Pulmoner Hastalıklarda Nütrisyon Desteği

Topik 38

Modül 38.3

Pulmoner Kaşeksiye Kanıta Dayalı Yaklaşım Nütrisyon Desteği, Mutimodal Yaklaşımlar ve Gelecek İle İlgili Güncel Kanıtlar

Mariëlle Engelen, PhD,
Professor & Chancellor EDGES fellow,
Center for Translational Research on Aging and Longevity,
Dept. Health and Kinesiology,
Texas A&M University

Çeviren: Dr. Kubilay Demirağ

Öğrenme hedefleri

- Malnütrisyon: farklı fenotipler;
- Malnütrisyonun etkisi ve nütrisyon desteğinin rolü;
  - hastanede ve taburculuk sonrasında;
  - stabil ayaktan tedaviye gelen hasta;
- Multimodal tedavinin parçası olarak egzersiz ve özel nütrisyonel ürünler;
- Yeni sistematik derlemeler ve meta-analizler;
  - Kronik ve akut hastalığı olan yaşlılarda nütrisyonel suplementasyon;
  - KOAH'da egzersiz rehabilitasyonu sırasında nütrisyonel suplementasyon

İçerik

1. Giriş
2. Akut KOAH hastasında hastasında nütrisyonel girişimler
3. Stabil KOAH hastasında nütrisyonel girişimler
4. Yaşlı KOAH hastasında multimodal yaklaşımlar
5. Özet
6. Kaynaklar

Anahtar mesajlar

- KOAH'da malnütrisyon sıktır fakat kompleks etiyoloji nedeniyle tanınmasında ve tedavisinde zorluklar mevcuttur;

- Akut faz, malnütrisyonun tanınmasında ve nütrisyon desteğinin başlanmasında fırsat yaratır ancak hastane yatışının kısa süreli olması nedeniyle taburculuk sonrasında koordineli nütrisyonel destek gereklidir;
- Hastanede yatan malnütrisyon tanılı hastalarda nütrisyonel destek girişimleri klinik sonuçlarda (sağkalım, hastaneye yeniden yatış) iyileşme ile ilişkilidir;
- 2012 ve 2013 yıllarına ait metaanalizler, stabil KOAH hastasında ONS'nin nütrisyonel alım, nütrisyon durumu, fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesi açısından malnütrisyon tedavisindeki etkinliğini göstermiştir;
- Düşkün KOAH hastasında entegre multimodal girişimler, bakım standartları içinde yer alır ve nütrisyonel girişimler temel rol oynar;
- Esansiyel amino asit suplementasyonu, malnütre, kırılgan, sarkopenik yaşlıda veya akut ve kronik (KOAH gibi) durumlarda kas kütlesini, kas gücünü ve fiziksel fonksiyonunu iyileştirir;
- KOAH hastalarını içeren yakın zamanlı sistematik derlemede nütrisyonel suplemanların pulmoner rehabilitasyon programlarının yararını artırdığını ancak suplemanlar ve sonuç ölçütlerindeki heterojenite, küçük örneklem büyüklüğü ve PR programları nedeniyle KOAH hastalarında kesin sonuca ulaşabilmek için yeterli kanıt bulunmadığını göstermiştir.

1. Giriş

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) dünya çapında önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden birisidir ve 2030 yılında dünyada ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada olacağı tahmin edilmektedir (1). Malnütrisyon, KOAH hastalarında sık karşılaşılan bir problemdir ve prevelans oranlarının hastanede yatanlarda %30-60, poliklinik hastalarında ise %30-45 arasında olduğu bildirilmiştir. KOAH'da malnütrisyon sağlık sistemlerine hem klinik açıdan hem de ekonomik açıdan yük oluşturmaktadır. İyi beslenen KOAH hastalarına göre malnütrisyonu olan hastaların 1 yıllık sağkalımları anlamlı olarak düşüktür, daha sık hastaneye acil yatış gereksinimleri olmaktadır, hastanede yatış süreleri ikiye katlanmaktadır ve maliyet de yaklaşık iki kat artmaktadır (2). Malnütrisyon bağımsız olarak kötü klinik ve ekonomik sonuçlarla ilişkili olduğundan mantıklı olarak çabalar nütrisyon desteğinin etkinliğine yönlenmiştir. Ancak KOAH'da malnütrisyonun etiyolojisi çok karmaşık ve multifaktöriyaldir. Bu hasta grubunda malnütrisyonun tanınması ve tedavisi, KOAH terimi altında farklı nütrisyonel (3) ve solunumsal fenotipler olması nedeniyle daha da komplike hale gelmektedir (4).

Bu farklı nütrisyonel ve solunumsal fenotipler malnütrisyonun tanınıp tedavi edilme kolaylığına engel olmaktadır. Örneğin, amfizem fenotipiyle (pink puffer) başvuran hastalar çoğunlukla gözle görülür şekilde zayıftır ve yağsız vücut kitle (FFM) depoları azalmıştır. Kronik bronşit hastaları

ise genellikle şişmandır ve yağ kitlesi (FM) depoları artmıştır ve bu durum sarkopeniyi maskeleyebilir (5). Amfizem ve hiperinflasyon olan KOAH hastalarında nütrisyonel alımı bozabilecek anoreksi ve erken doygunluk olabilir. Akciğer hacmini azaltan cerrahi, pulmoner mekaniklerde belirgin gelişme sağlamasa da vücut ağırlığında anlamlı artış ile ilişkili bulunmuştur. Malnütrisyon KOAH'da yaygın görülse de önemli sayıda hasta grubu da aşırı kilolu veya obezdir. Sarkopenik obezite olan veya malnütrisyonlu aşırı kilolu ve obez hastalar nütrisyon bozukluklarının tanınması ve tedavisinde önemli klinik zorluklar yaratır. KOAH'da FFM kaybı sık görülür ve FM'in artması ile maskelenebilir ve nütrisyonel durumun değerlendirilmesinde vücut kitle indeksi (VKİ) gibi belirteçlerin hassasiyetini etkiler. Günümüzde FFM'in değerlendirilmesinin KOAH'da klinik sonuçları gösteren daha hassas bir belirteç olabileceği yaygın olarak kabul edilmektedir.

2. Akut KOAH Hastasında Nütrisyonel Girişimler

Akut KOAH hastasında nütrisyon desteğinin etkinliğine ait kanıtlar sınırlıdır. KOAH alevlenmesi tanılı hastalarda yapılan randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada günde 3 kez verilen ONS kontrol grubuna göre enerji ve protein alımını artırmasına rağmen vücut ağırlığı ve kas gücü gibi sonuç parametrelerini iyileştirmemiştir (6). Ancak 9±2 günlük kısa hastane yatış süresi nedeniyle özellikle yaygın inflamasyon, solunum fonksiyonlarındaki kötüleşmeye bağlı immobilizasyon ve KOAH'ın enfektif alevlenmesi için uygulanan farmakolojik tedaviye rağmen nütrisyonel desteğin etkinliğini zorlaştırdığı düşünülmüştür. Sık hastaneye yatış gerektiren akut enfeksiyöz KOAH alevlenmesi hastalarında sistemik enflamasyon yaygındır. Bu hastaların çoğunluğuna ESPEN tanımlamasına göre prekaşeksi tanısı konulabilir: a) altta yatan kronik hastalık varlığı; b) son 6 ay içerisinde ≥%5 istemsiz vücut ağırlığı kaybı; c) kronik veya tekrarlayan sistemik enflamatuar yanıt; d) anoreksi veya anoreksi-ilişkili semptomlar (7). Nütrisyonel desteğe yanıt, artmış sistemik enflamasyon durumunda muhtemelen etkilenecektir ve hastanede yatan KOAH hastalarında tanı ve girişim için zaman kısıtlıdır. Ancak hastane ortamı risk altındaki hastaların belirlenmesi için uygun bir ortamdır. Bu aşamada koordineli bir nütrisyon desteğine başlanılabilir ve hastaya özgü uygulanacak olan plana taburculuktan sonra da devam edilebilir. Retrospektif araştırmalarda hastanede yatan KOAH hastalarında ONS kullanımının hastanede kalış süresini 1,9 gün azalttığı, hastane maliyetini ve taburculuktan sonraki 30 gün içerisindeki yeniden yatış oranını azalttığı gösterilmiştir (8). Bu sonuçlar yeterli güce sahip ve hastanede yatış sırasında başlanıp, taburculuktan sonra uygun bir zaman süresince devam edilen koordineli multimodal nütrisyonel desteği konu alan prospektif araştırmalarla desteklenmelidir. Akut faz sırasında risk altındaki hastaların hızla belirlenmesi ve nütrisyonel desteğin başlanması nütrisyonel alımı artıracaktır, nütrisyonel kayıpları azaltacaktır. Hasta stabil olduktan sonra da nütrisyonel replasmanın hedeflenmesini sağlayacaktır. Bakımın devamlılığının önemi, ABD'de 79 merkezden

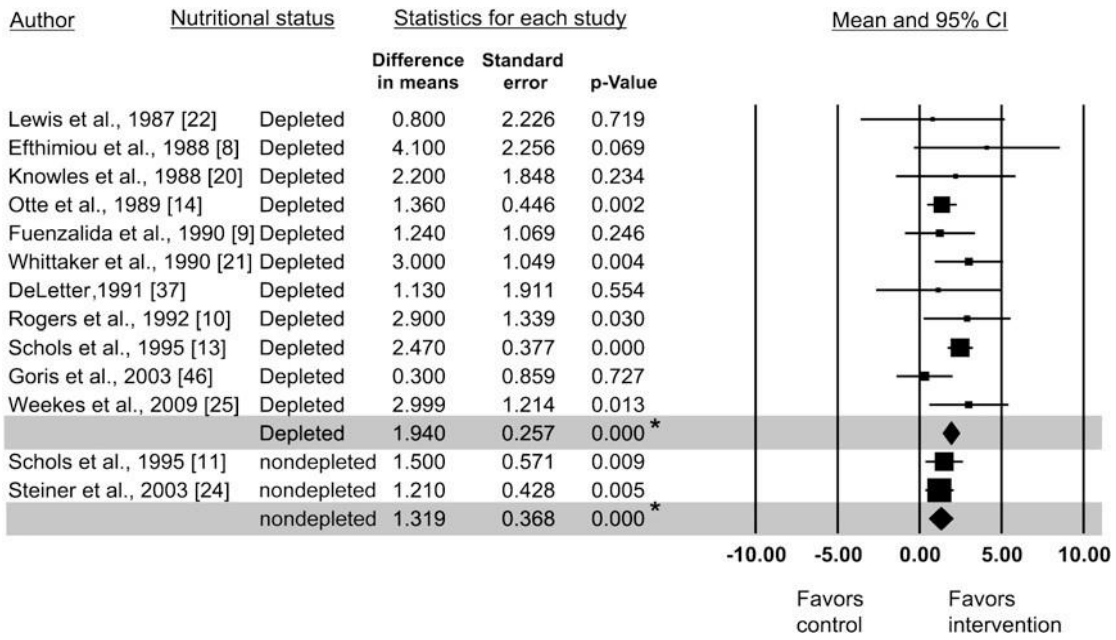
konjestif kalp yetmezliği, KOAH, miyokard enfarktüsü ve pnömoni tanılı 652 hastanın dahil edildiği prospektif bir araştırmada gösterilmiştir. Bu araştırmada nütrisyonel destek sadece yatış sırasında değil, taburculuktan sonra 90 gün süresyle uygulanmıştır. Mortalite taburculuktan sonra 90. günde %50 oranında azalmıştır (9). 204 KOAH hastasının post hoc analizinde mortalitenin %72 oranında azaldığı belirlenmiş ve nütrisyon desteğine evde devam edilmesinin önemi vurgulanmıştır (10). Buna ek olarak Schuetz ve ark yakın zamanlı araştırmalarında, 2088 yaşlı, malnütrisyon tanılı veya risk altındaki yatan hastada erken nütrisyonel desteğin 30 günlük olumsuz sonuçları azalttığını ve 30 günlük mortalitede %27 azalma sağladığını göstermişlerdir (11).

3. Stabil KOAH Hastasında Nütrisyonel Girişimler

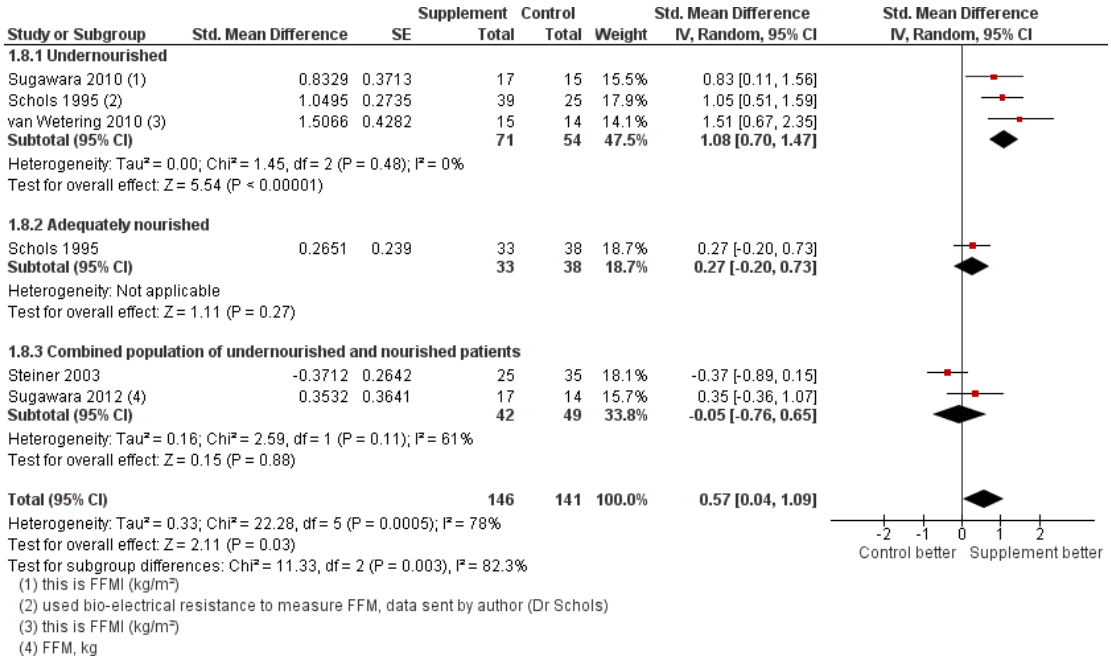
Tarihsel olarak malnütrisyon, KOAH patofizyolojisinin gelişiminde kaçınılmaz bir sonuç olarak kabul edilmiştir. Hastalığın progresif ve geri dönüşümsüz doğası gereği malnütrisyonun egzersiz ve nütrisyon gibi ekstra-pulmoner girişimlere yanıtsız olacağı düşünülmüştür. Bu görüş yaklaşık on yıllık bir süre boyunca çeşitli sistematik derleme ve meta-analizlerle desteklenmiştir ki bunların arasında nütrisyon desteğinin vücut ağırlığı ve diğer antropometrik ölçümler üzerinde anlamlı iyileşmeye yol açmadığını gösteren 2000, 2003 ve 2005'de yayınlanmış üç Cochrane derlemesi de vardır (12). Ancak 2012 ve 2013'de yayınlanan ve 13 randomize kontrollü çalışmayı (RKÇ) içeren iki sistematik derleme ve meta-analiz, önceki derlemelerle karşılaştırıldığında önemli metodolojik farklılıklar olduğunu ve bunun nütrisyon desteğinin gerçek etkisini maskelediğini ve yanlış değerlendirmeye yol açtığını göstermiştir (13, 14). Daha yakın zamanlı analizlerde oral olarak verilen nütrisyon desteğinin enerji/protein alımını ve vücut ağırlığını artırdığını gösterilmiştir. Analizlerde nütrisyonel duruma göre (kontrol grubuna göre malnütrisyonlu veya normal nütrisyonel durum) tekrarlandığında her iki grupta da vücut ağırlığında anlamlı artış belirlenmiştir. Malnütre hastalar nütrisyon desteğine daha belirgin yanıt göstermesine rağmen nütrisyonel açıdan normal olan hastalar da egzersiz rehabilitasyon programına ek olarak nütrisyonel destek aldıklarında anlamlı yanıt elde edilmiştir (15, 16).

Collins ve ark'nın yayınladığı meta-analiz (13) KOAH hastalarında nütrisyon desteğinin fonksiyonel kapasite (solunumsal ve solunumsal olmayan (el sıkma/quadriseps kas gücü)) ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Bireysel diyet önerilerinin ve suplementasyonun uzun süreli davranış değişikliğine yol açtığı gösterilmiştir. Daha da önemlisi, fonksiyonlardaki gelişmelere vücut ağırlığında 2 kg'dan fazla artış eşlik etmiştir. Vücut ağırlığındaki 2 kg'lık artış fonksiyonel durum ve yaşam kalitesindeki gelişme için eşik değer olarak belirlenmiştir. Ek olarak, maksimum inspiratuar basınçdaki artış ve 2 kg'lık vücut ağırlığı artışı, sağkalımı da artırmıştır (17). Bu sonuç yeterli güce sahip

prospektif araştırmalarla desteklenmelidir. KOAH hastalarına uygulanan nütrisyon desteği ile ilgili 3 negatif derlemeden sonra Cochrane 2005 yılındaki derlemesini güncellemiş ve güncellemede malnütrisyonu olan KOAH hastalarına uygulanan nütrisyon desteğinin vücut ağırlığında belirgin artışa yol açtığı, kas kütlesini, solunum kas gücünü ve egzersiz toleransını artırdığı yönünde orta derecede kanıt olduğunu belirtilmiştir **(Şekil 1 ve Şekil 2)** (14, 18).



Şekil 1. Nütrisyon desteğinin bazale göre ağırlık değişimine (kg) etkisini gösteren meta-analiz; 13 çalışma nütrisyonel duruma göre gruplandırılmıştır (iyi beslenen = nondepleted; malnütre = depleted), *p<0.0005. Toplam etki (iyi beslenen + malnütre) = 1.69±0.30, SE kg, p<0.001, 14. referanstan alınmıştır



Şekil 2. Nütrisyonel destek vs plasebo veya normal diyet, sonuç: yağsız kütle/yağsız kütle indeksi açısından bazale göre değişim; total etki (malnütre ve iyi beslenen) SMD 0.57 kg (% 95 CI 0.04 – 1.09), 18. referanstan alınmıştır

4. KOAH Hastasında Multimodal Yaklaşımlar

Günümüzde KOAH hastalarının uzun dönem sağaltımında fizyoterapi ve egzersiz temel tedaviler olarak kabul edilmekteyse de nütrisyon desteğinin de önemli bir rolü vardır. KOAH hastalarında vücut ağırlığının korunması için 30 kcal/kg/gün alım gerekirken, malnütrisyonlu hastalarda 8 hafta içerisinde vücut ağırlığında en az 2 kg'lık artış sağlayabilmek için 45 kcal/kg/gün alım gerektiği gösterilmiştir. Nütrisyon kılavuzlarında protein gereksinimleri hakkında da öneriler verilmiştir. Yaşlı malnütre veya kronik hastalığı olanlarda 1.2-1.5 g/kg/gün protein alımı önerilirlen, akut klinik durumlarda bu değer >1.5 g/kg/gün'e kadar çıkmaktadır (13, 19). Protein alımının önemi, sağlıklı yaşlılarda alınan protein miktarı ile net protein dengesi arasındaki ilişkinin gösterilmesiyle desteklenmektedir (20). Bu ilişki KOAH hastalarında da gösterilmiştir (21) ve optimal protein alımının önemi vurgulanmıştır. Yüksek protein alımını sağlamak stabil durumlarda bile her zaman kolay değildir. Pulmoner rehabilitasyon uygulanan KOAH hastalarının %51'inin yetersiz protein, %41'inin de yetersiz enerji aldığı (önerilen düzeyin <%75'i) yakın zamanlı bir çalışmada gösterilmiştir (22). Alınan proteinlerin kalitesi de önemlidir. Proteinler 20 amino asit içerir ancak yalnız esansiyel amino asitler (EAA) kas protein sentezini uyarmak için gereklidir. KOAH hastalarında EAA'lerin, esansiyel ve non-esansiyel amino asit karışımına sahip whey proteini ile karşılaştırıldığında daha anabolik olduğu gösterilmiştir (23). Sarkopenisi olan şiddetli KOAH hastalarında EAA'lerin serbest AA suplemanı olarak 12 hafta süreyle verildiği çalışmada kas kütlesi, kas gücü ve fiziksel aktivitede artış olduğu gösterilmiştir (24). Yine KOAH hastalarında egzersiz eğitimi sırasında verilen EAA'ler dayanıklılık kapasitesini ve sağlık durumunu iyileştirmiştir (25). Hastaların önemli bir kısmı (%30'a kadar) nütrisyonel rehabilitasyona yanıt vermemektedir. Bu konuda sistemik enflamasyonun (26) ve hipoksiye bağlı epigenetik kontrolün (27) belirgin rolü olabilir.

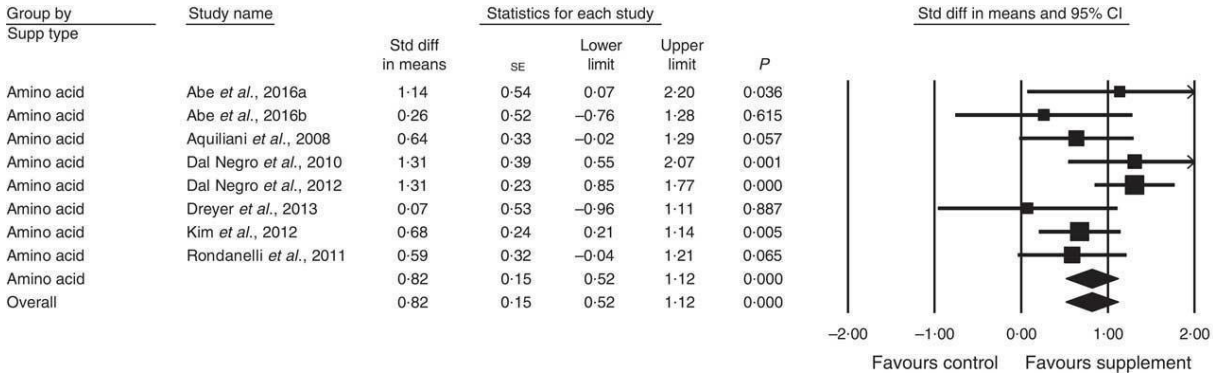
Egzersiz, pulmoner rehabilitasyonun vazgeçilmez parçasıdır. Dispneyi ve yorgunluğu azaltır, egzersiz toleransını artırır ve hastaneye yatışları/mortaliteyi azaltır. Egzersiz eğitimlerine yanıtı olmayan hastalarda negatif klinik sonuçlar daha sıktır, yaşamını bağımsız sürdürebilme kapasitesi azalır ve yaşam kalitesi bozulur. Ayrıca egzersiz proteinlerin anabolik etkilerine yanıtı da artırır ancak KOAH hastalarında egzersiz eğitimi sırasında protein suplementasyonunu konu alan sistematik derleme veya meta-analiz bulunmamaktadır. Sağlıklı erişkinleri konu alan bir çalışmada direnç egzersizleri sırasında verilen protein desteğinin 1RM, FFM, FM ve kas lifi kesitsel alanını artırdığı ancak bu iyileşmenin sadece eğitim alan grupta gerçekleştiği gösterilmiştir (28).

Egzersiz rehabilitasyonu sırasında verilen nütrisyon desteği malnütrisyonu olmayan KOAH hastalarında sonuçları (örn. vücut ağırlığında ve egzersiz performansında artış) iyileştirmiştir. Ancak

muhtemelen artmış negatif enerji dengesi veya egzersiz programlarına yeterli katılım sağlanamaması nedeniyle malnütre KOAH hastalarına ait pozitif kanıtlar azdır.

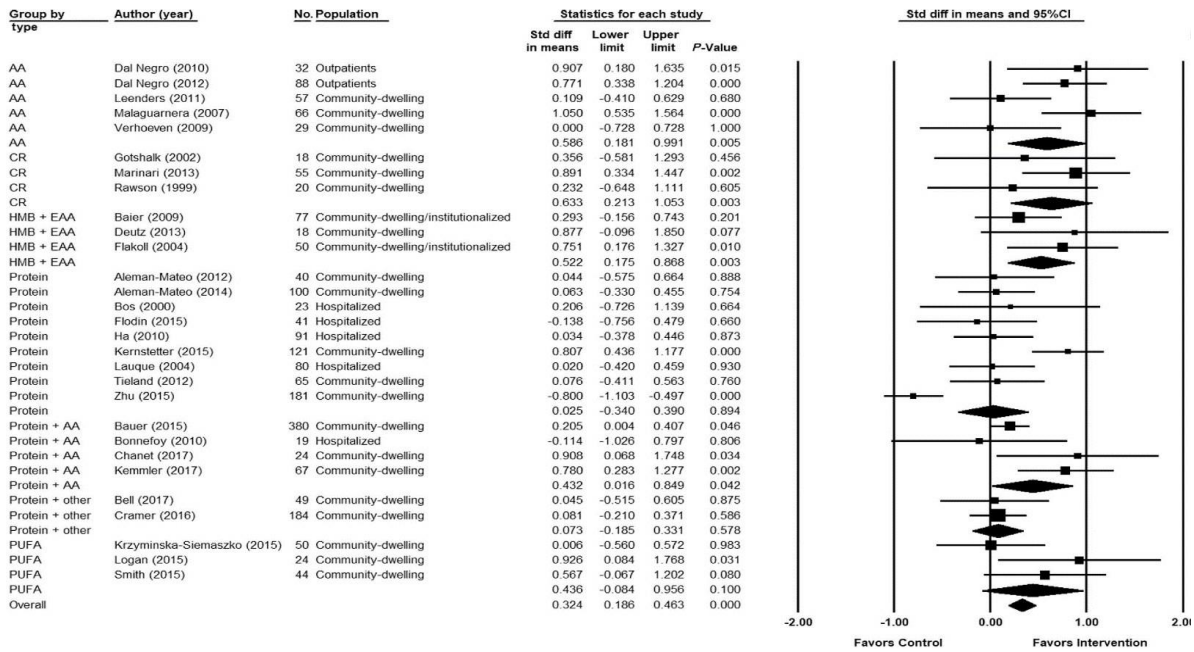
Tek başına nütrisyon desteğinin, yalnız kilo alımı gerektiğinde en etkili olduğu kabul edilmektedir. FFM kaybı durumunda çoğunlukla kombine tedavilere gereksinim vardır. Egzersize ek olarak çalışmalara konu olan multimodal tedaviler arasında özel nütrisyonel içeriği olan ONS'ler (örn. PUFA, D vitamini, esansiyel AA'ler, HMB) yer almaktadır.

KOAH hastalarında protein ve amino asit suplementasyonunun etkilerini konu alan sistematik derleme bulunmamaktadır. Yakın zamanlı bir sistematik derleme ve meta-analiz (29), akut veya kronik (KOAH dahil) hastalığı olan 4274 malnütre, kırılgan, sarkopenik ve dependan yaşlı hastalarda protein ve amino asit suplementasyonunun etkilerini konu almıştır (hastanede, evde ve bakımevlerinde). Çalışılan suplemanlar arasında proteinden zengin gıdalar, proteinden zengin ONS, whey proteini bazlı ONS ve EAA'ler yer almıştır. Suplementasyonun FFM, kas gücü ve fizksel fonksiyon üzerinde kısıtlı bir pozitif etkisi olduğu gösterilmiştir. EAA'lerin etkilerine odaklanan alt grup analizinde kas gücü ve fizksel fonksiyonda anlamlı artış olduğu belirlenmiştir **(Şekil 3)**.



Şekil 3. Akut ve kronik hastalığı olan yaşlı hastalarda hastanede, evde ve bakımevinde uygulanan EAA'lerin fizksel fonksiyon üzerinde etkilerini konu alan alt grup analizi (29)

2255 yaşlı hastayı konu alan yakın zamanlı sistematik derleme ve meta-analizde direnç egzersizi olmadan da nütrisyonel desteğin kas kütlesi üzerinde pozitif etkisi olduğu gösterilmiştir (30) **(Şekil 4)**. 7 girişimin dördünde kas gücü üzerinde anlamlı etki olduğu belirlenmiştir (amino asitler, kreatin, HMB (özellikle ARG ve LYS/GLN ile kombine edildiğinde) ve protein + amino asitler). Protein, protein + diğerleri ve PUFA ile pozitif etki elde edilememiştir. Bunun olası nedenleri arasında protein suplementasyonu olarak alımın yeterli bazal protein alımı olan toplumda yaşayan yaşlılarda kas kütlesini artırmaması (31), PUFA suplementasyonunun kas kütlesi üzerindeki etkisinin yalnız egzersiz ile birlikte uygulandığında elde edilmesi gösterilmiştir (32).



Şekil 4. Yaşlılarda nütrisyonel girişimlerin kas kütlesi üzerindeki etkisi; sistematik derleme ve meta-analiz (30).

917 KOAH hastasını konu alan yine yakın zamanlı bir sistematik derlemede (33) pulmoner egzersiz rehabilitasyon programına ek olarak verilen nütrisyonel suplementasyonun vücut ağırlığını (çalışmaların %64'ünde), kas gücünü (%25-50), yaşam kalitesini (yalnız %14) artırdığı gösterilmiştir. Çalışmaların %84'ünde egzersiz kapasitesinde pulmoner rehabilitasyona ek bir katkı sağlamadığı belirlenmiştir. Bu durum nütrisyonel suplemanların pulmoner rehabilitasyon programının yararlarını artırabileceği ancak KOAH hastalarında kesin sonuç aulaşabilmek için yetersiz kanıt olduğunu göstermektedir (suplemanlar, sonuç ölçütleri ve pulmoner rehabilitasyon programlarındaki heterojenite kaynaklı). Bu nedenle özellikle kötü sonuçlar açısından en yüksek risk taşıyan kilo kaybeden ve/veya malnütre hastalarda iyi planlanmış araştırmalara gereksinim vardır.

5. Özet

KOAH'lı hastalarda malnütrisyon ve vücut kompozisyonu bozuklukları sıktır, nütrisyonel depoları tükenmiş bireylerin tanınması zordur ve deneyimli kişiler tarafından detaylı değerlendirme gereklidir. Nütrisyonel destek nütrisyonel alımı artırır, nütrisyonel durumu ve fonksiyonu iyileştirir, sağlık harcamalarını azaltır. Ancak günümüzde mevcut olan kanıtlar stabil (alevlenme olmayan) poliklinik hastalarına aittir. Akut fazda nütrisyonel desteğin sağlanmasına ait zorluklar mevcuttur. Nütrisyonel desteğin hastanede yatan hastalarda oral alımı artıracağı ve kayıpları azaltacağına dair kanıtlar vardır ancak belirgin enflamasyon ve sıklıkla kaşeksinin eşlik ettiği KOAH'ın akut evresinde replasman yararsız olacaktır. Multimodal girişimlerden (nütrisyon + egzersiz) olumlu yanıt

elde edildiğine dair çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda elde edilen yarar sadece KOAH'da malnütrisyonun tedavisi ile sınırlı kalmamış, nütrisyon desteği egzersize yanıtı da artırmıştır. Konuya olan ilginin yeniden artması nedeniyle KOAH tanılı hastalarda nütrisyonun potansiyel immünomodüle edici etkisini ve hastane/ev arasında koordineli nütrisyon girişimlerini konu alan çalışmaların yayınlanacağı ümit edilmektedir. Bireyselleştirilmiş, hedefli multimodal girişimlere gereksinim olduğu gerçektir. Bunun sağlanabilmesi için nütrisyonel girişimlere ait belirli hedeflerin (enerji dengesi, sarkopeni, kaşeksi, kırılganlık) tanımlanması gerekmektedir ve tedaviden maksimum yanıtın elde edilebilmesi için yeni çalışmalara gereksinim vardır.

6. Kaynaklar

1. Organization WH. Chronic respiratory diseases: chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2008. 2015. p. 0.
2. Hoong JM, Ferguson M, Hukins C, Collins PF. Economic and operational burden associated with malnutrition in chronic obstructive pulmonary disease. Clin Nutr. 2017;36(4):1105-9.
3. Schols AM. Nutritional advances in patients with respiratory diseases. European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society. 2015;24(135):17-22.
4. Miravitlles M, Iriberri M, Barrueco M, Lleonart M, Villarrubia E, Galera J. Usefulness of the LCOPD, CAFS and CASIS scales in understanding the impact of COPD on patients. Respiration; international review of thoracic diseases. 2013;86(3):190-200.
5. Engelen MP, Schols AM, Lamers RJ, Wouters EF. Different patterns of chronic tissue wasting among patients with chronic obstructive pulmonary disease. Clin Nutr. 1999;18(5):275-80.
6. Vermeeren MA, Wouters EF, Geraerts-Keeris AJ, Schols AM. Nutritional support in patients with chronic obstructive pulmonary disease during hospitalization for an acute exacerbation; a randomized controlled feasibility trial. Clin Nutr. 2004;23(5):1184-92.
7. Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". Clin Nutr. 2010;29(2):154-9.
8. Snider JT, Jena AB, Linthicum MT, Hegazi RA, Partridge JS, LaVallee C, et al. Effect of hospital use of oral nutritional supplementation on length of stay, hospital cost, and 30-day readmissions among Medicare patients with COPD. Chest. 2015;147(6):1477-84.
9. Deutz NE, Matheson EM, Matarese LE, Luo M, Baggs GE, Nelson JL, et al. Readmission and mortality in malnourished, older, hospitalized adults treated with a specialized oral nutritional

supplement: A randomized clinical trial. Clin Nutr. 2016;35(1):18-26.
10. Deutz NE, Ziegler TR, Matheson EM, Matarese LE, Tappenden KA, Baggs GE, et al. Reduced mortality risk in malnourished hospitalized older adult patients with COPD treated with a specialized oral nutritional supplement: Sub-group analysis of the NOURISH study. Clin Nutr. 2021;40(3):1388-95.
11. Schuetz P, Fehr R, Baechli V, Geiser M, Deiss M, Gomes F, et al. Individualised nutritional support in medical inpatients at nutritional risk: a randomised clinical trial. Lancet. 2019;393(10188):2312-21.
12. Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS, White J. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2005(2):CD000998.
13. Collins PF, Elia M, Stratton RJ. Nutritional support and functional capacity in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. Respirology. 2013;18(4):616-29.
14. Collins PF, Stratton RJ, Elia M. Nutritional support in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2012;95(6):1385-95.
15. Steiner MC, Barton RL, Singh SJ, Morgan MD. Nutritional enhancement of exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. Thorax. 2003;58(9):745-51.
16. Schols AM, Soeters PB, Mostert R, Pluymers RJ, Wouters EF. Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A placebo-controlled randomized trial. Am J Respir Crit Care Med. 1995;152(4 Pt 1):1268-74.
17. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157(6 Pt 1):1791-7.
18. Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2012;12:CD000998.
19. Deutz NE, Bauer JM, Barazzoni R, Biolo G, Boirie Y, Bosy-Westphal A, et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. Clin Nutr. 2014;33(6):929-36.
20. Kim IY, Shin YA, Schutzler S, Azhar G, Ferrando AA, Wolfe RR. Anabolic response with higher protein intake is largely achieved through suppression of protein breakdown in older adults. Faseb Journal. 2017;31(1 Supplement):1036.2.
21. Jonker R, Deutz NE, Erbland ML, Anderson PJ, Engelen MP. Hydrolyzed casein and whey protein meals comparably

stimulate net whole-body protein synthesis in COPD patients with nutritional depletion without an additional effect of leucine co-ingestion. Clin Nutr. 2014;33(2):211-20.
22. Holst M, Beck AM, Rasmussen HH, Lange P. Insufficient intake of energy and protein is related to physical functional capacity among COPD patients referred to municipality based pulmonary rehabilitation. Clinical Nutrition ESPEN. 2019;30:35-41.
23. Jonker R, Deutz NE, Erbland ML, Anderson PJ, Engelen MP. Effectiveness of essential amino acid supplementation in stimulating whole body net protein anabolism is comparable between COPD patients and healthy older adults. Metabolism: clinical and experimental. 2017;69:120-9.
24. Dal Negro RW, Testa A, Aquilani R, Tognella S, Pasini E, Barbieri A, et al. Essential amino acid supplementation in patients with severe COPD: a step towards home rehabilitation. Monaldi Arch Chest Dis. 2012;77(2):67-75.
25. Baldi S, Aquilani R, Poggi P, Venegoni E, editors. Essential amino acid supplementation in depleted copd: an effective intervention for fat free mass maintenance and improvement of physical performance. XXXVI Congresso Nazionale SIMFER, Roma, Italy; 2008.
26. Creutzberg EC, Schols AM, Weling-Scheepers CA, Buurman WA, Wouters EF. Characterization of nonresponse to high caloric oral nutritional therapy in depleted patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161(3 Pt 1):745-52.
27. Turan N, Kalko S, Stincone A, Clarke K, Sabah A, Howlett K, et al. A systems biology approach identifies molecular networks defining skeletal muscle abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease. PLoS Comput Biol. 2011;7(9):e1002129.
28. Morton RW, Murphy KT, McKellar SR, Schoenfeld BJ, Henselmans M, Helms E, et al. A systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of protein supplementation on resistance training-induced gains in muscle mass and strength in healthy adults. Br J Sports Med. 2018;52(6):376-84.
29. Cheng H, Kong J, Underwood C, Petocz P, Hirani V, Dawson B, et al. Systematic review and meta-analysis of the effect of protein and amino acid supplements in older adults with acute or chronic conditions. The British journal of nutrition. 2018;119(5):527-42.
30. Martin-Cantero A, Reijnierse EM, Gill BMT, Maier AB. Factors influencing the efficacy of nutritional interventions on muscle mass in older adults: a systematic review and meta-analysis. Nutrition Reviews. 2021;79(3):315-30.
31. Ten Haaf DSM, De Regt MF, Visser M, Witteman BJM, de Vries JHM, Eijsvogels TMH, et al. Insufficient Protein Intakes is Highly Prevalent among Physically Active Elderly. The journal of

nutrition, health & aging. 2018;22(9):1112-4.
32. Dupont J, Dedeyne L, Dalle S, Koppo K, Gielen E. The role of omega-3 in the prevention and treatment of sarcopenia. Aging Clin Exp Res. 2019;31(6):825-36.
33. Aldhahir AM, Rajeh AMA, Aldabayan YS, Drammeh S, Subbu V, Alqahtani JS, et al. Nutritional supplementation during pulmonary rehabilitation in COPD: A systematic review. Chron Respir Dis. 2020;17:1479973120904953.