



Artículo de revisión

Estrategias nutricionales para evitar la saciedad temprana en pacientes oncológicos

Karla Sánchez-Lara,* Ricardo Sosa-Sánchez,* Dan Green-Renner*

* Centro Oncológico Integral Diana
Laura Riojas de Colosio. Fundación
Clínica Médica Sur, México, D.F.

Correspondencia:
Karla Sánchez-Lara
Centro Oncológico Integral Diana Laura
Riojas de Colosio
Fundación Clínica Médica Sur,
México, D.F.
Puente de Piedra Núm. 150, Col.
Toriello Guerra, Deleg. Tlalpan, 14050
México, D.F.
5424 72 00 ext 4216, 7232. Fax: 5424
72 10. Correo electrónico:
ksanchez@medicasur.org.mx

Fecha de recepción: 11-Marzo-2008
Fecha de aceptación: 19-Junio-2008

Resumen

Antecedentes: Se estima que dos terceras partes de los pacientes con cáncer sufren de anorexia o pérdida significativa de apetito, lo que conduce a una reducción acentuada de peso y desnutrición grave (caquexia); se ha demostrado que la desnutrición en pacientes oncológicos se asocia con reducción de la respuesta al tratamiento, teniendo un impacto importante en la calidad de vida del paciente y la morbilidad, siendo una de las principales causas que contribuyen en la mortalidad de dichos individuos. Con frecuencia, la relevancia clínica de la desnutrición se subestima e incluso sólo se inician tratamientos en etapas avanzadas de la enfermedad. Los mecanismos patogénicos de la pérdida de peso asociada a cáncer tienen un complejo origen multicausal, entre éstos se encuentra un aumento en la demanda energética, con una disminución de ingestión de alimentos debida a efectos secundarios de los tratamientos: el dolor, la pérdida de apetito, ayunos prolongados y saciedad temprana. **Objetivo:** En esta revisión abordaremos el efecto de los macronutrientes en el proceso de saciedad, como parte de las estrategias nutricionales en la dieta de pacientes oncológicos con la intención de evitar la pérdida de peso y depleción proteica.

Palabras clave: Macronutrientes, saciedad, gasto energético.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2008; 16(2): 83-91

Abstract

Background: Approximately two thirds of cancer patients at advanced stages of the disease suffer from anorexia, significant weight loss and progressive malnutrition (cachexia), affecting response to anti-neoplastic therapies, impairing quality of life and increasing morbidity and mortality in fact, in cancer patients, cachexia is one important factor contributing to death. More often, the clinical relevance in malnutrition is underestimated and the treatment started in advanced stage of the illness. Weight loss in cancer patients has a complex pathogenesis mechanisms, including enhanced energy expenditure with decreased food intake because of the side effects of treatment, pain, hyporexia, starving and early satiety. **Objective:** To review of the macronutrients effect in satiety process, and nutritional strategies in cancer patients diet with the aim to avoid loss weight and muscle depletion.

Key words: Macronutriments, early satiety, energy expenditure.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2008; 16(2): 83-91

1. IMPACTO DE LA NUTRICIÓN EN LOS PACIENTES CON CÁNCER

Se estima que al tiempo del diagnóstico, 80% de los enfermos con cáncer gastrointestinal y 60% de individuos con tumores malignos primarios de otros sitios, tienen pérdida de peso sustancial.¹ Además del gran impacto en

los costos de salud,^{2,3} la desnutrición se asocia con poca respuesta al tratamiento oncológico,⁴ presentando una menor respuesta a la quimioterapia, a la radioterapia y al tratamiento quirúrgico, así como mayores efectos tóxicos.⁵ Se ha estimado que en más del 20% de los pacientes oncológicos la causa de muerte son los efectos de la inanición.⁶

2. PATOGENÉISIS DE LA PÉRDIDA DE PESO EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

La pérdida de peso en estos pacientes se da por un complejo origen multicausal,⁷ como se describirá más adelante; por un lado, existen alteraciones metabólicas que incrementan el gasto energético y por otro lado, diversos factores que promueven una disminución sustancial en la ingestión dietética de los pacientes, como los ayunos prolongados, disgeusia, saciedad temprana⁸⁻¹³ y la anorexia o pérdida de apetito¹⁴ inducida por la participación de sustancias con efectos antimetabólicos y anorexigénicos sintetizadas por el tumor como las citoquinas¹⁵ y por los efectos secundarios del tratamiento oncológico (cirugías, quimioterapia y radioterapia).¹⁶ A continuación describiremos algunos de los mecanismos que influyen en el proceso de nutrición de los pacientes oncológicos para poder desarrollar estrategias que permitan una intervención oportuna para evitar la pérdida de peso y la desnutrición.

2.1. Factores que incrementan la demanda metabólica en el paciente oncológico

Las alteraciones en el metabolismo intermedio de los pacientes oncológicos no han sido completamente comprendidas hasta el momento; sin embargo, se ha descrito que las células malignas consumen nutrientes con mayor afinidad que la de muchos tejidos normales; además se producen cambios sustanciales en el metabolismo a través de la secreción de mediadores solubles hacia la circulación sistémica, incrementando la actividad de las vías antianabólicas,¹⁷ incluyendo la proteólisis, lipólisis y un excesivo funcionamiento del ciclo de Cori en el hígado;^{18,19} en este marco, la síntesis de proteínas se torna ineficaz y el manejo de los depósitos de energía metabólica se alteran profundamente. Como resultado, el aporte de calorías y nutrientes elementales no logra revertir el balance negativo de nitrógeno y por lo tanto, no es capaz de apoyar o estimular la síntesis de proteínas en forma clínicamente relevante.

2.1.1. Modificaciones metabólicas y moleculares respecto a la termogénesis normal en pacientes oncológicos

La termogénesis se puede definir como la energía requerida para la digestión, absorción y disposición de los nutrientes. En condiciones normales, el efecto termogénico de los alimentos incrementa el gasto energético basal (GEB) después de su consumo; en el caso de las proteínas dicho incremento es de 20 a 35% de la energía consumida y en los hidratos de carbono (HC) del 5 al 15%; el efecto termogénico de las grasas está aún en debate,

algunos autores han reportado que tienen un menor efecto térmico comparado con los HC²⁰ mientras que otros autores no han encontrado diferencias entre estos dos macronutrientos.²¹ En el caso de los pacientes oncológicos, la fiebre y la elevada producción de citoquinas son otros potentes estimuladores de la termogénesis, lo que promueve un aumento sustancial del GEB y una pérdida de peso aguda.²²

Se ha reportado que aproximadamente el 60% de los pacientes oncológicos tienen un GEB alterado, de los cuales el 35% presenta un cuadro hipometabólico y 25% son hipermetabólicos. Los pacientes oncológicos con masa magra disminuida pueden tener un GEB inferior al observado en individuos con idéntico peso.²³ En un estudio realizado por Knox y cols.²⁴ se midió el GEB en 200 pacientes oncológicos y el mismo número de controles, reportando que existe una relación cercana entre la tasa metabólica calculada y la observada en controles (variación \pm 10-15%); mientras que los pacientes con cáncer tuvieron una elevación de la tasa metabólica calculada del 50 al 175%.

2.2. Factores que disminuyen el consumo energético en pacientes oncológicos

Es indudable que la sensación de hambre constituye un factor primordial para la ingestión de alimentos cuyas características pueden determinar el tiempo de supresión del acto de comer y prolongar la sensación de saciedad.²⁵ A continuación se describirán algunos mecanismos por los que el paciente oncológico reduce la ingestión alimentaria, haciendo hincapié en los procesos de saciedad temprana.

2.2.1. Interacciones huésped-tumor en la regulación del apetito y saciedad

En condiciones normales, la ingestión de alimentos está regulada principalmente por el hipotálamo.²⁶ Dentro de las principales razones de falta de apetito en los pacientes con cáncer están las interacciones inmunes huésped-tumor que incrementan la expresión cerebral de sustancias proinflamatorias, destacándose las citoquinas como la interleucina 1 (IL-1),²⁷ interleucina 6 (IL-6)²⁸ y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)²⁹ dichas sustancias parecen asociarse a "resistencia hipotalámica" a señales periféricas que informan al cerebro del estado de consumo y gasto energético,³⁰ mediante la hiperactivación de neuronas anorexigénicas POMC/CART (Pro-opiomelanocortina/transcriptor regulado por cocaína y anfetamina y corticotropina (CRF)³¹ y la supresión de las orexigénicas [NPY/AgRP (Neuropéptido Y/Proteína relacionada al agouti)].³²

2.2.2. Proceso de saciedad

La saciedad se define como un estado de inhibición de la sensación de hambre y el deseo de seguir comiendo, Huhmann y cols.⁸ han reportado que alrededor del 50% de los pacientes oncológicos refieren saciedad temprana. El proceso de saciedad se desarrolla aproximadamente 30 minutos después de haber iniciado la comida; en este proceso se distinguen cuatro fases: la sensorial, la cognitiva, la de postingestión y la de postabsorción. La primera se genera por el olor, el sabor, la temperatura y la textura de los alimentos que, tal vez, influyen en la ingestión a corto plazo. La etapa cognitiva representa las creencias del individuo, teniendo como respuestas hedónicas biológicamente claras y presentes independientemente de exposiciones previas que pueden inhibir el hambre a corto plazo. El proceso de postingestión incluye varios eventos, como la distensión abdominal, la tasa de vaciamiento gástrico, la liberación de las hormonas y la estimulación de ciertos receptores del tracto gastrointestinal. La fase de postabsorción comprende los mecanismos de acción de los metabolitos después de su absorción, como la de la glucosa y los aminoácidos que actúan directamente en el sistema nervioso central. La supresión del hambre y su control ocurre entre las fases de postingestión y postabsorción.²⁵

3. TRATAMIENTO NUTRICIONAL EN PACIENTES CON CÁNCER CON PÉRDIDA DE APETITO Y SACIEDAD TEMPRANA (FIGURA 1)

La composición nutrimental en la dieta es un factor que puede influir en la regulación de la ingestión calórica y, por tanto, en el riesgo de desnutrición; otros factores que afectan directamente el consumo calórico total son el tamaño de la porción y la densidad energética (DE) de los alimentos; a continuación se revisarán diversos trabajos que han intentado comprobar la capacidad de regulación de la ingestión dietética en relación con la composición nutrimental de la dieta; sin embargo hay que tener en cuenta que la idea de que las personas consumen una cantidad más o menos estable de alimentos, independientemente de la DE o la composición de macronutrientes de la dieta parece ser cierta en condiciones experimentales³³ pero en la vida real se desconoce cuál es la dinámica entre esas variables y la interrelación de estos factores reguladores de la ingestión ya que podrían variar en función de otros factores como la edad, el sexo y el estado fisiológico³⁴ o los patrones alimentarios, muchas veces alterados por los factores mencionados anteriormente que contribuyen a la anorexia y saciedad temprana en el paciente oncológico, en este tipo de pacientes, es necesario realizar más estudios para establecer cuál

cuáles características de las sustancias energéticas producen cambio en la magnitud e intensidad del hambre y en la aparición y duración de la saciedad (figura 1).

3.1. Tamaño de la porción

Un aspecto muy importante en el tratamiento nutricional del paciente oncológico con pérdida de apetito y saciedad temprana, es la densidad energética (energía contenida por peso de comida); como los pacientes disminuyen considerablemente la ingestión calórica, se debe promover que en poco volumen, se tenga mayor energía posible, sin embargo existe controversia al respecto; en otro estudio realizado por Kral y cols.³⁵ describen que al implementar porciones pequeñas con alta DE se incrementa el consumo calórico sin promover la saciedad temprana, no sólo en ese tiempo de comida, sino en lo subsecuente; por su parte, Rolls y cols describen que una dieta con DE alta disminuye el consumo energético *ad libitum* durante aproximadamente dos días;³⁶ cabe mencionar que estos estudios fueron realizados en personas sanas, por lo que no se describen los mecanismos que pudieran estar interviniendo en el consumo energético del paciente oncológico.

3.2. Colaciones

El fraccionamiento de la dieta es otro aspecto importante a considerar; al respecto, se ha descrito que el consumo habitual de colaciones entre comidas contribuye al incremento de peso,^{37,38} debido a que se aumenta el consumo energético total sin prolongar el intervalo interno de tiempos de comida, como lo describe el estudio realizado por Marmonier y cols,³⁹ donde se demostró que además de no existir diferencia significativa en el consumo energético y apetito en el siguiente tiempo de comida, no se incrementaron los niveles de glucosa sérica, a pesar del horario de la colación. Respecto a la composición de la colación, otro estudio realizado por los mismos investigadores,⁴⁰ donde se compararon dos grupos de sujetos con peso normal, uno con colaciones altas en proteínas y el segundo con colaciones altas en HC, se registró un retraso significativo en el horario de la comida siguiente (38 ± 16 minutos $P < 0.005$) en el grupo de proteínas, comparado con el grupo que recibió colaciones a base de HC; no hubo diferencias significativas entre consumo energético y la proporción de macronutrientes durante el siguiente tiempo de comida (cena). Podemos concluir así que una estrategia para incrementar el consumo energético total, sin disminuir el apetito en el siguiente tiempo de comida, es fraccionar la dieta de pacientes oncológicos con pérdida de peso en 4 ó 5 tomas al día, con colaciones basadas en HC.

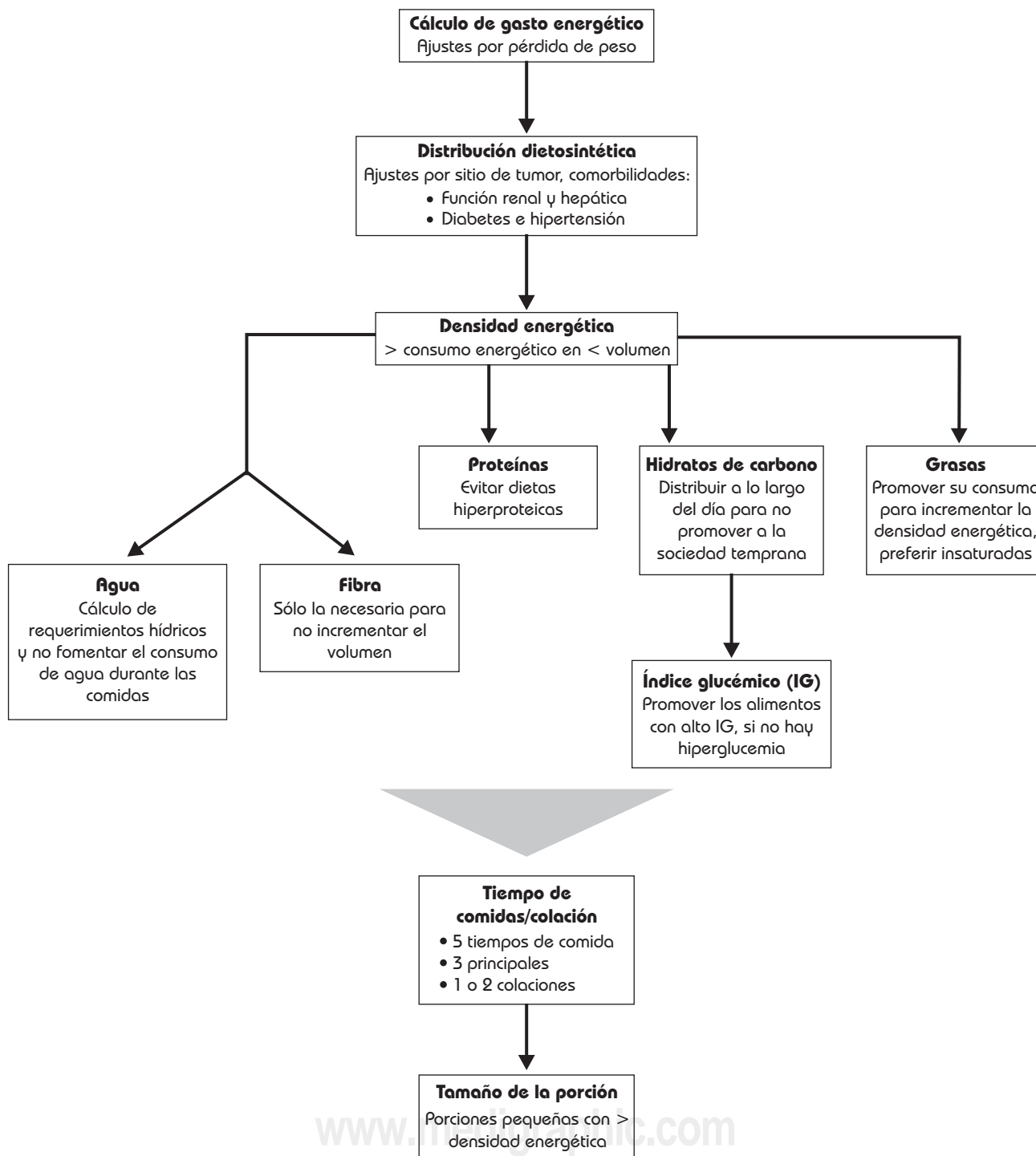


Figura 1. Estrategias en la planeación de la dietoterapia en pacientes oncológicos con saciedad temprana.

3.3. Macronutrientos

Se ha propuesto que los procesos metabólicos de los macronutrientos influyen en los mecanismos de hambre y saciedad.⁴¹ Las guías nutricionales actuales reco-

miendan un consumo de macronutrientos con energía total al día con la siguiente distribución: 55% de HC, grasas 30%, y 15% de proteínas.⁴² En el caso de los pacientes oncológicos que cursan con hipermetabolismo, anorexia y saciedad temprana, existe un balance negativo

de energía, lo que conlleva a una supresión en la oxidación de la glucosa y un aumento en la oxidación de los ácidos grasos,⁴³ llevando así a la pérdida de peso sustancial, por lo que en la dietoterapia de dichos pacientes debemos considerar varios aspectos, como es el porcentaje de pérdida de peso, el sitio de tumor, si existe afectación renal o hepática, el estadio y las comorbilidades, por lo que dicha distribución debe ajustarse y considerar el efecto de los macronutrientes, que se describirán a continuación.

3.3.1. Proteínas

Para analizar los efectos de las proteínas en la saciedad, se han efectuado estudios donde se administraron dietas con diferente contenido proteico y se midieron las escalas de saciedad en diferentes tiempos postprandiales, de 14 estudios que compararon una dieta alta en proteínas con otro tipo de macronutriente; 11 de ellos encontraron que el consumo elevado de proteínas incrementó significativamente los niveles de saciedad;⁴³ dicho efecto se observa cuando las proteínas son del 11 al 14% del valor energético total de la dieta.^{44,45} Así mismo, se ha reportado que las dietas hiperproteicas reducen el consumo energético del tiempo de comida siguiente;⁴⁶ en un estudio de Latner y Schwartz⁴⁷ se encontró que los sujetos participantes redujeron su ingestión subsecuente de alimentos y reportaron disminución en la sensación de hambre después de una dieta alta en proteínas, en comparación con una dieta rica en HC. Existe evidencia de que las dietas hiperproteicas promueven la disminución de peso comparadas con dietas bajas en proteínas; debe señalarse que en algunos estudios las dietas no han sido isocalóricas; en 5 investigaciones donde se permitió el consumo energético *ad libitum* se encontró una disminución de peso significativa asociada a las dietas hiperproteicas.⁴⁴

3.3.2. Hidratos de carbono

Una dieta alta en hidratos de carbono (HC) reduce la oxidación de grasa corporal⁴⁸ e incrementa los niveles de triglicéridos séricos,^{49,51} lo que podría tener efectos benéficos en pacientes desnutridos; sin embargo, hay que tener en cuenta que los HC provocan marcada supresión en la ingestión de alimentos⁵² debido a que su rápida disponibilidad y su limitada capacidad de almacenamiento como glucógeno produce señales de saciedad que son enviadas al cerebro por vía vagal.⁵³

En cuanto al tipo de HC, se ha empleado una gran variedad (glucosa, fructosa, sacarosa y maltodextrinas) en estudios experimentales, observándose disminución de la ingestión energética en la siguiente comida; la

duración de la sensación de saciedad puede variar conforme a la proporción de las cargas de HC que se metabolizan,⁵⁴ Thompson y Campbell⁵⁵ observaron que un análogo de la glucosa (glucosa 2-desoxi-D) bloqueaba su utilización celular, incrementando la sensación de hambre.

Otro aspecto que debemos considerar al planear la dietoterapia en el paciente con saciedad temprana, es el índice glucémico (IG) de los alimentos; existe evidencia de que los alimentos con IG alto, como los HC refinados disminuyen la saciedad, con el subsecuente incremento de consumo energético. Algunos estudios muestran relación inversa entre el IG y la saciedad en sujetos con peso normal y en sujetos obesos.⁵⁶⁻⁵⁹ Los alimentos con alto IG limitan la disponibilidad de los sustratos metabólicos y provocan sobreingestión;⁵² previamente habrá que tomar en cuenta los parámetros bioquímicos, debido a que muchas veces el paciente oncológico tiene elevaciones de glucosa sérica por el tratamiento, sobre todo por el uso de esteroides.

3.3.3. Grasas

Además de incrementar la palatabilidad de los alimentos, las grasas contienen más del doble de energía por gramo que los HC y proteínas; una dieta alta en grasas tiene menor peso que una dieta isoenergética alta en HC, es decir, las grasas incrementan la densidad energética en los alimentos,⁶⁰ aumentando así el consumo energético total⁶¹⁻⁶⁴ por lo que una dieta con alto contenido de grasas puede resultar benéfica en el paciente hipermetabólico; por otro lado, se ha descrito que las grasas tienen un escaso poder de inhibición de la saciedad,⁶⁵⁻⁶⁸ debido a que el tejido adiposo tiene una ilimitada capacidad de almacenamiento;⁵³ se piensa que las señales de saciedad generadas por este nutriente son mediadas en su mayoría por los procesos de preabsorción y postabsorción²⁵ Schwartz y cols⁶⁹ describieron que las grasas pueden suprimir la sensación de hambre por medio de señales de corta y larga duración; las primeras se regulan por influencia de los alimentos con grasa en la liberación de colecistoquinina⁷⁰ y las segundas, por la acción de la leptina y la insulina regulando el tamaño de los depósitos de grasa.²⁵ Existen datos que demuestran que las grasas proporcionan potentes señales de saciedad directas del intestino y producen un vaciamiento gástrico lento.⁷¹ Con lo descrito anteriormente, podemos concluir que a fin de aumentar el consumo energético en pacientes oncológicos es recomendable el uso de grasas en la dieta para aumentar la DE de los alimentos, pero debemos distribuir adecuadamente este nutriente a lo largo del día para evitar favorecer la saciedad temprana en los pacientes.

3.4. Contenido de agua

El agua puede tener un papel importante en la densidad energética de la dieta debido a que aumenta el peso de los alimentos sin agregar energía así, los alimentos deshidratados presentan una mayor DE y los alimentos con alto contenido de agua son menos densos;⁷² algunos investigadores han manipulado la densidad energética, variando el contenido de agua, sin cambiar la proporción de macronutrimientos,^{73,74} dichas investigaciones han reportado que el agua servida con los alimentos disminuye la sensación de hambre durante la comida e incrementa el efecto de saciedad, ya que el líquido disminuye la capacidad gástrica, afectando los mecanismos sensoriales o cognitivos por el mayor tamaño o volumen que aparentan tener los alimentos, reduciendo así el consumo energético, comparado con los alimentos de escasa cantidad de agua;⁷⁵ sin embargo, dicha sensación de saciedad producida por el agua servida con los alimentos no se mantiene en el postprandio;⁷⁶ algunos estudios reportan que el consumo de agua antes o con los alimentos no tuvieron efecto significativo en el consumo energético total al ser utilizada como control para estudiar los efectos en el contenido energético de otras bebidas.^{77,78} Podemos concluir que es recomendable no utilizar líquidos durante los tiempos de comida, procurando hidratar al paciente entre comidas y de preferencia con líquidos que contengan otros macronutrimientos como glucosa y proteínas; también se recomienda aumentar el consumo de alimentos deshidratados, para aumentar la densidad energética en el consumo del paciente con saciedad temprana.

3.5. Fibra

Al igual que el agua, la fibra aumenta el volumen de los alimentos y retarda el vaciamiento gástrico; el efecto puede estar relacionado con el lento vaciamiento gástrico y con la disminución de los procesos de digestión y absorción.⁷⁹ Burley y cols⁸⁰ demostraron que al proporcionar de 30 a 40 gramos de fibra durante la comida del mediodía existía supresión del hambre durante seis horas y reducción de la ingestión de energía en el resto del día; los autores describen que dicho efecto es debido a que los alimentos ricos en fibra ocupan mayor espacio y retardan el vaciamiento gástrico. En el caso de la fibra soluble, se ha encontrado que produce mayor efecto de saciedad que la insoluble.⁸¹ Debido a que el paciente oncológico cursa muy frecuentemente por períodos de diarrea y/o estreñimiento, es muy importante considerar estas fases para recomendar el tipo y cantidad de fibra requerida al día; evitando un exceso, en la medida posible, para no repercutir en el incremento de la saciedad temprana.

4. CONCLUSIONES

Es de suma importancia implementar estrategias para evitar la pérdida de peso e incrementar las reservas energéticas en pacientes oncológicos; para ello, es importante considerar el sitio del tumor primario y cómo afecta el metabolismo del paciente; el cálculo y la distribución dietosintética de los nutrimentos deberá calcularse de manera individual y teniendo en cuenta las comorbilidades asociadas, como diabetes, hipertensión, edema, ascitis, función renal y hepática, entre otros. Al planear la alimentación de los pacientes oncológicos con poco apetito y/o saciedad temprana, debe buscarse mayor consumo energético en poco volumen por eso se recomienda fraccionar la dieta en 3 comidas principales y una o varias colaciones, ya que éstas no disminuyen el apetito en la siguiente comida, las porciones deben ser pequeñas con una mayor densidad energética. Otra estrategia nutricional que debemos tomar en cuenta en estos pacientes, consiste en procurar que en los días que el paciente no está bajo tratamiento como quimioterapia o radioterapia (que incrementan la pérdida de apetito y saciedad temprana), se promueva el consumo de porciones de alimento mayores, con alta DE. Tomando en cuenta el efecto de los macronutrimientos en la saciedad, se sugiere no aumentar el DE sin promover vaciamiento gástrico lento. Si no existe hiperglucemia como complicación del uso de esteroides o por otras alteraciones metabólicas, es importante incluir hidratos de carbono con índice glucémico alto, ya que disminuyen la sensación de saciedad y promueven la ingestión energética. También es conveniente valorar los requerimientos de fibra y utilizar sólo la necesaria, para no incrementar el volumen y la saciedad; en cuanto a la hidratación, es importante calcular los requerimientos diarios y distribuirlos de manera que el paciente no tome agua durante los tiempos de comida, y mantener su hidratación el resto del día.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gordon JN, Green SR, Goggin PM. Cancer cachexia. *QJM* 2005; 98: 779-88.
2. Bossola M, Pacelli F, Tortorelli A, Doglietto GB. Cancer cachexia: it's time for more clinical trials. *Annals of Surgical Oncology* 2007; 14: 276-85.
3. Van Bokhorst-de van der S, van Leeuwen PA, Kuik DJ, Klop WJ, 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.
4. Correia MI, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clinical Nutrition* (Edinburgh, Scotland) 2003; 22: 235-39.

5. Bossola M, Pacelli F, Doglietto GB. Novel treatments for cancer cachexia. *Expert opinion on investigational drugs* 2007; 16: 1241-53.
6. Mantovani GMA, Madeddu C, Gramignano G, Lusso MR, Serpe R, Massa E, Astaro G. A phase II study with antioxidants, both in the diet and supplemented, pharmacological support, progesterone, and Anti-Cyclooxygenase-2 showing efficacy and safety in patients with cancer-related anorexia/cachexia and oxidative stress. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1030-34.
7. Huhmann MBCR. Importance of nutritional screening in treatment of cancer-related weight loss. *Lancet Oncol* 2005; 6: 334-43.
8. Argiles JM, Lopez-Soriano FJ, Busquets S. Emerging drugs for cancer cachexia. *Expert opinion on emerging drugs* 2007; 12: 555-70.
9. Ottery FD. Supportive nutrition to prevent cachexia and improve quality of life. *Semin Oncol* 1995; 22(Suppl 3): 98-111.
10. Nelson KA, Walsh DSE. The cancer anorexia-cachexia syndrome. *J Clin Oncol* 1994; 12: 213-25.
11. Hutton JL, Baracos VE, Wismer WJ. Chemosensory dysfunction is a primary factor in the evolution of declining nutritional status and quality of life in patients with advanced cancer. *Journal of Pain and Symptom Management* 2007; 33: 156-65.
12. Langstein HN, Norton JA. Mechanisms of cancer cachexia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991; 5: 103-23.
13. Neary NM, Small CJ, Wren AM, Lee JL, Druce MR, Palmieri C 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.
14. Kurzrock R. The role of cytokines in cancer-related fatigue. *Cancer* 2001; 92(6 Suppl): 1684-88.
15. Toomey D, Redmond HP, Bouchier-Hayes D. Mechanisms mediating cancer cachexia. *Cancer* 1995; 76: 2418-26.
16. Argiles JM, Busquets S, Felipe A, Lopez-Soriano FJ. Molecular mechanisms involved in muscle wasting in cancer and ageing: cachexia versus sarcopenia. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2005; 37: 1084-104.
17. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2002; 52: 72-91.
18. Mantovani GMC, Maccio A, Gramignano G, Lusso MR, Massa E, Astaro G, Serpe R. Cancer-related anorexia/cachexia syndrome and oxidative stress: An innovative approach beyond current treatment. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1651-9.
19. Swaminathan R, King RF, Holmfield J, Siwek RA, Baker M, Wales JK. Thermic effect of feeding carbohydrate, fat, protein and mixed meal in lean and obese subjects. *Am J Clin Nutr* 1985; 42: 177-81.
20. Nair KSHD, Garrow JS. Thermic response to isoenergetic protein, carbohydrate or fat meals in lean and obese subjects. *Clin Sci* 1983; 65: 307-12.
21. Pi-Sunyer FX. Overnutrition and undernutrition as modifiers of metabolic processes in disease states. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(2 Suppl): 533S-7S.
22. Heber DTN. Mechanisms of cancer cachexia. *Contemp Oncol* 1995; 3: 6-10.
23. Knox LS, Crosby LO, Feurer ID, Buzby GP, Miller CL, Mullen JL. Energy expenditure in malnourished cancer patients. *Ann Surg* 1983; 197: 152-62.
24. Ramos N. Hambre, saciedad y apetito. Su repercusión en el estado de nutrición de los individuos. *Nutrición Clínica* 2002; 5: 296-308.
25. Kalra SP. Appetite and body weight regulation: is it all in the brain? *Neuron* 1997; 19: 227-30.
26. 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: 72-76.
27. 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.
28. Janik JE, Curti BD, Considine RV, Rager HC, Powers GC, Alford WG et al. Interleukin 1 alpha increases serum leptin concentrations in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3084-86.
29. Mantovani G, Maccio 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. *Journal of Molecular Medicine* 2000; 78: 554-561.
30. Morley JE, Thomas DR, Wilson MM. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 735-43.
31. Mantovani G, Maccio A, Lai P, Massa E, Ghiani M, Santona MC. Cytokine activity in cancer-related anorexia/cachexia: role of megestrol acetate and medroxyprogesterone acetate. *Semin Oncol* 1998; 25: 45-52.
32. King PJ, Widdowson PS, Doods H, Williams G. Effect of cytokines on hypothalamic neuropeptide Y release *in vitro*. *Peptides* 2000; 21: 143-6.
33. Drewnowski A. Sensory control of energy density at different life stages. *Prot Nut Soc* 2000; 59: 239-44.
34. Drewnowski A. The role of energy density. *Lipids* 2003; 38: 109-15.
35. Kral TV, Roe LS, Rolls BJ. Combined effects of energy density and portion size on energy intake in women. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 962-8.
36. Rolls BJ, Roe LS, Meengs JS. Reductions in portion size and energy density of foods are additive and lead to sustained decreases in energy intake. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 11-17.
37. Booth DA. Mechanisms from models—actual effects from real life: the zero-calorie drink-break option. *Appetite* 1988; 11: 94-102.
38. Basdevant A, Craplet C, Guy-Grand B. Snacking patterns in obese French women. *Appetite* 1993; 21: 17-23.
39. Marmonier C, Chapelot D, Louis-Sylvestre J. Metabolic and behavioral consequences of a snack consumed in a satiety state. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 854-66.
40. Marmonier C, Chapelot D, Fantino M, Louis-Sylvestre J. Snacks consumed in a nonhungry state have poor satiating efficiency: influence of snack composition on subs-

- trate utilization and hunger. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 518-28.
41. French SJ. The effects of specific nutrients on the regulation of feeding behaviour in human subjects. *Proc Nutr Soc* 1999; 58: 533-9.
 42. García A. Ingesta de nutrientes: conceptos y recomendaciones internacionales. *Nutr Hosp* 2006; 21: 437-47.
 43. Astrup A. Macronutrient balances and obesity: The role of diet and physical activity. *Public Health Nutr* 1999; 2: 341-7.
 44. Halton TL, Hu FB. The effects of high protein diets on thermogenesis, satiety and weight loss: a critical review. *J Am Coll Nutr* 2004; 23: 373-85.
 45. De Castro JM. Macronutrient relationship with meal patterns and mood in the spontaneous feeding behavior of humans. *Physiology & Behavior* 1987; 39: 561-9.
 46. Blundell JE, King NA. *Overconsumption as a cause of weight gain: behavioural-physiological interactions in the control of food intake (appetite)*. Ciba Foundation Symposium 1996; 201: 138-54.
 47. Latner JDSM. The effects of a high-carbohydrate, high-protein or balanced lunch upon later food intake and hunger ratings. *Appetite* 1999; 33: 119-28.
 48. McGarry JD. Glucose-fatty acid interactions in health and disease. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 500S-4S.
 49. Wolfe BM, Giovannetti PM. Short-term effects of substituting protein for carbohydrate in the diets of moderately hypercholesterolemic human subjects. *Metabolism: Clinical and Experimental* 1991; 40: 338-343.
 50. Parker B, Noakes M, Luscombe N, Clifton P. Effect of a high-protein, high-monounsaturated fat weight loss diet on glycemic control and lipid levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 425-30.
 51. Sidossis LS, Mittendorfer B, Walser E, Chinkes D, Wolfe RR. Hyperglycemia-induced inhibition of splanchnic fatty acid oxidation increases hepatic triacylglycerol secretion. *Am J Physiol* 1998; 275: 798-805.
 52. Ludwig DS, Majzoub JA, Al-Zahrani A, Dallal GE, Blanco I, Roberts SB. High glycemic index foods, overeating, and obesity. *Pediatrics* 1999; 103: E26.
 53. Read NWFS, Cunningham K. The role of gut in regulating food intake in man. *Nutr Rev* 1994; 52: 1-10.
 54. Van Amelsvoort JM, Weststrate JA. Amylose-amylopectin ratio in a meal affects postprandial variables in male volunteers. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 712-18.
 55. Thompson DACR. Hunger in humans induced by 2-deoxy-D-glucose: glucoprivic control of taste preference and food intake. *Science* 1977; 198: 1065-8.
 56. Haber GB, Heaton KW, Murphy D, Burroughs LF. Depletion and disruption of dietary fibre. Effects on satiety, plasma-glucose, and serum-insulin. *Lancet* 1977; 2: 679-82.
 57. Holt S, Brand J, Soveny C, Hansky J. Relationship of satiety to postprandial glycaemic, insulin and cholecystokinin responses. *Appetite* 1992; 18: 129-41.
 58. Leathwood P, Pollet P. Effects of slow release carbohydrates in the form of bean flakes on the evolution of hunger and satiety in man. *Appetite* 1988; 10: 1-11.
 59. Rodin J, Reed D, Jamner L. Metabolic effects of fructose and glucose: implications for food intake. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 683-9.
 60. Poppitt SD, Prentice AM. Energy density and its role in the control of food intake: evidence from metabolic and community studies. *Appetite* 1996; 26: 153-74.
 61. Lissner L, Levitsky DA, Strupp BJ, Kalkwarf HJ, Roe DA. Dietary fat and the regulation of energy intake in human subjects. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 886-92.
 62. Stubbs RJ, Harbron CG, Murgatroyd PR, Prentice AM. Covert manipulation of dietary fat and energy density: effect on substrate flux and food intake in men eating *ad libitum*. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 316-329.
 63. Miller DL, Castellanos VH, Shide DJ, Peters JC, Rolls BJ. Effect of fat-free potato chips with and without nutrition labels on fat and energy intakes. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 282-90.
 64. Olin AO, Osterberg P, Hadell K, Armyr I, Jerstrom S, Ljungqvist O. Energy-enriched hospital food to improve energy intake in elderly patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1996; 20: 93-7.
 65. Doucet E, Tremblay A. Food intake, energy balance and body weight control. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 846-855.
 66. Rolls BJ. Carbohydrates, fats, and satiety. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 960S-7S.
 67. Blundell JE, Burley VJ, Cotton JR, Lawton CL. Dietary fat and the control of energy intake: evaluating the effects of fat on meal size and postmeal satiety. *Am J Clin Nutr* 1993; 57(5 Suppl): 772S-7S.
 68. Schutz Y, Flatt JP, Jequier E. Failure of dietary fat intake to promote fat oxidation: a factor favoring the development of obesity. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 307-14.
 69. Schwartz MW, Baskin DG, Kaiyala KJ, Woods SC. Model for the regulation of energy balance and adiposity by the central nervous system. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 584-96.
 70. Blundell JE, Cotton JR, Delargy H, Green S, Greenough A, King NA et al. The fat paradox: fat-induced satiety signals versus high fat overconsumption. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19: 832-5.
 71. Castiglione KE, Read NW, French SJ. Food intake responses to upper gastrointestinal lipid infusions in humans. *Physiology & Behavior* 1998; 64: 141-5.
 72. Rolls B, Bell E, Castellanos V, Chow M, Pelkman, Thorwart M. Energy density but not fat content of foods affected energy. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 863-81.
 73. Bell EA, Castellanos VH, Pelkman CL, Thorwart ML, Rolls BJ. Energy density of foods affects energy intake in normal-weight women. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 412-20.
 74. Rolls BJ, Castellanos VH, Halford JC, Kilara A, Panyam D, Pelkman CL et al. Volume of food consumed affects satiety in men. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 1170-7.
 75. Rolls BJ, Bell EA, Thorwart ML. Water incorporated into a food but not served with a food decreases energy intake in lean women. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 448-55.
 76. Lappalainen R, Mennen L, van Weert L, Myykkanen H. Drinking water with a meal: a simple method of coping with feelings of hunger, satiety and desire to eat. *Eur J Clin Nutr* 1993; 47: 815-19.
 77. Rolls BJ, Kim S, Fedoroff IC. Effects of drinks sweetened with sucrose or aspartame on hunger, thirst and

- food intake in men. *Physiology & Behavior* 1990; 48: 19-26.
78. Rodin J. Comparative effects of fructose, aspartame, glucose, and water preloads on calorie and macronutrient intake. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 428-35.
79. Mela DJ. Fetal origins of food preferences? *Br Nutr Fdn Bull* 1997; 22: 159-66.
80. Burley VJPA, Blundell JE. Sustained post-ingestive action of dietary fiber: Effects of sugar beet fiber supplements on satiety. *Human Nutr Diet* 1993: 643-50.
81. Stevens J, Levitsky DA, VanSoest PJ, Robertson JB, Halkwarf HJ, Roe DA. Effect of psyllium gum and wheat bran on spontaneous energy intake. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 812-17.