del apetito, atribuyéndosele un doble efecto saciador, uno

central y otro periférico (control periférico del apetito)⁵. En esta fase, el tipo de alimento ingerido tiene importancia, ya que por ejemplo, la ingesta de hidratos de carbono produce saciedad para los mismos, pero no para las proteínas⁶. El mensaje es finalmente llevado al SNC por el nervio vago, concluyendo la fase gástrica.

2. La siguiente es la *fase post-absortiva*. Existen varias teorías que asocian el efecto de los nutrientes y sus formas de reserva corporal con la regulación del apetito (teorías lipostática, glucostática y aminostática)⁷. El descubrimiento de la leptina confirma estas ideas. Esta hormona segregada por los adipocitos, cuyo nivel plasmático refleja las reservas grasas corporales, inhibe el apetito mediante lo que podría considerarse un feed-back negativo para el mantenimiento del peso corporal⁸. Recientemente se ha postulado que el mensaje de la deplección nutritiva viene dado por la tasa utilización-producción celular de energía a partir de los alimentos⁹. Smith GB y cols.¹⁰ plantean que el control alimenticio podría venir de signos endógenos producidos en el intestino como consecuencia de la absorción alimenticia. En cualquier caso, la presencia de cualquier tipo de alimentos en sangre inhibe el apetito¹¹.

3. La *fase hepática*. Varios estudios implican receptores vagales hepáticos en el control del ciclo hambre-saciedad. La concentración de ATP hepática es un fuerte estímulo para regular la sensación de hambre^{12,13}.

4. La *fase central* de regulación del apetito incluye neuropéptidos (neuropéptido Y o NPY y CCK) y neurotransmisores (serotonina), capaces de inhibir o estimular el apetito a través de mensajes captados del SNP⁷. La concentración intracerebral o sanguínea de algunos aminoácidos (AA) precursores de la síntesis de neurotransmisores, juegan un papel importante en el control del apetito^{14,15}.

Hablar de los trastornos en el apetito en la uremia resulta difícil e hipotético por la ausencia de estudios específicamente dedicados y la dificultad intrínseca para medir un síntoma tan subjetivo¹⁶. Sin embargo, el área es de enorme interés por la elevada morbi-mortalidad asociada a malnutrición^{17,18}.

Correspondencia: Dr. Abelardo Aguilera
Servicio de Nefrología
Hospital La Paz
P.º de la Castellana, 261
28046 Madrid

Un factor importante en la génesis de la anorexia del paciente en diálisis es la dosis de diálisis^{19,20}. Existe la idea de que la acumulación de una o varias sustancias tóxicas sean las responsables de la anorexia urémica (hipótesis de las medianas moléculas)²¹. Bergström y cols. aislaron una mediana molécula del ultrafiltrado de pacientes en HD capaz de suprimir el apetito²². Sin embargo, estas sustancias no han sido plenamente identificadas, estudiadas y reconocidas por otros grupos. Además frecuentemente existen pacientes con buenos índices de diálisis y anorexia y malnutrición. La hipótesis de los «picos» de toxicidad sugiere que los pacientes en HD están expuestos a picos de urea y medianas moléculas durante los períodos interdialisis que les suprimen el apetito²³. Sin embargo, no explica la anorexia de los pacientes en diálisis peritoneal (DP), en los que dichos picos no se producen. La ausencia de función renal residual es frecuente en los pacientes con anorexia en diálisis²⁴⁻²⁶, apoyando la idea de que la acumulación de productos tóxicos no aclarados adecuadamente por las distintas formas de diálisis, podrían ser la causa de la ausencia de apetito.

CAUSAS DE LA ANOREXIA UREMICA Y ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS PARA CADA FASE DE LA REGULACION DEL APETITO

Antes de la ingestión de los alimentos, las alteraciones del gusto causadas por el sabor metálico y la xeroftomía pueden ser factores que alteren el apetito²⁷.

En la *fase gástrica* se describen trastornos en la percepción y envío del mensaje al SNC por degeneración axonal del vago²⁸ y los trastornos en la motilidad GI^{29,30}. Algunos péptidos GI y citoquinas (TNF- α) que, además de participar en la regulación, central del apetito^{26,31} e interfieren en la motilidad GI se describen en la [tabla I](#)^{32,33}. Por otra parte, en DP son bien conocidos los efectos mecánicos derivados de la presencia del líquido en la cavidad abdominal sobre el vaciamiento gástrico^{34,35}. Balaskas y cols.³⁶, estudiando los efectos de varios volúmenes y concentraciones de glucosa y AA en líquido peritoneal sobre el apetito, concluyendo que altos volúmenes intraperitoneales y en general la hiperosmolaridad de las soluciones, suprimen la sensación de hambre^{36,37}. En pacientes anoréxicos en DP, nuestro grupo ha descrito niveles plasmáticos elevados de dos potentes anorexígenos (TNF- α y CCK),

Tabla I. Causas de anorexia en pacientes en diálisis.

1. Toxinas urémicas (infradiálisis).
2. Dietas inadecuadas.
3. Trastornos gastrointestinales (disminución en la motilidad GI por diabetes y la uremia)²⁸⁻³⁵.
4. Infecciones.
5. Medicamentos (benzodiazepinas, hipolipemiantes, antidepresivos, etc.).
6. Factores socio-económicos (depresión, abuso de alcohol).
7. Elevada generación y/o pobre aclaramiento de sustancias anorexígenas:
 - A. Péptidos relacionados con el ciclo hambre-saciedad a nivel central (CCK)²⁶.
 - B. Péptidos que interfieren en la motilidad GI (gastrina, GIP, VIP, motilina, neurotensina)³².
 - C. Citoquinas que producen saciedad central o que interfieren en la motilidad GI (TNF- α , IL-1)^{32,33}.
 - D. Leptina⁷¹.
 - E. Factor liberador del cortisol (CRF), glucagón e insulina.
8. Alteraciones en la neuromodulación del ciclo hambre-saciedad y de la motilidad GI por deficiencia de NO^{41,54,55}.
9. Bajos niveles plasmáticos de orexígenos²⁶, o trastorno en los receptores de (NPY) (no estudiados en la uremia)³⁸.
10. Alteraciones en inmunomoduladores del apetito (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , varias quimoquinas, interferón, interferón- α , interferón- γ , factor de crecimiento β , el péptido tuftsin, factor activador y factor 4 plaquetario), pobremente estudiados en urémicos⁶³.
11. Deficiencias de zinc⁶⁴.
12. Alteraciones centrales en la generación de neurotransmisores relacionados con el hambre y asociados a trastornos en los niveles de AA^{49,50}.
13. Trastornos en el sueño.
14. En diálisis peritoneal:
 - A. Aumento de la presión abdominal.
 - B. Absorción peritoneal de glucosa y AA.

Modificada de Bergström J y cols.⁷⁰.

además de niveles bajos de NPY (el más poderoso orexígeno conocido)²⁶.

Pero no sólo los niveles plasmáticos peptídicos son importantes. Trastornos adquiridos de los receptores centrales de NPY han sido descritos en pacientes con cáncer³⁸. En la uremia también se han descrito trastornos en los receptores de diferentes hormonas. Esto plantea la posibilidad de investigar anomalías en el receptor del NPY.

Asimismo, otro de nuestros estudios (pendiente de publicar) muestra niveles elevados de otros anorexígenos como el factor liberador del cortisol (CRF), péptido inhibidor gástrico (GIP), gastrina, glucagón e insulina. La [tabla II](#) muestra una relación de péptidos relacionados con el apetito, no estudiados en el estado urémico.

Fase post-absortiva. Es conocido que la infusión de glucosa en la vena porta suprime el apetito. Los aminoácidos y las grasas son también capaces de producir saciedad³. Este puede ser el caso de los pacientes en DP, donde la utilización de glucosa y AA pueden causar anorexia³⁷. Los nuevos agentes osmóticos, polímeros de la glucosa o icodextrina, producen la formación de hexosas³⁹, que también son

potenciales inhibitoras del apetito. No disponemos de estudios al respecto.

Las dietas inadecuadas por mala educación nutricional y las dietas estrictas de restricción proteica y de potasio utilizadas en el período pre-dialítico han sido identificadas como factor de riesgo en otros desórdenes alimenticios⁴⁰. Desconocemos el efecto de estas dietas sobre la conducta alimenticia cuando el enfermo es incorporado a diálisis.

La existencia de niveles elevados de hormonas o péptidos reguladores del apetito (CCK, CRF, insulina, glucagón, GIP o leptina) sugiere la hipótesis de la sobre-regulación del ciclo hambre-saciedad, que podrían sufrir los pacientes urémicos después de la ingesta de alimentos. Es decir, la ingesta de una pequeña cantidad de comida induciría una mayor elevación de los niveles de estas hormonas y bloquearían tempranamente la sensación de hambre. Esta hipótesis parece confirmada para la CCK con nuestros datos. En esta misma línea, el grupo del instituto Karoliska ha desarrollado un estudio (pendiente de publicación), en el que analiza la CCK-8, el óxido nítrico (NO) y la leptina. Concluyen que CCK-8 y el NO se elevan más rápidamente en los urémicos que en los controles después de la ingesta alimenticia⁴¹.

En la *fase hepática*, también existen alteraciones en la uremia, especialmente las relacionadas con el metabolismo de la glucosa⁴². Las citoquinas intervienen en la regulación del metabolismo hepático⁴³. Un ejemplo de este fenómeno es el ejercicio por el TNF- α sobre la expresión del gen de la albúmina⁴⁴. Nosotros y otros grupos hemos encontrado un acúmulo de TNF- α en el estado urémico, por aumento de la síntesis y/o disminución de la excreción renal²⁶, de tal forma que las citoquinas podrían jugar un papel en la regulación de la producción hepática de ATP, que afectaría el apetito. Esta idea estaría de acuerdo con la hipótesis de Bellinger y cols.¹² y Friedman y cols.⁴⁵.

En la *regulación central* del apetito intervienen péptidos, citoquinas y neurotransmisores. A este nivel también hemos encontrado alteraciones propias del estado urémico. Niveles plasmáticos elevados de CCK en la uremia^{26,40} y niveles bajos de NPY²⁶, un poderoso orexígeno⁴⁶, pueden ejercer un efecto aditivo. Las citoquinas, TNF- α e IL-1, elevados en la uremia, tienen un potente poder anorexígeno central^{31,47}.

Los aminoácidos (AA) plasmáticos regulan la actividad de los centros del hambre a través de la síntesis de neurotransmisores catecolinérgicos o serotoninérgicos. En la síntesis de catecolaminas participa en gran parte la tirosina como precursor y en la de

Tabla II. Resumen de péptidos y otras sustancias con poder orexígeno y anorexígeno.

Agentes anorexígenos	Agentes orexígenos
1. Bombesina ⁶²	NPY ⁶²
2. Polipéptido pancreático ⁶²	Galactina ⁶²
3. Glucagón ⁶²	GHRH ⁶²
4. Insulina ³	Opiáceos (β -endorfinas) ⁶²
5. Serotonina ⁶²	α_2 -adrenérgicos ⁶²
6. VIP ⁶²	Oxitocina ²
7. TRH ⁶²	Noche ³
8. Algunos opiáceos ⁶²	
9. β -adrenérgicos ⁶²	
10. CCK ²	
11. Neurotensina ⁶²	
12. Leptina ⁷¹	
13. CRF ³	
14. Zinc ⁶⁴	
15. β -hidroxibutirato ²	
16. Día ³	
17. Lesiones neurológicas del hipotálamo lateral ²	
18. Fefluramina ³	

VIP: péptido intestinal vasoactivo.
GHRH: hormona estimulante de la hormona del crecimiento.
NPY: neuropéptido Y.

CCK: colecistoquinina.
TRH: hormona estimulante del tiroides.
CRF: factor liberador del cortisol.

la serotonina (5-HT), el triptófano. A más triptófano se sintetiza más serotonina⁴⁸. Un aumento en la concentración intracerebral de triptófano y subsecuentemente de 5-HT ha sido descrita en muchos desórdenes del apetito, en especial en la anorexia por cáncer⁴⁸. En enfermedades crónicas renales y hepáticas, se ha demostrado un cambio en el perfil de AA, caracterizado por un aumento en los aromáticos, el triptófano, y una reducción en neutros ramificados, que llevan a aumentar la proporción entre triptófano libre y AA largos neutros. Estos dos factores son los encargados de mantener el turnover central normal de triptófano-serotonina. En el estado urémico se ha encontrado un desbalance entre el triptófano libre y AA neutros^{49,50}. Una situación similar ocurre en los pacientes cirróticos con anorexia⁵¹. De tal forma que se puede proponer que en la anorexia urémica exista un trastorno en la neuroregulación del apetito, derivado de un desbalance del equilibrio normal triptófano-serotonina.

Estas ideas podrían llevar a los siguientes planteamientos terapéuticos:

1. Reducir la concentración de triptófano libre. El mecanismo es desconocido y por ello poco entendido.

2. Bloquear los receptores centrales serotoninérgicos. Este fenómeno tendría dos inconvenientes potenciales:

- A. La falta de seguridad que implicaría bloqueo de una actividad fisiológica. En enfermedades metabólicas como la hepática y la uremia es posible que al existir una inapropiada actividad cerebral, no nos permitiera actuar con seguridad y efectividad.

- B. El efecto sedativo de las drogas que interfieren con el metabolismo de la serotonina.

3. Reducir la concentración intracerebral de triptófano. Esto podría lograrse con la administración oral o parenteral de AA de cadena larga y neutra, que competirían con el transporte del triptófano a través de la barrera hemato-encefálica. Un reciente e interesante estudio muestra la capacidad de la colchicina para bloquear la actividad de la 5-HT en el hipotálamo y ventrículo medial, lo que incrementa la ingesta alimenticia⁵².

Además de las citoquinas y los péptidos (NPY, CCK), el NO también puede modular la actividad serotoninérgica hipotalámica^{48,53}. El ester metil N^G-nitro-L-arginina (L-NAME) es un potente inhibidor de la NO sintetasa capaz de aumentar la concentración intracerebral de 5-HT⁵⁴. Además este ester es capaz de producir retención gástrica^{55,56}. El NO tiene un efecto modulador de los receptores serotoninérgicos involucrados en la regulación de la alimentación⁵⁷. Alteraciones en la síntesis de NO han sido descritas en la uremia^{58,59}. Por todo ello, po-

dríamos hipotetizar la existencia de un trastorno en el ciclo NO-5-HT en la regulación del ciclo hambre-saciedad en los urémicos. El grupo del instituto Karoliska está desarrollando un estudio que explora esta hipótesis⁴¹.

Finalmente, queremos referirnos a la interrelación entre todos estos factores reguladores del apetito (citoquinas-neurotransmisores-péptidos-NO)⁶⁰. Las citoquinas TNF- α , IL-1 tienen un doble papel anorexígeno, uno periférico disminuyendo la motilidad GI^{32,33} y otro central produciendo un incremento de la relación 5-HT/dopamina en el hipotálamo ventromedial y disminución de la relación dopamina/5-HT en el hipotálamo lateral. Este podría ser el mecanismo de la falta temprana de apetito en la anorexia por cáncer. Creemos que el modelo es aplicable a los pacientes urémicos, ya que tienen altos niveles plasmáticos de TNF- α y otras citoquinas²⁶. Por otro lado, la IL-1 aumenta la concentración de triptófano y serotonina⁵³ y potencia el efecto anorexígeno de la CCK⁴⁷.

En relación a los péptidos, en la uremia se han descrito niveles elevados de insulina, glucagón, CRF, gastrina, somatostatina y de oxitocina (tabla II)^{61,62}. Asimismo, de varios inmunomoduladores que también suprimen el apetito: IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , varias quimoquinas, interferón, interferón- α , interferón- γ , factor de crecimiento β , el péptido tuftsin, factor activador y factor 4 plaquetario⁶³. Finalmente, deficiencias de zinc han sido asociadas a disminución del apetito⁶⁴.

Como medidas generales para poder contrarrestar los efectos anorexígenos múltiples de la uremia podemos sugerir elevar la dosis de diálisis, en la conciencia de que tanto como se acumule debe ser eliminado. La preservación de función renal residual es también un objetivo fundamental. Nunca se había sido tan consciente de que una pequeña función renal puede ser tan preciosa. Deben incrementarse las investigaciones en este sentido. Como *medidas específicas para incrementar el apetito podemos sugerir dos fármacos*, los esteroides anabolizantes y el acetato de megestrol. En un estudio comparativo entre el decanoato de nandrolona y la r-HuEPO como tratamiento de la anemia, se encontró un aumento de los perfiles nutricionales posiblemente por una mejora del apetito. La dosis utilizada fue de 200 mg/semanales en una sola dosis, intramuscular durante seis meses⁶⁵. El megestrol es un derivado progestérgico, estudiado y reconocido orexígeno en pacientes oncológicos, y con alguna experiencia en pacientes en diálisis⁶⁶. Usado a una dosis media de 160 mg/orales al día produce un aumento significativo del apetito, aunque no en todos los pacientes. Su mecanismo de acción es desconocido pero hay

evidencias de un doble efecto orexígeno, reduciendo la toxicidad de las citoquinas (TNF- α) y su efecto esteroideo. Algunos efectos secundarios como impotencia, sangrado vaginal, tromboembolismo y edemas han sido descritos⁶⁷.

Alternativas no experimentadas en pacientes urémicos son: corticosteroides, cannabis, ciproheptadina (antihistamínico con acción un antiserotoninérgica), sulfato de hidracina (con efecto anti TNF- α), éste mejora del metabolismo proteico y de la glucosa⁶⁷. Otros anabolizantes como hormona de crecimiento, IGF-I, aminoácidos ramificados, glutamina, arginina y nucleótidos, son potenciales orexígenos. En un estudio con GH-r-H realizado por nuestro grupo (no publicado) en pacientes malnutridos en diálisis encontramos efectos positivos, aunque la mejora del apetito no fue general. Finalmente, podrían ser útiles los fármacos anti-citoquinas, como los anticuerpos monoclonales específicos, pentoxifilina, ciclosporina-A y ácido eicosapentaenoico^{33,68,69}.

BIBLIOGRAFIA

- Bray GA: Genetic and hypothalamic mechanisms for obesity finding the needle in the haystack. *Am J Clin Nutr* 50: 891-902, 1989.
- Uvnäs-Moberg K: Endocrinologic control of food intake. *Nutr Rev* 48: 57-63, 1990.
- York DA: Metabolic regulation of food intake. *Nutr Rev* 48: 64-70, 1990.
- Stricker EM: Biological bases of hunger and satiety: therapeutic implications. *Nutr Rev* 42: 333-340, 1984.
- Peikin SR: Role of cholecystokinin in the control of food intake. *Gastroenterol Clin of Noth Am* 18: 757-775, 1989.
- Mamoun AH, Bergström J, Södersten P: Cholecystokinin octapeptide inhibits carbohydrate but not protein intake. *Am J Physiol* 272: R972-R980, 1997.
- Van Dyker R: Mechanisms of digestion and absorption of food. En: Slesinger F (4 eds.). *Gastrointestinal disease, pathophysiology, diagnosis, management*. Saunders Co, Philadelphia, vol. 1: 1062-1088, 1989.
- Zang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold I, Friedman JM: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372: 425-432, 1994.
- Nicolaidis S: The ischymetric control of feeding. *Int H Obes* 14: 35-52, 1990.
- Smith GB: The peripheral control of appetite. *Lancet* 2: 88-90, 1983.
- Walls EK, Koopmans HS: Differential effect of intravenous glucose, amino acids, and lipid on diary food intake in rats. *Am J Physiol* 262: R225-R234, 1992.
- Bellinger LL, Williams FE: Meal pattern and plasma liver enzymes and metabolites after total liver denervation. *Physiol Beh* 58: 625-628, 1995.
- Friedman MI: Control of energy intake by energy metabolism. *Am J Clin Nutr* 62 (S5): S1096-S1100, 1995.
- Anderson GH, Luo S, Ng LT, Li ETS: Non-essential amino acids and short-term food intake of rats. *Life Sci* 14: 1179-1189, 1994.
- Bednar I, Qian M, Qureshi GA, Källström Johnson AE, Carre H, Södersten P: Glutamate inhibits ingestive behaviour. *J Neuroendocrinol* 6: 403-408, 1994.
- Hylander B, Barkeling B, Rössner S: Eating behavior in continuous ambulatory dialysis peritoneal and hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 20: 592-597, 1992.
- Marckmann P: Nutritional status of patients on hemodialysis peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 29: 75-78, 1988.
- Acchiardo S, Moore L, La Tour P: Malnutrition is the main factor in morbidity and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int* 24 (S16): S199-S203, 1983.
- Lysaght MJ, Pollock CA, Hallet MD, Iblers LS, Farrell PC: The relevance of urea kinetic modeling to CAPD. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 35: 784-790, 1989.
- Selgas R, Bajo MA, Fernández-Reyes MJ, Bosque E, López-Revuelta K, Jiménez J, Borrego F, De Alvaro F: An analysis of adequacy in a selected population on CAPD for over 3 years: the influence of urea and creatinine kinetics. *Nephrol Dial Transplant* 8: 1244-1253, 1993.
- Lindsay RM, Spanner E: A hypothesis: the protein catabolic rate is dependent upon the type and amount of treatment in dialyzed uremic patients. *Am J Kidney Dis* 13: 382-389, 1989.
- Anderstam B, Mamoun AH, Södersten P, Bergström J: Middle-sized molecules fraction from uremic ultrafiltrate (UF) and normal urine inhibit ingestive behavior in the rat. *J Am Soc Nephrol* 7: 2453-2460, 1996.
- Keshaviah PR, Nolph KD, Van Stone JC: The peak concentration hypothesis: a urea kinetic approach to comparing the adequacy of continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) and hemodialysis. *Perit Dial Int* 9: 257-260, 1989.
- Lunn RL, Fishbane S, Ginsberg NS: The effect of KT/V urea on nitrogen appearance and appetite in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 5: S50-S52, 1995.
- Kopple JD, Chumlea WC, Gassman JJ: Relationship between GFR and nutritional status. Results from the MDRD study. *J Am Soc Nephrol* 5: 325-330, 1994.
- Aguilera A, Codoceo R, Selgas R, García P, Picornell M, Díaz C, Sánchez C, Bajo MA: Anorexigen (TNF- α , cholecystokinin) and orexigen (neuropeptide Y) plasma levels in peritoneal dialysis (PD) patients: their relationship with nutritional parameters. In press in *Nephrol Dial Transpl*, 1998.
- Lazarus JM, Hakim RM: Medical aspects of hemodialysis. En: Brenner & Rector's (4 eds.). *The Kidney*. Saunders Co, Philadelphia, vol. 2: 2223-2298, 1996.
- Heidbreder E, Schafferhans K, Heidland A: Disturbances of peripheral and autonomic nervous system in chronic renal failure: effects of hemodialysis and transplant. *Clin Nephrol* 23: 222-228, 1985.
- Ravelli AM, Ledermann SE, Bisset WM, Trompeter RS, Barratt TM, Milla PJ: Foregut motor function in chronic renal failure. *Arch Dis Child* 67: 1343-1347, 1992.
- Aguilera A, Codoceo R, Selgas R, Jiménez C, Bajo MA, Posante C, De Alvaro F: Intestinal absorptive function in peritoneal dialysis (PD) patients. Their relationship with malnutrition. *Perit Dial Int* 17: S11, 1997.
- Fantino M, Wieteska L: Evidence for a direct central anorectic effect of tumor necrosis alpha in the rat. *Physiology Behavior* 33: 477-483, 1993.
- Bueno L, Fioramonti J: Neurohormonal control of intestinal transit. *Reprod Nutr Dev* 34: 513-525, 1994.
- Cerami A: Tumor necrosis factor as a mediator of shock, cachexia and inflammation. *Blood Purif* 11: 108-117, 1993.
- Brown-Cartwright D, Smith HJ, Feldman M: Gastric emptying of an indigestible solid in patients with end-stage renal disease on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Gastroenterology* 95: 49-51, 1988.
- Freeman JG, Cobden I, Heaton A, Keir M: Gastric emptying in chronic renal failure. *BMJ* 291: 1048, 1985.

36. Balaskas EV, Rodela H, Oreopoulos DG: Effects of intraperitoneal infusion of dextrose and amino acids on the appetite of rabbits. *Perit Dial Int* 13: S490-S498, 1993.
37. Mamoun AH, Anderstam B, Södersten P, Lindholm B, Bergström J: Influence of peritoneal dialysis solutions with glucose and amino acids on ingestive behavior in rat. *Kidney International* 49: 1276-1282, 1996.
38. Chance WT, Balasubramaniam A: Neuropeptide Y and development of cancer anorexia. *Ann Surg* 221: 579-589, 1995.
39. Schreiber M: Can malnutrition be prevented? *Perit Dial Int* 15: S39-S49, 1995.
40. Hsu LKG: Can dieting cause an eating disorder? *Psychological Medicine* 27: 509-513, 1997.
41. Mamoun A-H, Södersten P, Filho JCD, Suliman ME, Elinder CG, Faxén G, Bergström J: *Nitric oxide, cholecystokinin octapeptide and leptin in hemodialysis patients: effects of feeding and dialysis*. Estudio tesis. Stockholm 1997.
42. Arem R: Hypoglycemia associated with renal failure. *Endocrinol Metabolism Clin North Am* 18: 103-121, 1989.
43. Modawer LL, Anderson C, Gelin J, Lundholm KG: Regulation of food intake and hepatic protein synthesis by recombinant derived cytokines. *Am J Physiol* 254: G4450-G456, 1988.
44. Brenner D, Buck M, Feitelberg S, Chojkier M: Tumor necrosis factor alpha inhibits albumin gene expression in a murine model of cachexia. *J Clin Invest* 85: 248-255, 1990.
45. Friedman MI: Control of energy intake by energy metabolism. *Am J Clin Nutr* 62 (S5): S1096-S1100, 1995.
46. Duke MG, Xu B, Crowley WR, Kalra PS, Kalra SP: Evidence that neuropeptide Y is a physiological signal of normal food intake. *Brain Res* 646: 341-344, 1994.
47. Daun JM, McCarty DO: The role of cholecystokinin in interleukin-1-induced anorexia. *Physiol Behav* 54: 237-241, 1993.
48. Cagiano C, Laviano A, Muscaritoli M, Meguid MM, Cascino A, Rossi FF: Cancer anorexia: new pathogenic and therapeutic insights. *Nutr* 12: S48-51, 1996.
49. Sullivan PA, Murnaghan D, Callaghan N, Kantamaneni BD, Curzon GD: Cerebral transmitter precursors and metabolites in advanced renal disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 41: 581-588, 1978.
50. Cheng CH, Cheng FC, Shu KH, Wu MJ: Abnormal serotonin metabolism in long-term hemodialysis and CAPD patients. *Am J Nephrol* 17: 541-542, 1997.
51. Laviano A, Cangiano C, Preziosa I, Riggio O, Conversano L, Cascino A: Plasma tryptophan and anorexia in liver cirrhosis. *Int J Eating Disord* 21: 181-186, 1996.
52. Muscaritoli M, Meguid M, Beverly JL, Yang ZJ, Cangiano C, Rossi-Fanelli F: Mechanism of early tumor anorexia. *J Surg Res* 60: 389-397, 1996.
53. Laviano A, Meguid MM, Yang ZJ, Gleason JR, Canciano C, Fanelli RF: Cracking the riddle of cancer anorexia. *Nutr* 12: 706-710, 1996.
54. Morley JE, Flood JF: Competitive agonism of nitric oxide synthetase cause weight loss in mice. *Life Sci* 51: 1285-1289, 1992.
55. Babbedge RC, Bland-Ward PA, Hart SL, Moore PK: Inhibition of rat cerebellar nitric oxide synthase by 7-nitroindazole and related substituted indazoles. *Br J Pharmacol* 110: 262-228, 1993.
56. Hui S-CG, Chan T-Y: Mechanisms mediating N^G-nitro-L-arginine methyl ester-induced hypophagia in mice. *Europ J Pharm* 283: 141-150, 1995.
57. Stricker-Krongaard A, Beck B, Bulet C: Nitric oxide mediates hyperphagia of obese Zucker rats: relation to specific changes in the microstructure of feeding behavior. *Life Sci* 58: 9-15, 1996.
58. Villance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S: Accumulation of an endogenous inhibitor nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 339: 572-575, 1992.
59. Mamoun AH, Södersten P, Divino J, Suliman ME, Bergström J: Inhibition of nitric oxide (NO) attenuate ingestive behavior: evidence for preference of ortuline pathway in uremica. *J Am Soc Nephrol* 8: 809, 1997.
60. Muguid MM, Yang ZJ, Gleason JR: The gut-brain brain-gut axis in anorexia: toward an understanding of food intake regulation. *Nutr* 12: S57-S62, 1996.
61. Uvanäs-Moberg K: Endocrinologic control of food intake. *Nutrition Reviews* 48: 57-63, 1990.
62. Selvais PL, Maiter DM: Régulation neuroendocrine du comportement entaie. *Acta Gastroenterol Belg* 56: 332-337, 1993.
63. Plata-Salamán C: Cytokines and feeding suppression: an integrative view from neurologic to molecular levels. *Nutr* 11: S674-S677, 1995.
64. Hsu WA, Lee KC, Lin SL, Lee SH, Hsieh SJ, Kan YT, Yang CS, Wu DJ, Chen PY, Chen WY: Clinical manifestations of trace metal abnormality in hemodialysis patients: a multi-center collaborative study. *Dial Transplant* 26: 15-20, 1997.
65. Teruel JL, Marcen R, Navarro-A J, Aguilera A, Fernández-J G, Ortuño J: Androgen versus erythropoietin for the treatment of anemia in hemodialysis patients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 7: 140-144, 1996.
66. Lien VH, Rufferach SJ: Low dose Megestrol increase serum albumin in malnourished dialysis patients. *Int J Artif Organs* 19: 147-150, 1996.
67. Watanabe S, Bruera E: Anorexia and cachexia, asthenia, and lethargy. *Hematol Oncol Clin North Am* 10: 189-206, 1996.
68. Freeman LM, Roubenoff R: The nutrition implications of cardiac cachexia. *Nutr Rev* 52: 340-347, 1994.
69. Laviano A, Meguid MM: Nutritional issues in cancer management. *Nutr* 12: 358-371, 1996.
70. Bergström J: Appetite in CAPD patients. *Perit Dial* 16 (S1): S181-S184, 1996.
71. Aguilera A, Bajo MA, Selgas R, Rebollo F, Roca A, Díez JJ, Sánchez C, Díaz C, Codoceo R: Plasma leptin levels in peritoneal dialysis (PD) patients: its relation with nutritional status, anorexia and obesity. *J Am Soc Nephrol* 8: 250A, 1997.