総　説

心不全患者におけるカヘキシー

Cardiac Cachexia in Patients with Heart Failure

佐藤 幸人[1,*]　藤原 久義[1]　藤原 兒子[2]　鷹津 良樹[1]

Yukihito SATO, MD, PhD, FJCC[1,*], Hisayoshi FUJIWARA, MD, PhD, FJCC[1], Takako FUJIWARA[2], Yoshiki TAKATSU, MD, PhD[1]

[1] 兵庫県立尼崎病院循環器内科, [2] 園田学園女子大学人間健康学部食物栄養学科

要　約

肥満は心血管病変や心不全発症の危険因子であるが，心不全患者では低体重が予後不良因子であることが多くの疫学調査から示され，obesity paradoxと呼ばれていた．2008年，ワシントンで開催されたカヘキシー・コンセンサス・カンファレンスにおいて，心不全患者に認められるカヘキシーは，炎症の亢進，インスリン抵抗性，蛋白異化の亢進など多くの因子を包括した概念として提唱され，骨格筋のみならず脂肪組織の減少も伴うとされた．カヘキシーは心不全の程度とは相関がなく，独立した危険因子であるが，単純なカロリー補給だけではカヘキシーを緩和しないと考えられており，病態解明と治療法の検討が急務である．

<Keywords> 心不全　カヘキシー　サイトカイン　栄養

J Cardiol Jpn Ed 2012; 7: 177 – 187

はじめに

一般住民において，肥満は独立した将来の心不全発症の危険因子であることが，Framingham Heart Studyにより示されている[1]．その結果によると，5,881例14年間の検討においてbody mass index（BMI）が1 kg/m^{2}増加するに伴って男性5%，女性7%心不全の発症リスクが増加した．肥満は高血圧，糖尿病，脂質異常症を合併しやすく，危険因子を介して直接または間接的に心不全を発症する可能性や，肥満自体が血行動態負荷，液性因子の活性化をもたらして心不全を発症する機序などが推測されている．

一方，心不全患者においては6カ月以上の経過における7.5%以上の体重減少が年齢，New York Heart Association（NYHA）機能分類，左室駆出率などの心不全の予後規定因子とは独立した予後悪化因子であり，心不全患者では体重が増加していることが予後良好であるという報告がAnkerらによって報告され[2]，“obesity paradox”といわれていた[3]．近年，大規模多施設試験でも同様の検討が行われ，慢性心不全患者ではCandesartan in Heart Failure：Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity（CHARM）により，7,599例の心不全患者において低BMIが予後不良因子であることが報告され[4]，急性心不全ではAcute Decompensated Heart Failure National Registry（ADHERE）により108,927例において同様の報告がなされた[5]．このような状況を受けて欧米では，2008年にワシントンで開催されたカヘキシー・コンセンサス・カンファレンスにおいて心不全にみられるカヘキシーの概念が改めて提唱され，以後その病態解明と治療法の検討が行われつつある．

カヘキシーの概念

カヘキシーはギリシャ語で「悪い‒状態」を意味する言葉とされ，心不全のほかchronic obstructive pulmonary disease（COPD）や癌などでも認められる[6]．2008年，カヘキシーは炎症の亢進，インスリン抵抗性，蛋白異化の亢進など多くの因子を包括した概念として改めて提唱された[7]（**図1**）．しばしばカヘキシーはanorexiaやsarcopeniaと同義語のように扱われてきた．しかし，anorexiaは十分な栄養が補充されれば改善されるが，カヘキシーは栄養補充のみでは改善しない複雑な病態を多く含んでいる．また，心不全にみられるカヘキシーでは骨格筋の筋肉量も減少するが[8]，脂肪組織も減少する点において，主として加齢による骨格筋の筋肉量と筋力低下を

*兵庫県立尼崎病院循環器内科
660-0828 尼崎市東大物町1-1-1
E-mail: yukihito.sato@gmail.com

2012年5月21日受付，2012年6月21日受理

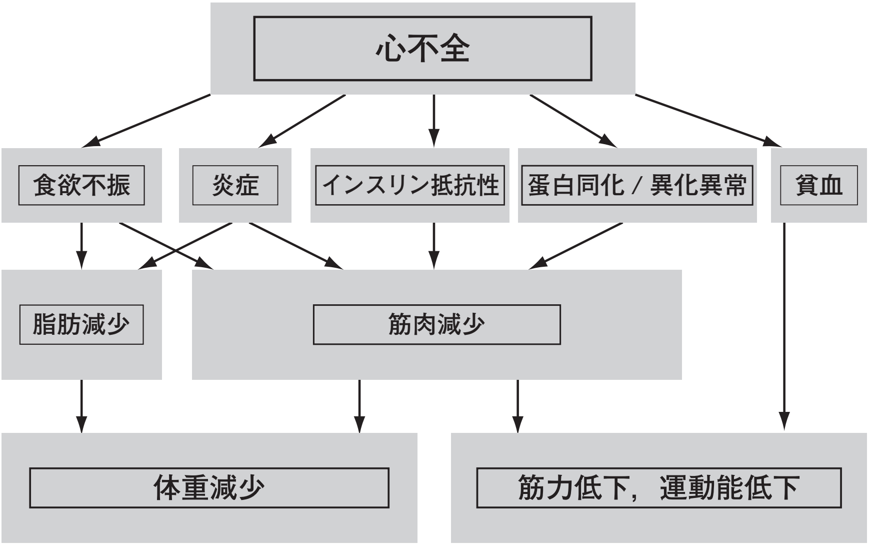

図1　カヘキシーの概念.
カヘキシーは炎症の亢進，インスリン抵抗性，蛋白異化の亢進など多くの因子を包括した概念であり，骨格筋の筋肉量とともに，脂肪組織も減少する．(Evans ら[7]より改変)

表1　カヘキシーの診断基準[7].

1.	慢性疾患の存在
2.	12カ月における5%以上の体重減少またはBMI＜20 kg/m^2
3.	以下のうち3つを満たすこと
	筋力低下
	倦怠感
	食欲不振
	低除脂肪量指標
	生化学指標異常
	炎症亢進：CRP＞5.0 mg/ℓ，IL-6＞4.0 pg/ml
	a：ヘモグロビン＜12 g/dl
	b：血中アルブミン＜3.2 g/dl

主徴とするsarcopeniaとも異なるとされた[9]．カヘキシーの程度は直接NYHA心機能分類とは相関しておらず，これらとは独立した現象であることも報告されている[10]．さらに，一般に心不全患者では左室心筋重量は増加するのに対し，カヘキシーの心不全患者では骨格筋，脂肪組織の減少のみでなく，左室心筋重量が低下することが心エコー所見[11]やmagnetic resonance imaging (MRI) 所見[12]より示されている．

表1にコンセンサスカンファレンスによるカヘキシーの定義を示す[7]．血液検査所見として炎症亢進[13]，貧血[14]，低アルブミン[15]があげられているが，これらはいずれも心不全患者において予後不良因子であることが報告されている．そのほかの血液検査として，心不全患者においては低コレステロール血症も予後不良因子と報告されているが，カヘキシーの存在と低コレステロール血症に相関は認められなかったと報告されている[16]．また低リンパ球血症も心不全患者において予後不良因子であるが[17–19]，心不全患者において低リンパ球が認められる原因としては，血中interleukin (IL) -6の増加が血中コルチゾール濃度を上昇させ[10]，リンパ球を減少させるためと考えられている．

病　態

カヘキシーの病態を一元的に論じることは現在困難とされるが，数多くのメカニズムが提唱されている．

1．液性因子，代謝異常

1) 炎症性サイトカイン

1990年にLevineらはカヘキシーを呈した心不全患者においてtumor necrosis factor-α（TNF-α）の血中濃度が亢進していることを示した[20]．またTNF-α，IL-6，血中可溶性TNF-α受容体の増加は，心不全患者において予後不良因子である[13,21]．炎症性サイトカインを外部から投与した場合や，

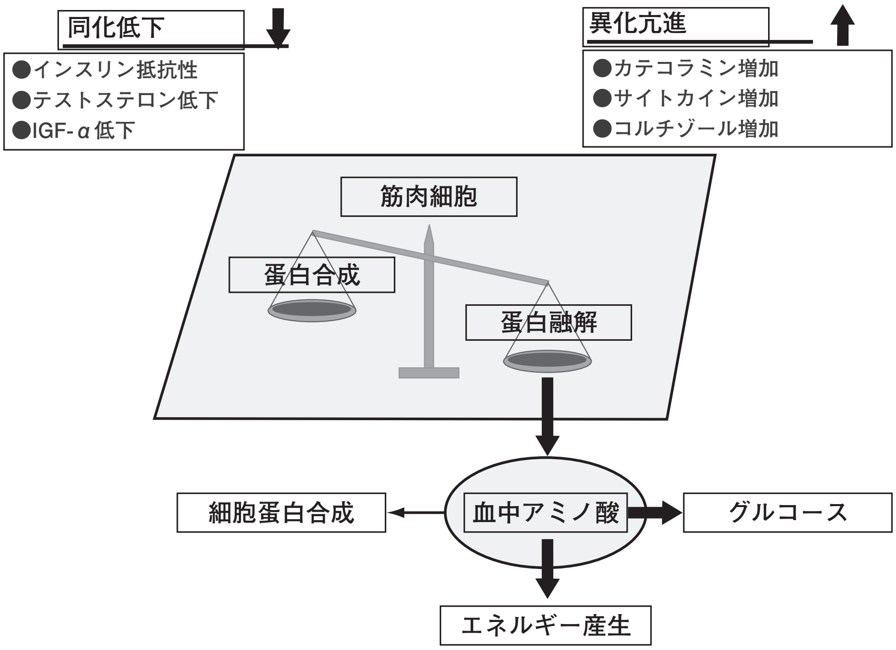

図2　蛋白異化と同化のバランス．
健常人では1日250～350 gの筋肉蛋白がアミノ酸に分解され，一部は蛋白合成に再利用され，一部のアミノ酸は血中にプールされる．その一部は肝臓で糖新生を受けグルコースとなり，エネルギーとして使用される．カテコラミン，炎症性サイトカイン，コルチゾールは蛋白異化を亢進し，インスリン，テストステロン，insulin like growth factor（IGF）- αは同化を亢進する．（Pasiniら[31]より改変）

遺伝子を過剰発現する動物モデルでは心不全類似の病態が観察されることより，炎症性サイトカインは心不全の病態に深く関与していると推測されている．カヘキシーとの関連においては,TNF- αは蛋白異化にかかわっているとされるが,TNF- α，IL-6は肝臓におけるアルブミン合成を阻害し[22]，TNF- α，IL-1は脳に直接作用して食欲を低下させることなども報告されている[23]．

心不全患者に認められる炎症性サイトカインの由来について，心不全患者では血中エンドトキシン濃度が高いことが報告されており，腸管浮腫の存在により腸管の透過性が亢進し[24]，腸管内のグラム陰性菌のエンドトキシンが血中に流出，エンドトキシンは細胞に働いて炎症性サイトカインを産生させるという説がある[25]．心不全患者では血中コレステロール値が高いほど予後良好であるが[16]，その病態機序の一つとしてコレステロールはエンドトキシンの活性を阻害する作用があるためと推測されている[26]．

2）インスリン抵抗性

インスリンは蛋白同化を促進するが，インスリンが作用する骨格筋はグルコース利用の約70％を占め，骨格筋にインスリン感受性があることはインスリンが血糖降下作用を現すうえでも重要である．交感神経や炎症性サイトカインの活性は，インスリンの抵抗性に関与し高血糖状態を作ると考えられているが[27]，心不全患者ではインスリン抵抗性が認められ，予後不良因子であることが報告されている[28-30]．

3）蛋白同化／異化

蛋白異化と同化はそれぞれ異なった刺激を受けており，そのバランスは蛋白の合成と分解を決定する．健常人では1日250～350 gの筋肉蛋白がアミノ酸に分解され，一部は蛋白合成に再利用され，一部のアミノ酸は血中にプールされる．その一部は肝臓で糖新生を受けグルコースとなり，エネルギーとして使用される．コルチゾール，カテコラミン，炎症性サイトカインは異化を亢進し，インスリン，テストステロン, insulin like growth factor（IGF）- αは同化を亢進する. 心不全では，コルチゾール，カテコラミン，炎症性サイトカインの血中濃度は上昇し，インスリン抵抗性，テストステロン低下などが認められ，蛋白異化亢進バランスの異常が生じていると考えられる（**図2**）[10,31-33]．

成長ホルモン（growth hormone：GH）は，下垂体から分

泌され筋肉において蛋白合成を促進するが，その作用はソマトメジンやIGFを介するとされる[34]．心不全患者では血中GHは亢進しているが[10]，IGFは低下しており，いわゆるGH抵抗性が生じているとされる[35]．心不全におけるGH補充療法は少数例の検討において有効に思われたが[36,37]，その後の有意な試験結果が見出されておらず，GH抵抗性がその効果を阻害している可能性が考えられている．

4）脂肪分解

カヘキシーにみられる脂肪組織の減少には脂肪分解の亢進があると推測されている．交感神経系の亢進に伴うカテコラミンや，炎症系の亢進に伴うTNF-αの作用で脂肪組織中のリポ蛋白リパーゼ（LPL）の活性が高まり，脂肪細胞中の脂肪が分解される．またインスリンは脂肪分解を阻害するが，心不全ではインスリン抵抗性が認められ，脂肪分解優位な状態になっていると推測されるが，詳細な検討は今後の課題である[38]．

2．栄養素の異常

心不全患者では，食欲低下，味覚異常の合併，カロリー制限を主体とした食事指導や腸管の吸収不良などにより，種々の栄養素の欠乏が生じる．

1）アミノ酸

心不全における個々のアミノ酸欠乏については今後の検討を待たねばならないが，特定の血中アミノ酸が低下していた場合，欠乏を示唆するが，上昇していた場合でも異常ととらえるべきである．タウリンは蛋白合成や，心筋代謝にはかかわらないが，抗酸化作用や細胞のカルシウムチャネル，ナトリウムチャネルにかかわるとされ，その結果，心筋をカルシウム過負荷から保護すると考えられている．タウリンは生体内でも合成されるが，大部分は食物から摂取される．心不全では組織中のタウリンは枯渇しており，実験的に外部から投与すると心不全が改善することが報告されているが[39]，ヒトでは運動能力を検討した少数例の報告しかない[40]．

ホモシステインは，必須アミノ酸の一つであるメチオニンの代謝における中間生成物であるが，酸化ストレスや線維化に関与し，動脈硬化疾患との関連が指摘されていた[41]．近年，ホモシステインでは陰性変力作用が報告されているが[42]，Framingham Heart Studyにおいて高ホモシステイン血症は，心不全発症の危険因子であることが報告されている[43]．

2）ビタミン

従来，脚気心においてはビタミンB1欠乏が主体であり，補充療法が行われている．抗酸化作用を持つビタミンとして，心不全ではビタミンC，ビタミンEが主に検討されており，血中ビタミンC濃度の低下は将来の心不全発症の危険因子であることが最近報告された[44]．しかし，ビタミンE投与による心不全予防効果は，一次予防[45]，二次予防[46]ともに認められていない．またビタミンE，ビタミンC投与による生存率改善効果を検討したメタ解析においても，その長期効果は不明であった[47]．

3）補酵素

コエンザイムQ_{10}（CoQ_{10}）は，心筋ミトコンドリアにおける電子伝達系の酸化還元に補酵素的役割を果たし，抗酸化剤でもある．心不全患者の心筋内では，CoQ_{10}は枯渇しており，実験的に外因性に投与されたCoQ_{10}によって，血中CoQ_{10}濃度と細胞内CoQ_{10}濃度が上昇し，adenosine triphosphate（ATP）産生速度を速め心筋収縮力を改善することが報告されている．ヒトでも同様の検討が多数行われたが，過去の報告はいずれも症例数が少ないこと，現在のangiotensin converting enzyme（ACE）阻害薬，β遮断薬などの基本薬を投与した上乗せ効果の検討をする必要があること，効果判定は生存率や入院回避という心血管イベントまで調査する必要があることなどから，その効果は今後の検討課題となっている[48,49]．

治療法

心不全にみられるカヘキシーの病態は複雑であるために，単純な栄養補給のみでは治療不可能である．現在，ガイドラインなどによりコンセンサスの得られたカヘキシーの治療法は存在しないが，その基本概念は構築されつつある．

1．心不全の基礎治療（ACE阻害薬，β遮断薬）

カヘキシーは心不全がコントロールできれば方法にかかわらず消退すると考えられている．ACE阻害薬，β遮断薬は生存率の改善効果が示されており，心不全のガイドラインでも強く投与が推奨されているが，これら基本薬の体重減少に対する抑制効果が報告されている．Studies of Left Ventricular Dysfunction Prevention Trial（SOLVD）のサブ解析ではACE阻害薬エナラプリルが心不全患者において体重減少を抑制することが示された．1,929例中817例（42%）の心不全

患者が8カ月の間に5%以上の体重減少をきたしたが，エナラプリル（20 mg/日）はプラセボと比較して有意に体重減少を抑制した（補正ハザード比：0.81，95%信頼区間：0.70–0.94，p＝0.0054）[50].

β遮断薬ではCarvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial（COPERNICUS）のサブ解析において，カルベジロール（目標投与量：25 mg/日）は体重減少を有意に抑制した[51]．2,262例の心不全患者においてプラセボ群では14.1%，カルベジロール群では10.2%に経過中のカヘキシーが認められた（p＝0.005）．また，BMIが増加すると死亡率が有意に減少した（p＜0.0001）．興味深いことにβ遮断薬による体重増加は筋肉量の増加ではなく，脂肪量の増加であることが示されており[52]，β遮断薬は代謝を抑制し，交感神経活性を低下させ，脂肪分解を抑制する機序が考えられている．

2．テストステロン

テストステロンには蛋白同化作用があるが，男性の心不全患者では血中テストステロンが減少しており，予後不良因子であることが報告されている[33]．テストステロンは経口投与ではただちに肝臓で代謝を受けるために，注射薬などで検討されることが多いが，近年，心不全患者においてテストステロン補充療法が検討されている．35例の心不全患者においてテストステロン投与12週後，運動能と筋力の改善が報告された[53]．最近報告された合計症例数198例のメタ解析では（男性：84%，平均年齢：67歳，平均左室駆出率：28%，ACE阻害薬/ARB処方率：90%，β遮断薬処方率：68%），52週後，テストステロン投与群ではプラセボ群と比較して6分間歩行：54.0 m，漸増シャトルウォーキングテスト：46.7 m，最高酸素摂取量（peak VO_2）：2.70 ml/kg/minの改善を認めた．またインスリン抵抗性指数の改善を認めたが，左室駆出率，B-type natriuretic peptide（BNP）値は改善せず，心血管イベントはテストステロン群とプラセボ群に差を認めなかった（テストステロン群7% vs. プラセボ群6%，p＝1.00）．したがって心不全患者において，テストステロン投与は運動能力を改善したが左室駆出率は改善しておらず，その効果は心臓よりも末梢の筋肉増大に関係している可能性があると考えられた[54].

3．グレリン

グレリンは，Kojimaらにより発見されたペプチドで[55]，主に胃から産生され，腸管，膵臓，腎臓などでも少量産生される．下垂体に作用してGH分泌を促進し，視床下部に作用して食欲を増進させる働きを持ち，肥満患者では血中濃度は減少している[56]．Nagayaらは74例の心不全患者において血中グレリン濃度は増加しており，GH，TNF-α濃度，BMI低下と相関することを報告した[57]．また10例の心不全患者において，グレリンの静脈投与により除脂肪量増加，左室駆出率改善，BNP低下が認められたことを報告し，心不全に認められるカヘキシーに対する治療法としての可能性を示した[58]．しかし，カヘキシーの患者において，食欲を増進させるグレリン血中濃度が上昇している事実は，これらの患者ではグレリンが有効利用されていないことを示しており，グレリン抵抗性の状態である[59]．したがって，グレリン抵抗性という本質的な病態が改善されないかぎり，外部からグレリンを投与してもその効果は発揮されにくいとも推測される．

4．食事療法

心不全患者では代謝が亢進しており[60]，カロリー摂取が相対的に少ないことが指摘されている[61]．しかし，カヘキシーの病態は複雑であるので，単純なカロリー供給だけではカヘキシーの状態から脱することは困難であることも示唆されている[62].

1）基本的食事パターン

食生活は直接，間接的に生体内の炎症系に影響を及ぼし[63]，野菜，果物[64]，胚芽を含んだ全粒穀物[65]の摂取が心血管イベントを抑制することが，多くの疫学試験より示されている．また「魚，野菜，果物，ワイン，全粒穀物」を中心とした地中海式ダイエットが，心血管イベントの抑制と関連することも報告されている[66]．Lyon Diet Heart Studyでは心筋梗塞後の患者を対象に，地中海式ダイエットによる冠動脈イベントの抑制が認められた[67,68].

「心血管病変を減少させるためのダイエット，ライフスタイルの目標」としてAmerican Heart Associationは，野菜，果物の摂取，胚芽を含んだ全粒穀物，魚油摂取の重要性をあげている[69]．また果物，野菜の摂取が心不全発症を抑制することが，最近Physicians' Health Studyより報告されている[70].

2）栄養補充

経口摂取したアミノ酸は膵臓による消化を受けず，直接血中へ吸収される．経口アミノ酸サプリメントにより心不全によ

るカヘキシー自身が改善したという報告はないが，経口アミノ酸サプリメント（8 g/日）により，43例の心不全患者の運動能力が30日後に改善したという報告や[71]，経口アミノ酸サプリメントにより105例の心不全患者の左室駆出率が6カ月後に改善したという報告がある[72].

高カロリーサプリメントを用いた検討は最近になって少数例の検討が報告された. 1日600kcal（蛋白20 g, 炭水化物72 g, 脂肪26 g）のサプリメントを6週間，カヘキシーである心不全患者に投与したところ，有意に体重増加（主に脂肪組織の増加），血中コレステロール値の増加，血中TNF-α値の低下を認め，Minnesota living with heart failure questionnaireによるquality of life（QOL）も改善したとの報告がある[73]. しかし26症例での検討であり，今後同様の試験結果が待たれる.

3) n-3系不飽和脂肪酸

魚油であるn-3系不飽和脂肪酸のドコサヘキサエン酸（docosahexaenoic acid：DHA），エイコサペンタエン酸（eicosapentaenoic acid：EPA）のカヘキシーに対する効果の検討も行われている. 膵臓癌患者にEPAを投与したところ，CRPが低下して体重減少が停止したという報告[74]や，EPA 2.2 gを含んだ約600 kcal（蛋白質32 g）の栄養補給を行ったところ，カヘキシーの進行が停止して，体重が増加に転じたという報告がある[75]. 心不全では，1998年にイヌの心不全モデルにおいて，EPA＋DHA投与がIL-1を抑制し，カヘキシーを改善することが報告されている[76]. また少数例ではあるが14例の心不全患者での検討（7例はプラセボ群）において，EPA＋DHAが炎症性サイトカインを抑制し，カヘキシーを抑制したという報告もある[77].

心不全患者に対する魚油の効果についての検討としては心筋梗塞後の患者を対象としたGruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico（GISSI）Prevention-Trialがあり，突然死抑制効果が認められた[78]. GISSI-HFでは7,000例の心不全患者において，EPA＋DHAは総死亡と心イベントによる入院を有意に抑制した[79]. また，拡張型心筋症患者においてn-3系不飽和脂肪酸投与が左室機能を改善し，心不全入院を抑制することも報告された[80]. 今後，心不全のカヘキシーと魚油の関連について，さらなる検討が必要である.

5. 運動療法

加齢による筋肉喪失を主徴とするsarcopeniaでは運動療法は効果的であることが報告されている[81,82]. 心不全におけるカヘキシー患者では，筋肉量は減少し，筋力のみでなく，疲労性も亢進している[83]. 持久性トレーニング，抵抗性トレーニングともに，カヘキシー患者における検討は少数しか報告されていない[84]. 最近，sarcopeniaについて運動単独療法やアミノ酸補充単独療法よりも，両者を組み合わせたほうが，筋肉量，運動機能についてより良い効果が得られることが報告されており[85]，カヘキシーについても同様の検討が望まれる.

6. その他の展望

1) ミオスタチン

ミオスタチン/別名growth differentiation factor（GDF）-8は，1997年にMcPherronらによって発見された，transforming growth factor（TGF）-βスーパーファミリーに属する26 kDaの糖蛋白質であり，正常では筋肉増殖の負の制御因子としての機能を担っている[86]. ミオスタチン発現レベル上昇は，筋肉量の減少/消耗をもたらし，ミオスタチン遺伝子に欠損/異常のあるウシ，マウスでは，野生型に比べ筋肉量が2～3倍に増加することが観察されている. ヒトにおいても癌患者のカヘキシーにかかわっていることが報告されている[87]. 心不全患者では血中ミオスタチンが上昇していることが最近報告され[88]，ミオスタチンを制御してカヘキシーを治療する方法の検討が今後期待される[89].

2) 抗サイトカイン療法

可溶性TNF-α受容体であるエタネルセプトは，可溶性TNF-αに結合してTNFの作用を阻害するが，関節リウマチなどで使用されている. しかしResults of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation（RENEWAL）では，心不全患者においてエタネルセプトは心血管イベント抑制作用を示さなかった[90]. このほか，間接的な抗サイトカイン作用を期待してサリドマイド，ペントキシフィリンの検討も行われているが，その有効性に関しては結論が得られていない.

3) インスリン抵抗性改善薬

心不全患者はインスリン抵抗性の状態になっているため，インスリン抵抗性改善薬の検討も行われており，チアゾリジン系薬剤のピオグリダゾンに心不全発症抑制効果があることが報告されている[91]. しかしピオグリダゾンには水貯留作用があり，既存の心不全患者には使用できない. 今後，他のイ

ンスリン抵抗性改善薬の開発，検討が望まれる．

4) 食欲増進剤

メゲストロールは人工的に合成されたプロゲスチンの一種で，更年期障害の治療，乳癌，子宮内膜癌の治療薬として使用されている．副作用として食欲増進作用があるために，カヘキシーに対しての検討が行われている．癌患者に投与した場合，食欲が増進し，体重減少が抑制されることが示されているが[92]，心不全患者に対するメゲストロールの検討はない．

5) アディポネクチン，レプチン

アディポネクチンは脂肪組織から産生されるアディポサイトカインで抗炎症，抗動脈硬化作用，インスリン感受性作用を持つ[93]．疫学的に肥満患者では，アディポネクチンは低下しており，低アディポネクチンは心血管イベントの危険因子である[94]．一方，心不全患者では高アディポネクチンが危険因子であり[95]，実験的にアディポネクチンを投与した場合，体重減少をきたす事実との関連が推測されている[96]．しかし，脂肪組織が減少しているカヘキシー患者で脂肪組織から産生されるアディポネクチンが高値になる理由は不明である．一方，レプチンも脂肪組織から産生されるが，その作用は末梢血中から中枢神経に移行して食欲を低下させ，過食を防ぎ体重維持に働く[97]．カヘキシーの心不全患者におけるレプチン濃度はやや低下するものの，有意とする報告と有意でないとする報告が混在しており，その解釈，介入法は今後の検討を要する[98]．

おわりに

心不全におけるカヘキシーの概念は提唱されたばかりであり，病態解明，治療法ともに今後の検討が望まれる．理論的には末期心不全にみられるカヘキシーへの対策は，一般住民を対象とした心不全の一次予防の場合とは区別して考えるべきであり，予防の段階では肥満抑制を検討するが，心不全発症後は低体重の予防，改善という逆のことを考えなければならない．また，急性心不全では数日間で急速に栄養状態が悪化する可能性もあり，今後慢性心不全だけでなく，急性心不全における栄養の病態解明も急務である．

文　献

1) Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. Obesity and the risk of heart failure. N Engl J Med 2002; 347: 305–313.
2) Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, Harrington D, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. Lancet 1997; 349: 1050–1053.
3) Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 1925–1932.
4) Kenchaiah S, Pocock SJ, Wang D, Finn PV, Zornoff LA, Skali H, Pfeffer MA, Yusuf S, Swedberg K, Michelson EL, Granger CB, McMurray JJ, Solomon SD; CHARM Investigators. Body mass index and prognosis in patients with chronic heart failure: insights from the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. Circulation 2007; 116: 627–636.
5) Fonarow GC, Srikanthan P, Costanzo MR, Cintron GB, Lopatin M; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. An obesity paradox in acute heart failure: analysis of body mass index and inhospital mortality for 108,927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. Am Heart J 2007; 153: 74–81.
6) 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.
7) Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, Jatoi A, Kalantar-Zadeh K, Lochs H, Mantovani G, Marks D, Mitch WE, Muscaritoli M, Najand A, Ponikowski P, Rossi Fanelli F, Schambelan M, Schols A, Schuster M, Thomas D, Wolfe R, Anker SD. Cachexia: a new definition. Clin Nutr 2008; 27: 793–799.
8) Piepoli MF, Kaczmarek A, Francis DP, Davies LC, Rauchhaus M, Jankowska EA, Anker SD, Capucci A, Banasiak W, Ponikowski P. Reduced peripheral skeletal muscle mass and abnormal reflex physiology in chronic heart failure. Circulation 2006; 114: 126–134.
9) von Haehling S, Morley JE, Anker SD. An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2010; 1: 129–133.
10) Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Swan JW, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. Circulation 1997; 96: 526–534.
11) Florea VG, Henein MY, Rauchhaus M, Koloczek V, Sharma R, Doehner W, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD. The cardiac component of cardiac cachexia. Am Heart J 2002; 144: 45–50.
12) Florea VG, Moon J, Pennell DJ, Doehner W, Coats AJ, Anker SD. Wasting of the left ventricle in patients with cardiac cachexia: a cardiovascular magnetic resonance study. Int J Cardiol 2004; 97: 15–20.
13) Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C, Kemp

M, Liebenthal C, Niebauer J, Hooper J, Volk HD, Coats AJ, Anker SD. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. Circulation 2000; 102: 3060–3067.

14) Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. Circulation 2003; 107: 223–225.

15) Horwich TB, Kalantar-Zadeh K, MacLellan RW, Fonarow GC. Albumin levels predict survival in patients with systolic heart failure. Am Heart J 2008; 155: 883–889.

16) Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W, Davos C, Bolger A, Sharma R, Coats AJ, Anker SD. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 1933–1940.

17) Ommen SR, Hodge DO, Rodeheffer RJ, McGregor CG, Thomson SP, Gibbons RJ. Predictive power of the relative lymphocyte concentration in patients with advanced heart failure. Circulation 1998; 97: 19–22.

18) Acanfora D, Gheorghiade M, Trojano L, Furgi G, Pasini E, Picone C, Papa A, Iannuzzi GL, Bonow RO, Rengo F. Relative lymphocyte count: a prognostic indicator of mortality in elderly patients with congestive heart failure. Am Heart J 2001; 142: 167–173.

19) Huehnergarth KV, Mozaffarian D, Sullivan MD, Crane BA, Wilkinson CW, Lawler RL, McDonald GB, Fishbein DP, Levy WC. Usefulness of relative lymphocyte count as an independent predictor of death/urgent transplant in heart failure. Am J Cardiol 2005; 95: 1492–1495.

20) Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. N Engl J Med 1990; 323: 236–241.

21) Ferrari R, Bachetti T, Confortini R, Opasich C, Febo O, Corti A, Cassani G, Visioli O. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure. Circulation 1995; 92: 1479–1486.

22) Chojkier M. Inhibition of albumin synthesis in chronic diseases: molecular mechanisms. J Clin Gastroenterol 2005; 39: S143–S146.

23) Langhans W, Hrupka B. Interleukins and tumor necrosis factor as inhibitors of food intake. Neuropeptides 1999; 33: 415–424.

24) Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, Buhner S, Weber-Eibel J, von Haehling S, Schroedl W, Karhausen T, Doehner W, Rauchhaus M, Poole-Wilson P, Volk HD, Lochs H, Anker SD. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 1561–1569.

25) Niebauer J, Volk HD, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. Lancet 1999; 353: 1838–1842.

26) Rauchhaus M, Coats AJ, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. Lancet 2000; 356: 930–933.

27) Deaton C, Mamas MA, Rutter MK, Gibson M, Bowell S, Byrne R, Coezy K, Gow J, Williams S. Glucose and insulin abnormalities in patients with heart failure. Eur J Cardiovasc Nurs 2011; 10: 75–87.

28) Swan JW, Anker SD, Walton C, Godsland IF, Clark AL, Leyva F, Stevenson JC, Coats AJ. Insulin resistance in chronic heart failure: relation to severity and etiology of heart failure. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 527–532.

29) Witteles RM, Tang WH, Jamali AH, Chu JW, Reaven GM, Fowler MB. Insulin resistance in idiopathic dilated cardiomyopathy: a possible etiologic link. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 78–81.

30) Doehner W, Rauchhaus M, Ponikowski P, Godsland IF, von Haehling S, Okonko DO, Leyva F, Proudler AJ, Coats AJ, Anker SD. Impaired insulin sensitivity as an independent risk factor for mortality in patients with stable chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 1019–1026.

31) Pasini E, Aquilani R, Dioguardi FS, D'Antona G, Gheorghiade M, Taegtmeyer H. Hypercatabolic syndrome: molecular basis and effects of nutritional supplements with amino acids. Am J Cardiol 2008; 101: 11E–15E.

32) Pasini E, Aquilani R, Dioguardi FS. Amino acids: chemistry and metabolism in normal and hypercatabolic states. Am J Cardiol 2004; 93: 3A–5A.

33) Jankowska EA, Biel B, Majda J, Szklarska A, Lopuszanska M, Medras M, Anker SD, Banasiak W, Poole-Wilson PA, Ponikowski P. Anabolic deficiency in men with chronic heart failure: prevalence and detrimental impact on survival. Circulation 2006; 114: 1829–1837.

34) Mustafa I, Leverve X. Metabolic and nutritional disorders in cardiac cachexia. Nutrition 2001; 17: 756–760.

35) Anker SD, Volterrani M, Pflaum CD, Strasburger CJ, Osterziel KJ, Doehner W, Ranke MB, Poole-Wilson PA, Giustina A, Dietz R, Coats AJ. Acquired growth hormone resistance in patients with chronic heart failure: implications for therapy with growth hormone. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 443–452.

36) Osterziel KJ, Strohm O, Schuler J, Friedrich M, Hänlein D, Willenbrock R, Anker SD, Poole-Wilson PA, Ranke MB, Dietz R. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of human recombinant growth hormone in patients with chronic heart failure due to dilated cardiomyopathy. Lancet 1998; 351: 1233–1237.

37) Frustaci A, Gentiloni N, Russo MA. Growth hormone in the treatment of dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 1996; 335: 672–673.

38) Rydén M, Arner P. Fat loss in cachexia—is there a role for adipocyte lipolysis? Clin Nutr 2007; 26: 1–6.

39) Pasini E, Scarabelli TM, D'Antona G, Dioguardi FS. Effect of amino acid mixture on the isolated ischemic heart. Am J Cardiol 2004; 93: 30A–34A.

40) Beyranvand MR, Khalafi MK, Roshan VD, Choobineh S,

Parsa SA, Piranfar MA. Effect of taurine supplementation on exercise capacity of patients with heart failure. J Cardiol 2011; 57: 333–337.
41) Bostom AG, Selhub J Homocysteine and arteriosclerosis: subclinical and clinical disease associations. Circulation 1999; 99: 2361–2363.
42) Kennedy RH, Owings R, Shekhawat N, Joseph J. Acute negative inotropic effects of homocysteine are mediated via the endothelium. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004; 287: H812–H817.
43) Vasan RS, Beiser A, D'Agostino RB, Levy D, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, Wilson PW. Plasma homocysteine and risk for congestive heart failure in adults without prior myocardial infarction. JAMA 2003; 289: 1251–1257.
44) Pfister R, Sharp SJ, Luben R, Wareham NJ, Khaw KT. Plasma vitamin C predicts incident heart failure in men and women in European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Norfolk prospective study. Am Heart J 2011; 162: 246–253.
45) Chae CU, Albert CM, Moorthy MV, Lee IM, Buring JE. Vitamin E supplementation and the risk of heart failure in women. Circ Heart Fail 2012; 5: 176–182.
46) Lonn E, Bosch J, Yusuf S, Sheridan P, Pogue J, Arnold JM, Ross C, Arnold A, Sleight P, Probstfield J, Dagenais GR; HOPE and HOPE-TOO Trial Investigators. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. JAMA 2005; 293: 1338–1347.
47) Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. JAMA 2007; 97: 842–857.
48) Sander S, Coleman CI, Patel AA, Kluger J, White CM. The impact of coenzyme Q10 on systolic function in patients with chronic heart failure. J Card Fail 2006; 12: 464–472.
49) Soukoulis V, Dihu JB, Sole M, Anker SD, Cleland J, Fonarow GC, Metra M, Pasini E, Strzelczyk T, Taegtmeyer H, Gheorghiade M. Micronutrient deficiencies an unmet need in heart failure. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 1660–1673.
50) Anker SD, Negassa A, Coats AJ, Afzal R, Poole-Wilson PA, Cohn JN, Yusuf S. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. Lancet 2003; 361: 1077–1083.
51) Anker SD, Coats AJ, Roecker EB, Scherhag A, Packer M. Does carvedilol prevent and reverse cardiac cachexia in patients with severe heart failure? Results from the COPERNICUS study. Eur Heart J 2002; 23: 394 (abstract).
52) Lainscak M, Keber I, Anker SD. Body composition changes in patients with systolic heart failure treated with beta blockers: a pilot study. Int J Cardiol 2006; 106: 319–322.
53) Caminiti G, Volterrani M, Iellamo F, Marazzi G, Massaro R, Miceli M, Mammi C, Piepoli M, Fini M, Rosano GM. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled, randomized study. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 919–927.
54) Toma M, McAlister FA, Coglianese EE, Vidi V, Vasaiwala S, Bakal JA, Armstrong PW, Ezekowitz JA. Testosterone supplementation in heart failure: a meta-analysis. Circ Heart Fail 2012; 5: 315–321.
55) Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature 1999; 402: 656–660.
56) Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. Diabetes 2001; 50: 707–709.
57) Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Date Y, Nakazato M, Okumura H, Hosoda H, Shimizu W, Yamagishi M, Oya H, Koh H, Yutani C, Kangawa K. Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. Circulation 2001; 104: 2034–2038.
58) Nagaya N, Moriya J, Yasumura Y, Uematsu M, Ono F, Shimizu W, Ueno K, Kitakaze M, Miyatake K, Kangawa K. Effects of ghrelin administration on left ventricular function, exercise capacity, and muscle wasting in patients with chronic heart failure. Circulation 2004; 110: 3674–3679.
59) Attanasio P, Anker SD, Doehner W, von Haehling S. Hormonal consequences and prognosis of chronic heart failure. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2011; 18: 224–230.
60) Poehlman ET, Scheffers J, Gottlieb SS, Fisher ML, Vaitekevicius P. Increased resting metabolic rate in patients with congestive heart failure. Ann Intern Med 1994; 121: 860–862.
61) Aquilani R, Opasich C, Verri M, Boschi F, Febo O, Pasini E, Pastoris O. Is nutritional intake adequate in chronic heart failure patients? J Am Coll Cardiol 2003; 42: 1218–1223.
62) Aquilani R, Opasich C, Gualco A, Verri M, Testa A, Pasini E, Viglio S, Iadarola P, Pastoris O, Dossena M, Boschi F. Adequate energy-protein intake is not enough to improve nutritional and metabolic status in muscle-depleted patients with chronic heart failure. Eur J Heart Fail 2008; 10: 1127–1135.
63) Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 677–685.
64) Joshipura KJ, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Rimm

EB, Speizer FE, Colditz G, Ascherio A, Rosner B, Spiegelman D, Willett WC. The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease. Ann Intern Med 2001; 134: 1106–1114.
65) Jensen MK, Koh-Banerjee P, Hu FB, Franz M, Sampson L, Grønbaek M, Rimm EB. Intakes of whole grains, bran, and germ and the risk of coronary heart disease in men. Am J Clin Nutr 2004; 80: 1492–1499.
66) Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. N Engl J Med 2003; 348: 2599–2608.
67) de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. Circulation 1999; 99: 779–785.
68) de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Guidollet J, Touboul P, Delaye J. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. Lancet 1994; 343: 1454–1459.
69) American Heart Association Nutrition Committee, Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, Franklin B, Kris-Etherton P, Harris WS, Howard B, Karanja N, Lefevre M, Rudel L, Sacks F, Van Horn L, Winston M, Wylie-Rosett J. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. Circulation 2006; 114: 82–96.
70) Djoussé L, Driver JA, Gaziano JM. Relation between modifiable lifestyle factors and lifetime risk of heart failure. JAMA 2009; 302: 394–400.
71) Aquilani R, Viglio S, Iadarola P, Opasich C, Testa A, Dioguardi FS, Pasini E. Oral amino acid supplements improve exercise capacities in elderly patients with chronic heart failure. Am J Cardiol 2008; 101: 104E–110E.
72) Scognamiglio R, Negut C, Palisi M, Dioguardi FS, Coccato M, Iliceto S. Effects of oral amino acid supplements on cardiac function and remodeling in patients with type 2 diabetes with mild-to-moderate left ventricular dysfunction. Am J Cardiol 2008; 101: 111E–115E.
73) Rozentryt P, von Haehling S, Lainscak M, Nowak JU, Kalantar-Zadeh K, Polonski L, Anker SD. The effects of a high-caloric protein-rich oral nutritional supplement in patients with chronic heart failure and cachexia on quality of life, body composition, and inflammation markers: a randomized, double-blind pilot study. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2010; 1: 35–42.
74) Wigmore SJ, Ross JA, Falconer JS, Plester CE, Tisdale MJ, Carter DC, Fearon KC. The effect of polyunsaturated fatty acids on the progress of cachexia in patients with pancreatic cancer. Nutrition 1996; 12: S27–S30.
75) Barber MD, Ross JA, Voss AC, Tisdale MJ, Fearon KC. The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight-loss in patients with pancreatic cancer. Br J Cancer 1999; 81: 80–86.
76) Freeman LM, Rush JE, Kehayias JJ, Ross JN Jr, Meydani SN, Brown DJ, Dolnikowski GG, Marmor BN, White ME, Dinarello CA, Roubenoff R. Nutritional alterations and the effect of fish oil supplementation in dogs with heart failure. J Vet Intern Med 1998; 12: 440–448.
77) Mehra MR, Lavie CJ, Ventura HO, Milani RV. Fish oils produce anti-inflammatory effects and improve body weight in severe heart failure. J Heart Lung Transplant 2006; 25: 834–838.
78) GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto miocardico. Lancet 1999; 354: 447–455.
79) Gissi-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; 372: 1223–1230.
80) Nodari S, Triggiani M, Campia U, Manerba A, Milesi G, Cesana BM, Gheorghiade M, Dei Cas L. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on left ventricular function and functional capacity in patients with dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2011; 57: 870–879.
81) Jones TE, Stephenson KW, King JG, Knight KR, Marshall TL, Scott WB. Sarcopenia—mechanisms and treatments. J Geriatr Phys Ther 2009; 32: 83–89.
82) Peterson MD, Rhea MR, Sen A, Gordon PM. Resistance exercise for muscular strength in older adults: a meta-analysis. Aging Res Rev 2010; 9: 226–237.
83) Anker SD, Swan JW, Volterrani M, Chua TP, Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ. The influence of muscle mass, strength, fatigability and blood flow on exercise capacity in cachectic and non-cachectic patients with chronic heart failure. Eur Heart J 1997; 18: 259–269.
84) Lenk K, Schuler G, Adams V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2010; 1: 9–21.
85) Kim HK, Suzuki T, Saito K, Yoshida H, Kobayashi H, Kato H, Katayama M. Effects of exercise and amino acid supplementation on body composition and physical function in community-dwelling elderly Japanese sarcopenic women: a randomized controlled trial. J Am Geriatr Soc 2012; 60: 16–23.
86) McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. Nature 1997; 387: 83–90.
87) Elkina Y, von Haehling S, Anker SD, Springer J. The role of myostatin in muscle wasting: an overview. J Cachexia

Sarcopenia Muscle 2011; 2: 143–151.
88) Gruson D, Ahn SA, Ketelslegers JM, Rousseau MF. Increased plasma myostatin in heart failure. Eur J Heart Fail 2011; 13: 734–736.
89) George I, Bish LT, Kamalakkannan G, Petrilli CM, Oz MC, Naka Y, Sweeney HL, Maybaum S. Myostatin activation in patients with advanced heart failure and after mechanical unloading. Eur J Heart Fail 2010; 12: 444–453.
90) Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, Djian J, Drexler H, Feldman A, Kober L, Krum H, Liu P, Nieminen M, Tavazzi L, van Veldhuisen DJ, Waldenstrom A, Warren M, Westheim A, Zannad F, Fleming T. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). Circulation 2004; 109: 1594–1602.
91) Rajagopalan R, Rosenson RS, Fernandes AW, Khan M, Murray FT. Association between congestive heart failure and hospitalization in patients with type 2 diabetes mellitus receiving treatment with insulin or pioglitazone: a retrospective data analysis. Clin Ther 2004; 26: 1400–1410.
92) Westman G, Bergman B, Albertsson M, Kadar L, Gustavsson G, Thaning L, Andersson M, Straumits A, Jeppson B, Lindén CJ, Ewers SB, Andersson H, Mercke C, Hafström L, Birck O, Orgum P. Megestrol acetate in advanced, progressive, hormone-insensitive cancer. Effects on the quality of life: a placebo-controlled, randomised, multicentre trial. Eur J Cancer 1999; 35: 586–595.
93) Wolf G. Adiponectin: a regulator of energy homeostasis. Nutr Rev 2003; 61: 290–292.
94) Koenig W, Khuseyinova N, Baumert J, Meisinger C, Löwel H. Serum concentrations of adiponectin and risk of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease in apparently healthy middle-aged men: results from the 18-year follow-up of a large cohort from southern Germany. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 1369–1377.
95) Tamura T, Furukawa Y, Taniguchi R, Sato Y, Ono K, Horiuchi H, Nakagawa Y, Kita T, Kimura T. Serum adiponectin level as an independent predictor of mortality in patients with congestive heart failure. Circ J 2007; 71: 623–630.
96) Qi Y, Takahashi N, Hileman SM, Patel HR, Berg AH, Pajvani UB, Scherer PE, Ahima RS. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. Nat Med 2004; 10: 524–529.
97) Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. Nature 1998; 395: 763–770.
98) Filippatos GS, Tsilias K, Venetsanou K, Karambinos E, Manolatos D, Kranidis A, Antonellis J, Kardaras F, Anthopoulos L, Baltopoulos G. Leptin serum levels in cachectic heart failure patients. Relationship with tumor necrosis factor-alpha system. Int J Cardiol 2000; 76: 117–122.