

Pulmoner Hastalıklarda Beslenme Desteği

Topik 38

Kronik solunum hastalıklarında vücut kompozisyon anomallikleri, mekanizmaları ve sonuçları

Annemie Schols

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Maastricht Üniversitesi

Çeviri: Esra Uzaslan

Öğrenim Hedefleri

- Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında (KOAH) doku kaybını değerlendirmek ve prevelansını öğrenmek;
- KOAH'da kilo kaybı ve kas atrofisinin sonuçlarını öğrenmek
- KOAH'da kilo kaybının, kas atrofisinin mekanizmalarını ve geri dönüşümünü öğrenmek

İçindekiler

1. Giriş
2. KOAH'da Kilo Kaybı ve Kas Kaybının Sonuçları ve Prevelansı
 - 2.1 Prevelans
 - 2.2 Mortalite
 - 2.3 Akciğerlerin fonksiyonu
 - 2.4 İskelet kas fonksiyonu ve egzersiz kapasitesi
 - 2.5 Akut alevlenmeler
3. KOAH'da Kilo Kaybının ve Kas Kaybının Mekanizmaları
 - 3.1 Kilo kaybı ve enerji dengesi
 - 3.1.1. Enerji harcaması
 - 3.1.2. Diyetle alımı
 - 3.2. Kas kaybı ve protein dengesi
 - 3.2.1. Protein metabolizması
 - 3.2.2. Amino asit metabolizması
 - 3.2.3. İnflamatuar modülasyon
 - 3.3. Kasların oksidatif fenotipi ve hücrel enerji metabolizması
 - 3.3.1. Hücrel enerji metabolizması
 - 3.3.2. İnflamatuar modülasyon
4. Tedavi Penceresi olarak Hastalık Alevlenmeleri
5. Özet
6. Kaynaklar

Anahtar Mesajlar

- Amfizemli KOAH'lı hastalar özellikle negatif enerji dengesi ve yağ kütle kaybı riski altındadır;
- Yağ kütle kaybı, KOAH'da hastalığın erken evrelerinde dahi yaygındır;
- Kas kaybı KOAH'da fonksiyonel durumda bozulma ve artmış mortalite riski ile ilişkilidir;
- Kilo kaybı KOAH akut alevlenmelerinin sonuçlarında önemli bir faktör olarak tespit edilmiştir;
- KOAH'lı hastaların çoğunluğunda, kilo kaybının olumsuz etkileri, özellikle kas kaybı varlığında, anabolik stimulanlar (protein enerji desteği ile birlikte özel egzersizler) ile en azından kısmen tedavi edilebilir;
- KOAH'lı hastaların çoğunda, kas protein döngüsünü ve oksidatif kas metabolizmasını hedef alan, beslenme desteklerinin etkisini artırmak için inflamatuvar modülasyon gerekebilir.

1. Giriş

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) belirgin düşünlüğe yol açan ilerleyici bir hastalıktır. KOAH, geleneksel şekilde geri dönüşsüz bir akciğer hastalığı olarak düşünülürken; gelişen kanıtların var olması ile birçok organı tutan sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Bu gelişmelerin paralelinde, KOAH'ın yönetimindeki kilo kaybı ve kas atrofisine olan ilgi son 20 yıldır önemli şekilde artmıştır. Oldukça iyi tanımlanan istemsiz kilo kaybı, KOAH'dan müzdarip çok sayıda hastanın önemli bir gerçeği olmakla birlikte hastalık sürecinde de giderek ilerlemektedir. İlginç şekilde KOAH'ın sınıflandırılmasındaki ilk girişimlerde vücut ağırlığının ayırt edici önemli bir faktör olduğu bulundu. Bu durum mavi-şişman (bronşitik tip) ve pembe-üfleleyen (amfizemli tip) fenotiplerinin tanımlanmasına neden oldu. Heterojen KOAH'ın sınıflaması için ayırt edici bir rolü olan vücut ağırlığı ve kompozisyonu, son dönemdeki tarafsız iki istatistiksel yaklaşım tarafından onaylandı. Ağırlık kaybı hastalığın şiddetinin bir fenomeni olmasına rağmen; 1980'lere kadar terapötik bir tedavi olarak göz önünde bulundurulmadı. Fakat birçok çalışma karşıt görüş ile bu bakış açısına itiraz etti ve sürekli olarak düşük bir vücut kütle indeksinin (VKİ) hastalığın şiddetinden bağımsız olarak artmış mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğunu gösterdi (1,2). Üstelik iki çalışma kilo alımının, VKİ 25 kg/m²'in altında olan KOAH'da azalan mortalite ile ilişkili olduğunu gösterdi (3,4).

2. KOAH'da Kilo Kaybı ve Kas Atrofisinin Sonuçları ve Prevelansı

2.1 Prevelans

KOAH'lı hastada nutrisyonel değerlendirme; kilo kaybını, VKİ'nin belirlenmesini, yağ kütlesindeki ve de kemik ve yağsız vücut dokusunu içeren yağsız kütledeki değişiklikleri belirleyen vücut kompozisyonunun ölçümünü kapsar. Kilo kaybı çoğunlukla retrospektif şekilde değerlendirilir ve amfizem fenotipinde seyreden ileri evre KOAH'da baskın olduğu

görülmüştür. Vücut kompozisyonundaki değerlendirmenin, özellikle yağ kütlesindeki farklılıklar açısından amfizem ve kronik bronşit alt tipindeki farklılıkları gösterdiği; kronik bronşitte yağ kütlesinin göreceli olarak korunmasına rağmen yağsız kütlenin azaldığı gösterilmiştir (5). Son dönemlerde, belirgin kas kaybı olan KOAH'lılarda artan osteoporoz riski büyük ilgi çekmektedir. Stabil orta şiddetteki KOAH'lı hastalarda kadında $<15\text{kg}/\text{m}^2$ ve erkekte $<16\text{kg}/\text{m}^2$ olarak tanımlanan [(yağsız kütle (kg)/boy (m^2))] **düşük yağsız kütle indeksi** düzeyinin ; ayaktan KOAH'lı hastaların %20'sinde (6), pulmoner rehabilitasyon için uygun olan hastaların %35 'inde (7) ve akciğer transplantasyonuna aday hastaların %45'inde (8) bulunduğu bildirilmiştir. Orta şiddetli KOAH'ı temsil eden gruplarda azalan yağsız kas kütlesinin prevalansı ile ilgili mevcut datalar sınırlıdır. Kopenhag kohort çalışması; yedi yıl boyunca izlenen %10'u orta şiddette olan 1898 KOAH'lı hastanın vücut ağırlığı düşük iken; %25 normal ağırlıktaki hastanın yağsız kas kütle indeksinin genel popülasyonun 10. Persentil değerinden daha düşük olduğunu gösterdi (9). Bu çalışmada dikkat çeken, sağlıklı insanın yağsız kas kütle indeksinin normal değerleri üzerine kurgulanmış önceki çalışmalardan; çok daha liberal bir kriteri, erkekteki yağsız kas kütle indeksini ($<17\text{kg}/\text{m}^2$) kullanmış olmasıydı. Özetle, mevcut literatürler gösteriyorki KOAH hastalarında yağsız kütle kaybı yağ kütle kaybından daha önde gelmektedir; kaybedilen yağ kütlesi amfizem ile bağlantılıdır ve yağsız kütle kaybı özellikle hafif-orta şiddetteki KOAH hastalarında oldukça yüksektir.

2.2 Mortalite

KOAH'da hem mortalite hem de kilo ilişkisi 1960'lardan beri araştırma konusu olmuştur. İlk yıllarda hem kilo kaybı hem de yaşam sürecinde önemli bir ilişki rapor edilmişti (10). Amerika (1), Kanada (11), Danimarka (2) ve Hollanda (3) dan farklı KOAH'lı popülasyonun kullanıldığı çok yeni birkaç retrospektif çalışma, hastalığın şiddetinden bağımsız olarak düşük beden kütle indeksi ile mortalite arasında bir ilişki olduğunu rapor etmişti. Tüm bu çalışmalarda; düşük ağırlıktaki ve normal kilodaki hastalar karşılaştırıldığında; kilolu hastalarda oldukça azalan bir mortalite riski gözlemlendi. Aslında KOAH ile açıklanabilen bu gözlem sadece kilo kaybına bağlı değil aynı zamanda vücut kompozisyonundaki değişikliğe de bağlıdır. Kaybedilen kiloya normalde verilen uyum tepkisi; öncelikle yağ kütlesinin kaybı, metabolik ve fonksiyonel olarak aktif yağsız kütlenin korunması şeklindedir. KOAH'da ise farklı olarak kilo kaybında kaybedilen yağ kütlesine, yağsız kütlenin kaybıda eşlik eder (7). Çalışmalar normal ağırlıktaki stabil KOAH'lı hastada yağ kütlesinin korunması ile yağsız kütle kaybının engellenebileceğini göstermektedir (7). 5 farklı KOAH kohort çalışmasında, yaşam süresinin tahmininde yağsız kütle düzeyinin, vücut ağırlığından daha iyi bir belirteç olduğu saptanmıştır (9,12,13).

2.3 Akciğer Fonksiyonu

Kilo kaybının akciğerler üzerindeki etkisi, azalan solunum kas gücü ile solunumun pompa fonksiyonunda daha belirgindir. Solunum fonksiyonları üzerinde benzer etkiler; aneroksiya bağlı kilo kaybında ya da

hiperinflasyon gibi akciğer mekaniklerinin bozulduğu durumların kontrolünde de görülmektedir. Kilo kaybının akciğer parenkimindeki potansiyel etkilerini saptamak oldukça güçtür. Bunun nedeni muhtemelen kilo kaybının akciğer yapı ve fonksiyonundaki etkilerini incelemek için otopsi ya da cerrahi rezeksiyonundan sonra akciğer dokusu elde edilebildiğindedir. Akciğer rezeksiyonuna ya da ölüme neden olan patolojik süreçlerin varlığı; akciğer parenkimindeki nutrisyonel yetersizliğin ve kilo kaybının spesifik etkilerini araştırmayı engelleyecektir. Yüksek çözünürlüklü BT taramadaki gelişmeler akciğer kütle ve yoğunluğunun non-invaziv ölçülmesine olanak sağladı. Kullanılan bu teknikte, yakın dönemde şiddetli anoreksia nervozalı hastalardaki amfizematöz değişiklikler saptandı (14). Bu gözlemler 2. Dünya savaşı boyunca azınlıklarda (yahudi) raporlanan üzücü sonuçlar ile benzerdi. Açlıktan ölmüş ve otopsi yapılan toplam Yahudi olgunun, 50'si afizemli (%13,5) olarak raporlandı. Bu 50 vakada çok daha önemli olan 14'ünün 30 yaş ve 20'sinin de 40 yaş altında olmasıydı. Bu çoğu genç yetişkinlerde görülen patolojik özellikler yaşlı amfizemine benzerdi (15).

2.4. İskelet Kas Fonksiyonu ve Egzersiz Kapasitesi

KOAH'ın belirgin semptomları dispne ve egzersiz intöleransıdır. Solunumsal bozulmadan bağımsız olarak, iskelet kas zayıflığı bu semptomların önemli bir belirleyicisidir. Vücut kompozisyon çalışmaları, KOAH'da iskelet kas gücünün çok büyük oranda iskelet kas kütlesi tarafından oluşturulduğunu göstermektedir (16,17,18). Kas kaybı, Kas gücündeki etkilerine ek olarak, egzersiz kapasitesinde azalma ve egzersiz ilişkili metabolik ve ventilatör yanıtın bozulmasının da temel belirleyicisidir (19,20). Bu ilişkiler, kilo kaybının fonksiyonel sonuçlarının kas kaybının yanı sıra gerçekte kas morfolojisi ve enerji metabolizmasındaki değişikliklerle ilişkili olduğunu göstermektedir ki bu konular birazdan tartışılacaktır. KOAH'daki kas kaybı, hızlı kasılan spesifik lif tipi olan tip IIX lifleri daha çok etkiler (21). Orta şiddetteki KOAH'da yağsız kütle kaybı, sadece fonksiyonel bozulmada değil aynı zamanda yaşam kalitesi ile ilişkili sağlığın bozulmasında da önemli derecede belirleyici faktördür (22,23).

2.5 Akut Alevlenmeler

İlerlemiş KOAH'lı hastaların çoğu akut alevlenmelerin sıklığından müzdariptir. Mevcut literatürler, hastaların bu period süresince kas kütlelerinin bozulmasına ve kilo kaybı gelişmesine yatkın olduklarını göstermektedir. Akut bir alevlenmede, Beslenmesi yetersiz olan KOAH hastalarında, hastaneye yatırılmadan önceki dönemdeki kilo kaybının belirgin olduğu gösterildi (24) ayrıca hastanede kalış süresindeki kilo kaybı erken dönem yeniden hastane yatışı ile ilişkilendirildi (25). Prospektif çalışmalar; KOAH'da azalan yağsız kütle alevlenme sıklığıyla ilişkili olduğunu (26), hastanede yatan KOAH hastalarının büyük bir kısmının yağsız kütle kaybının farkedilmemesine bağlı zarar gördüğünü göstermektedir (24).

3. KOAH'da Kilo Kaybının Mekanizması ve Kas Kaybı

3.1. Kilo Kaybı ve Enerji Dengesi

3.1.1. Enerji Tüketimi

KOAH'lı hastanın giderek neden zayıfladığı tam olarak anlaşılammakla birlikte kilo kaybı ve özellikle yağ kütlesinin kaybı genellikle negatif enerji dengesinden sonuçlanmakta, özellikle amfizemli hastada yaygın şekilde görülmektedir (5). Yarı açlık dönemi boyunca enerji metabolizmasındaki adaptif bir azalmanın aksine; dinlenme anındaki artmış enerji gereksiniminin bazı KOAH'lı hastalarda gözlemlenmesi, düşük seviyedeki sistemik inflamasyona bağlanmaktadır (27). Hipermetabolizma ve sistemik inflamasyon (kanser, kronik kalp yetmezliği, AIDS) ile karakterize diğer kronik hasar yapan hastalıkların çalışmaları günlük enerji gereksinimini normaleştirmek için enerji harcamasını indükleyen, aktivitede azalma ile bir adaptasyon sağlandığını gösterdiler. Bunların aksine özgür-yaşayan hareketli KOAH hastalarında indüklenen aktivite ve total enerji harcamasını yüksek buldular (28). Bu spesifik hastalığın enerji metabolizmasındaki artış nedeni henüz açık değildir. Bir çalışmada bacak egzersizinin mekaniksel etkisindeki düşüşün, iskelet kası enerji metabolizmasının etkisinin azalmasında sonuçlanabileceği bildirilmiştir. Bazı çalışmalar da akciğerlerin hiperinflasyonundan dolayı solunum kas aktivitesinin artmış bir oksijen tüketimini de rapor etmişlerdir. Aktif yaşam tarzının sürekliliği ve sınırlı fonksiyonel yeteneğin düzelmesi için egzersiz antrenmanlarının pulmoner rehabilitasyonun anahtar bir bileşeni olduğu, var olan çoğu kanıtlarda gösterilmesine rağmen; enerji dengesini iyileştirmek için en iyi yöntem enerji tüketimini azaltmaktır.

KOAH'lı hastalar yüksek enerji metabolizmasına sahip olabilirler ve aynı zamanda egzersizi arttırmaları önerilmelidir, her ne kadar enerji tüketiminin kısıtlanması teorik olarak enerji dengesi arzulsansa da, klinik fayda anlamında zarar verebilir. Burada kastedilen kilo kaybı olan ya da sabit ağırlıktaki KOAH hastalarıdır; bu hastaların fonksiyonel durumlarının düzeltilmesi ya da korunması açısından, yeniden kilo alımı ya da daha fazla kilo kaybından (özellikle de kas kütle kaybı) korunmaları ve bunun için enerji alımını artırılmaları teşvik edilmelidir. Zayıf KOAH'lı hastalarda, bozulan nutrisyonel rezervin erken dönemde saptanması ve önleyici tedbirlerin alınarak uygulamaya koyulması, bu hastaları tedavi etmek kadar önemlidir.

3.2.1. Diyet Alımı

İlerlemiş KOAH'da çeşitli faktörler diyet alımını sınırlayabilir. Belirgin semptomlar dispne ve yorgunluk özellikle hastalığın akut alevlenmeleri boyunca iştahı etkileyebilir (29). Arteriyel hipoksemi kilo kaybı ve azalan diyet alımı ile oldukça ilişkilidir (24). Akciğerlerde lokal inflamasyon sürecinin artmasının yanında KOAH yüksek bir sistemik inflamatuvar yanıt ile karakterizedir, periferal kanda proinflamatuvar stokinlerin ve akut faz proteinlerinin konsantrasyonunun arttığına dair kanıtlar mevcuttur (30-

32). Diğer kronik inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi kilo kaybı özellikle artmış TNF α belirteçleri ve çözünür TNF reseptörleri ile ilişkilendirilmiştir (33,34). Bu ve diğer inflamatuvar sitokinler artan leptin sirkülasyonuna da gösterilmiştir. Leptin 167 amino asitten sentezlenen ve beyaz yağ dokusundan salınan bir proteindir. Santral ve periferik mekanizmalar ile enerji dengesini değiştiren lipostatik sinyal yolağının bir bileşimidir. Hayvanlara leptin verilmesi azalan gıda alımı ve artan enerji harcaması olarak sonuçlanmaktadır. Bu etkilere hipotalamik biosentezdeki indüklenen leptin azalması ve hormon nöropeptid Y'nin salınımının aracılık edebileceği gösterilmiştir. Nöropeptid Y potansiyel olarak iştahı ve gıda alımını stimüle eder ve enerji harcamasını azaltır. Amfizemli hastalarda hem leptinle hem de çözünür TNF reseptör 55 ile pozitif bir korelasyon görülmüştür, bu durumun teorik olarak diyet alımını etkileyeceği düşünülmektedir (35).

Ventilasyon boyunca olan gaz değişimi ile substrat oksidasyonu intrinsik olarak ilişkilidir. Bu nedenle teorikte yemek-ilişkili dispne ve bozulmuş yedek ventilasyon nedeniyle, akciğer hastalığı olan kişilerde kullanılacak nutrisyon desteğinde özellikle karbonhidrat içeriğinin azaltılmasının faydalı olacağı önerilmektedir. Aslında önceki çalışmalar karbonhidrattan zengin enerjinin, karbondioksit üretiminde ve egzersiz kapasitesinde aşırı yükü neden olarak olumsuz etkisini göstermiştir (36) ancak bu sonuçlar normal bir enerji yükü kullanılarak doğrulanmamıştır (37). Gerçekte bazı vakalarda yağdan zengin bir destekten ziyade karbonhidrattan zengin bir desteğin kullanılması ile akciğer fonksiyonlarında ve dispne hissinde bir düzelme bile saptanmıştır (38). Normal gıda alımında eksilme olmaksızın tüm alımlarda artma şeklinde olan bir nutrisyonel desteğin etkinliği; beslenme desteğinin sıklığı, miktarı, zamanlamasının öğünlerle ve diğer günlük aktivitelerle olan ilişkisi ile sınırlıdır (39,40).

3.2. Kas Kaybı ve Protein Dengesi

Kas kütle kaybı hem protein sentezindeki (anabolizma) hem de protein yıkımındaki (katabolizma) dengenin bozulmasından kaynaklanmaktadır. Üstelik nutrisyonel anormallikler ve fiziksel aktivitesizlik, değişen nöro-endokrin yanıt ve bir sistemik inflamatuvar yanıtın varlığı kronik hastalıklarda negatif protein dengesine katkıda bulunabilir. Tedavi edici bir perspektifle protein sentez ve yıkımını değiştiren bu faktörlerin katkısının ve ilişkilerinin bilinmesi önemlidir. Diyet alımı artırıldığında yüksek enerji gereksinimi kompanse edilebilirken tersine kontrol edilemeyen bir protein yıkımı mevcutsa yalnızca protein sentezi artırarak üstesinden gelmek mümkün olmayabilir.

3.2.1. Protein Metabolizması

KOAH ve diğer kronik kaybı olan hastalıklarla ilgili çeşitli çalışmalar protein sentezinin artmasını stimüle eden anabolik steroidleri, growth hormon ve insulin-benzeri growth faktör gibi farmakolojik anabolizan ajanların etkilerini araştırmaktadır. Çoğu KOAH çalışmaları ortalama bir döküman elde edebilmiştir (41,42) fakat bazı hastalarda yukarıda sayılan müdahalelerden sonra kas kütledeki kazanımın en önemli nedeni;

tedavide etkili bir strateji olan protein sentezinin sitümülasyonu olarak bulunmuştur. Çalışmalar henüz spesifik olarak kas ağırlık kazanımını artırmak ya da indüklemek için protein sentez ve yıkım oranının nutrisyonel modülasyon yeteneği ile sağlanabileceğini gösteremediler. Optimum protein ve elzem amino asit alımı sadece protein sentezini sitümüle etmekle kalmayabilir aynı zamanda anabolik ilaçların (43) etkisinin yanısıra direnç egzersizleri gibi fizyolojik uyarıları da artırabilir (44). KOAH ve diğer çoğu kronik hastaların protein gereksinimi çok iyi belirlenememiştir. Normal ağırlıktaki KOAH hastalarında vücut protein sentez/yıkım oranı sağlıklı kontrol gruplarla karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştu (45). Bu yüksek protein döngüsü için potansiyel bir açıklama, düşük düzeydeki inflamasyon ile ilişkili artmış akut faz protein sentezi aracılığıyla olabileceğidir. Bu protein yıkımındaki azalma, iskelet kas dokusundan salınan amino asitin artması ile dengelenmektedir. Bu hipotezi destekler şekilde 2 çalışmada; kas kaybı ve KOAH'ın sistemik inflamasyon belirteçleri arasında spesifik bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir (46), ayrıca diğer bir çalışma tarafından hipermetabolizma bağıntılı artmış akut faz protein düzeyi ve azalmış plazma amino asit durumuda vurgulanmıştır (47). İskelet kası protein döngüsü bir çalışmada araştırılmıştır; Kas protein sentez oranı klinik olarak stabil zayıf hasta gruplarında azalmışken amfizemli hastada protein yıkım oranı normaldi (48). Bu bulguları destekleyecek ya da daha da ilerletecek yeni çalışmalara gereksinim vardır.

3.2.2. Amino Asit Metabolizması

Amino asitler protein dokusunu inşa ederler ve çeşitli çalışmalar KOAH'da anormal bir plazma amino asit modeli rapor etmişlerdir. İlginç olan zayıf KOAH'lı hastada dallı zincirli amino asit (DZAA) lerin plazma seviyelerinin sürekli azalmasıydı ve bu hastalar düşük kas kütlesine sahipti (49,50). KOAH'lı hastada var olan bazı bulgulardan düşük plazma DZAA düzeyi lösin metabolizmasındaki spesifik değişikliklerden dolayıdır, muhtemelen bu duruma iskelet kasındaki karbonhidrat kaynaklı olmayan bir enerji substratı lösinin artan oksidasyonu ve değişen insulin regülasyonu aracılık etmektedir (50). Lösin ilgi çeken bir nutrisyonel substrat çünkü sadece prekürsör olarak görev yapmaz aynı zamanda sinyal yollarında da aktivite gösterir; örneğin, iskelet kasındaki protein sentezinin upregülasyonu için mRNA translokasyonunda proteinlerin sentez ve artan aktivitesi ile ilgilidir (51).

İlaveten yüksek bir postprandiyal protein sentez oranını destekler, kullanılabilen amino asitlerin artması ile özellikle egzersize yanıtın oluşumunda protein sentezinin sitümülasyonunu oldukça artırır (52). Stimülasyonun şiddeti egzersiz periyoduna oranlı olarak aminoasitlerin verilme zamanı ile ilişkilidir (52).

3.2.3. İnflamatuar Modülasyon

Anabolik nutrisyonel ve/veya farmakolojik sitümülasyona karşın kas ağırlık kazanımı bazı KOAH'lı hastalarda sınırlıdır. Diğer kronik inflamatuvar

hastalıklarda olduğu gibi yetersiz tedavi yanıtı, var olan sistemik inflamasyonla ilişkilidir (53). Sistemik inflamasyon ve ihtiyacı karşılayamayan nutrisyonel destek nedeniyle aşırı kas kaybı yaygın bir şekilde kaşeksi sendromu olarak ifade edilir (54). Şimdilerdeki görüş kaşeksinin moleküler mekanizmasının inflamatuvar mediatörler, oksidatif stres ve de büyüme faktörlerinin kompleks bir etkileşimini işaret ettiği; sadece kas protein sentez ve yıkım dengesizliğini değil aynı zamanda iskelet kasının sürekliliğini ve de iskelet kas liflerinin dejenerasyonu, apoptozisi ve rejenerasyonu gibi kas esnekliğini de kapsadığı yönündedir(54). Inflamatuvar ve immun hücrelerin yağ asit kompozisyonu diyetteki yağ asitlerinin değişikliğe duyarlıdır. N-3 poliansatüre yağ asitleri (PUFA), eikozanapantenoik asit (EPA) ve dokozahekzonoik asit (DHA) yağlı balık ve balık yağında yüksek oranda bulunur. N-3 PUFA yapısal ve fonksiyonel olarak N-6 PUFA'dan farklıdır. Tipik bir şekilde insan inflamatuvar hücreleri yüksek oranda N-6 PUFA, araşidonik asit içerir ve N-3 PUFA oranları düşüktür. Bu anlamlı farklılığın nedeni; araşidonik asitin inflamasyonun yüksek aktif mediatörleri olan prostaglandin 2 serisinin ve lökotrienlerin 4 serisinin prekürsörü olmasıdır. Balık yağı ile beslenme inflamatuvar hücre membranları araşidonik asitin EPA ile yer değiştirmesi ile sonuçlanır. Bu değişik araşidonik asit türevlerinin üretimin azalmasına yol açar. Tek başına bu yanıt, PUFA'ın anti-inflamatuvar etkisinin potansiyel faydasıdır. Sağlıklı gönüllülerin diyetlerine eklenen balık yağ derivleri n-3 PUFA ile; monosit ve nötrofil kemotaksisinde azalma ve pro-sitokinlerin üretiminde azalma görülmüştür (55). Klinik çalışmalar romatoid artrit ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi durumlarda balık yağı supplementinin inflamatuvar yanıt ve hastalık aktivitesi üzerinde faydalı etkilerini rapor etmişlerdir (55). Bir Japon çalışması 2 yıl süre ile balık yağı destekli bir diyet içeriğinin etkilerini araştırmış; tükürük ve serumda LBT4 düzeyinde, yine tükürükte TNF α , IL8 önemli bir azalma görülürken; N-6 PUFA'dan zenginleştirilmiş diyet alan kontrol grubunda hiç bir etki gözlemlenmemişlerdir (56). Yağ asidi modülasyonunun pozitif etkileri eikozonoidin üretim akışındaki değişiklik ya da bu aktiviteden bağımsız gerçekleşebilen N-3 PUFA'ın diğer etkileri ile ilişkili olabilir. Nükleer faktör kappa beta (NFK- β), TNF- α tarafından tetiklenen intrasellüler sinyal olaylarının ve de iskelet kası spesifik gen ekspresyonunu gibi diğer inflamatuvar sitokinlerin kritik bir mediatördür. NF- β aktivasyonu ağır derecede zayıf KOAH'lı hastaların iskelet kasında gösterilmiştir (57). Son çalışmalar, N-3 PUFA'nın, NF- β aktivitesini bozabileceğini göstermişlerdir. N-3 PUFA'ın etkileşimi ve sitokin biyolojisi hali hazırda karmaşıktır. Sağlıklı gönüllülerde, N-3 PUFA desteğinin verilmesi sonrası gelişen kişisel duyarlılık; o kişinin N-3 PUVA verilmeden önce, N-3 PUFA'ın TNF- α üretimi üzerindeki baskılayıcı etkisine; bireyin kendi hücrelerinden doğalında ürettiği sitokin düzeylerine, genetik kodlanmış varyasyona ya da TNF- α -308 ve lenf toksin +252 tek nükleotid polimorfizmine bağlıdır (58).

Bazı çalışmalar TNF- α seviyesinin kas kaybı ve/veya kilo kaybı olan KOAH'lı hastalarda özellikle arttığını desteklemektedir (46). İlginç olarak TNF- α 308 polimorfizmi KOAH'ın varlığı (59) ve özellikle bu hastalarda amfizematöz değişikliklerin yaygınlığı ile ilişkili bulunmuştur (60).

3.3. Kasların oksidatif fenotipi ve hücrenel enerji metabolizması

3.3.1. Hücrenel Enerji Metabolizması

KOAH'lı hastanın periferel iskelet kas morfolojisi ve metabolizmasındaki asıl anormallikler azalan oksidatif kapasiteye bağlı tanımlanabilmektedir. Bu anormallikler kas lif tipinin değişimini içerir; lif tipi oksidatif tip I liflerden, glikolitik tip IIX life doğru değişir (61), karbonhidrat ve yağ asidi oksidasyonunda görev alan oksidatif enzimlerin azalması eşlik eder (62). Sübstrat metabolizması, iskelet kas düzeyleri ve tüm vücut hakkındaki ayrıntılı bilgiler bu hastalarda eksiktir. Bununla birlikte mekanik adaptasyonlar örneğin; sağlıklı kontrol grubunda mekanik etkinin azalması (63) ve egzersiz sırasında laktik asit üretimindeki artışla (64) ilgili olarak gösterilenler saptanan klinik sonuçlardır. Ayrıca, yalnızca kol-bacak egzersiz modellerinde kullanılan NMR çalışmalarında; hızlı azalan ve bozulan fosfokreatin depolarının yeniden iyileştiği gösterdi (65). Üç çalışma; amfizemli hastalarda azalan oksidatif kapasitenin çok daha belirgin olduğuna ve bunun muhtemelen O₂'nin kullanılabilirliğinin değişmesiyle ilgili olduğuna işaret etmektedir (61,66,67). Pulmoner rehabilitasyonun pozitif etkileri, özellikle dayanıklılık egzersizlerinde, KOAH'da azalmış oksidatif kas kapasitesinin en azından bir bölümünün geri döneceğini göstermesine rağmen (68), dayanıklılık egzersizlerinin KOAH'lı hastanın sübstrat metabolizması üzerindeki etkisi hakkındaki mevcut bilgiler yetersizdir. Dayanıklılık tipi egzersizlerin tüm etkileri pozitifken; mevcut çalışmalar module edilen egzersizin yalnızca tipi ve yoğunluğu ile oluşan bu yanıtı artırmanın, güç olduğunu göstermektedir (68,69). Bu yüzden KOAH'da egzersiz kapasitesinin iyileşmesini artırmak için potansiyel olarak kasın substrat metabolizmasında nutrisyonel modülasyonun açıklığa kavuşturulması gereklidir.

3.3.2. İnflamatuvar Modülasyon

Kas liflerinin tip I'den tip IIX e değişimi ile birlikte egzersiz boyunca laktik asit üretiminin artması oksidatif kapasitede azalmayı gösterir ki, bu durum özellikle yağ asitlerinde daha belirgindir. Bu durumla uyumlu olarak, bazı araştırmalarda yağ asitlerinin β -oksidasyonu ile ilgili bir enzim olan 3-hidroksil-koenzim-A dehidrojenazın (HADH) KOAH'da (62) azalırken; solunum zincirinde bir enzim olan sitrokrom-C oksidaz ve yanı sıra glikolitik enzim fosfofruktokinazın artabileceği bulunmuştur (70, 71). Bu bozukluklar hücrenel yağ asidinin, mitokondriyal yağ asitlerinin alımında ve/veya yağ asidi oksidasyon seviyesinde saptanabilir. Geçen 10 yılda peroksim proliferatör-aktive reseptörlerinin (PPARS) iskelet kası oksidatif fenotipini pozitif düzenleyicisi olduğu ortaya çıkmıştır (72, 73). PPAR- α , PPAR- δ , PPAR- γ olmak üzere üç PPAR izotipi vardır; ve PPAR- γ iskelet kasında çok düşük bir ekspresyona sahip olup yağ asitlerinin depolanması ile ilgilidir. Diğer taraftan PPAR- α ve PPAR- δ izotipleri iskelet kasında yüksek bir ekspresyona sahip ve mitokondriyal yağ asid β -oksidasyon enzimlerin genetik kodunun kopyalanması kontrolünde rol oynar (72, 73). PPAR- α aktivatörlerinin in vivo verilmesi ile lipid substratların seçici kullanımını destekleyen çoğu kas genlerini Gerçekte, gösterilen iskelet kası

PPAR- α protein içeriği egzersiz denemeleri ile artmıştı (74, 75). İlaveten, PPAR- α yağ asid kullanımını ve yağ asidlerinin β -oksidasyonunu içeren çeşitli genlerin ekspresyonunu düzenler (76).

İlginç biçimde iskelet kası PPAR- δ 'ın yüksek düzeyi oldukça belirgindir. PPAR- δ subtipinin aktivasyonu yağ asidi β -oksidasyonunda artar yanı sıra çeşitli klasik PPAR- α 'ın m-RNA seviyeleri hem kemirgenlerde hem de insan iskelet kas hücrelerinde genleri hedefler ve egzersiz sonrası iskelet kasında PPAR- δ protein, PPAR- α benzeri proteinin indüklediği gösterilmektedir (77). Bu sonuçların işaret ettiği; PPAR- α ilaveten PPAR- δ da iskelet kasında oksidatif yolağın düzenlenmesinde lipid indükleyen aracılarda oldukça önemli bir rol oynar. KOAH'lı hastada iki gözlem işaret edilir; PPARs çekici bir tedavi tarzı olabilir. PPAR- δ protein ekspresyon ve PPAR- α mRNA ekspresyonun azalmış ekspresyonu şiddetli KOAH hastalarının iskelet kas biopsilerinde gözlemlendi (78). Dahası pulmoner rehabilitasyon tedavi programını kabul eden KOAH'lılardaki randomize klinik çalışmada, egzersiz kapasitesi plasebo ile karşılaştırıldığında belirgin bir şekilde poliansature yağ asitlerinin artmış olduğu gösterildi (79). Bu pozitif etkiler PPAR içeriğinin aracalık ettiği etkiler ile açıklanabilir ve iskelet kasındaki PUFA'lar PPARs'ın doğal ligandlarıdır.

4. Tedavi Penceresi Olarak Hastalık Alevlenmeleri

Birçok KOAH hastası sistemik inflamasyon, hipoksemi, kortikosteroid tedavi ve inaktivitenin ilerlemesine ve ağırlaşmasına neden olan, hastaneye yatışlar ile sonuçlanabilen alevlenmeleri sıklıkla yaşar (80), alevlenmeler KOAH ile ilişkili maliyetlerin artışının ana nedenlerindendirler (81). Kırılgan hasta fenotiplerine ve klinik ortaya ıkışları arasında farklara neden olan patofizyolojik mekanizmalar yeterince çalışılmamıştır. Akut durumlarının düzelebilmesi için gerekli savunma mekaanizmaları bir miktarda olsa harekete geçerek yanıtı başlatsa da gerçekte etkili tedavi ve girişim sayısı azdır (82), bunun ile birlikte kronik olarak durumu bozan süreçler (aşırı) aktif kalmaya devam eder. Hasta bu evreye bir kez geldi mi, vücut kompozisyonlarında, iskelet kası fonksiyonlarında, yaşam kalitesi ve beklentisinde, fizik performansda işlevlerinde etkisi olacak olan mall bırakan yıkıcı döngüye girer.

İskelet kasları hasara özellikle eğilimli olup, azalmış bir oksidatif fenotip ve atrofi erkenden gelişerek kısa sürede geri dönüşümsüz evreye ulaşır. Kas kütlesi, metabolik fonksiyon ve işlevler ile eř zamanlı etkileşen birçok mekanizma devreye girer. Renin-angiotensin aldesteron ve sempatik sistem aktivasyonu, inflamasyon ile tetiklenen birçok mekanizmanın katıldığı sürecin karışık ve karşılıklı ilişkililiğini fark etmek önemlidir (83). Akut pulmoner inflamasyon sürecindeki sistemik inflamasyon ve kas atrofisinde TNF- α nın indüklediği NF-kappaB aktivasyon sistemi gerekliliği yakın zamanda moleküler yolaklar üzerine ortaya çıkan grşlerdendir (84). Akut alevlenme ve sıklıkla uygulanan yüksek doz glikokortikosteroidler insülin direncini etkiler. KOAH da insülin direncini indkliyen inflamatuvar mekanizmaları geri çevirebilen bazı nütrisyonel girişimler yeterince çalışılmamıştır.

KOAH hastaları alevlenme döneminde bütün vücut protein döngüsünde ve istirahat metabolizma hızında (RMR:resting metabolic rate) artış nedeni ile daha çok enerjiye ihtiyaç duyarlar (85). Alevlenme sırasında hastalık ve diğer nedenler ile (iştahının azalması), hastanın gıda alımı, sürecin gerektirdiği beslenme düzeyine uyum sağlamayabilir (86). Beslenme durumu iyi olmayan 56 hastanın katıldığı, randomize çift kör çalışmada KOAH alevlenmesi döneminde hastaneye yatış sırasında beslenme desteğinin etkisi 125 ml enerji ve proteinden zengin sıvı günde 3 kez (2.8 MJ/gün) veya kalorisi olmayan placebo verilerek karşılaştırılmıştır. Günlük enerji artışını (%15) ve protein alımını (% 38) artıran bu müdahaleyi yapmak mümkündür.

Kalori ve proteinlere ek olarak dengeli bir beslenme vitamin mineral ve mikro-besinleri içermelidir. KOAH'da, kronik hastalıklarda farklı nedenler ile günlük ihtiyaçlar artabilir ve hastalar spesifik beslenme eksiklikleri ile başvurabilirler. Bu konudaki bilimsel veri son zamanlardaki sınırlı sayıda araştırmaya rağmen halen oldukça azdır. Vitamin D üzerine yapılan araştırmalar bakış açımızı kalsiyum ve kemik homeostazının ötesine taşıyıp solunum fonksiyonları ile inflamasyon arasındaki bağlantıya doğru ilgiyi kaydırmıştır. Yakın zamanda alevlenme öyküsü olan orta ve ağır KOAH' lı 182 olguda Lehouck ve ark (87) bir yıl boyunca her dört haftada bir 100 000 IU vitamin D desteği verilmesinin placebo ile karşılaştırıldığında ilk alevlenmenin engellenmesinde katkısı olmadığını bulmuştur. Bunun ile birlikte, dikkatlice yapılan subgroup analizinde ağır vitamin D eksikliği olan olgularda (alevlenme sıklığı 0.57 % 95 CI: 0.33-0.98) potansiyel fayda saptanmıştır. Mekanik ventilasyon gerektiren yoğun bakım hastalarında eser elementlerin (selenium, magnezyum, çinko) serum seviyeleri düşük olup, desteklenmesi mekanik ventilasyonda kalınan süreyi kısaltabilmektedir (88). Üst solunum yolu infeksiyonu nedeni ile alevlenen KOAH olguları için bazı veriler doğrulanarak yakın zamanda yayınlanmıştır.

Randomize çift kör placebo kontrollü bir araştırmada echinacea purpureanın çinko, selenium, askorbik asit ile birlikte kullanımının, echinacea purpurea 14 gün boyunca tek başına veya placebo kullanımına göre alevlenme şiddetini azalttığı ve kısalttığı gösterilmiştir (89).Bu müdahale uyku ile ilgili sorunlara rağmen iyi tolere edilmiş olup güvenlidir. Mikronütriye desteklerinin müdahaledeki yeri gelecek için ümit vermekte ve tedavi etkinliği çalışmalarında yer alacak düzeyde potansiyel göstermektedir.

Anabolik tedavide beslenme desteğine katkı sağlayabilir. Anabolik steroidler yağsız kas kütlelerinin artışını indükleyip, egzersiz kapasitesini arttırabilirler ve stabil dönem tedavisinde düşük doz oral steroidler nedeniyle durağanlaşmış rehabilitasyon program yanıtını arttırabilirler (90). Anabolik steroidlerin ve glikokortikosteroidlerin özellikle akut alevlenmenin iyileşme döneminde kasın iyileşmesine katkısı ile ilgili yakın dönemde deneysel kanıtlar edinilmiştir (91). Potansiyeli en güçlü anabolik tetikleyici özellikle dirence karşı yapılan fizik egzersizdir. Özellikle alevlenme döneminde, infeksiyon veya nefes darlığı nedeniyle egzersiz

performansı ciddi şekilde etkilenir. Bu nedenle yapılan müdahaleler ile hastanın anabolik süreci devam ettirmesi gerektiğinden alevlenme döneminde hastaneye yatış sırasında veya takiben rehabilitasyona başlanmasının güvenli olduğu ile ilgili veriler artmaktadır. Randomize yapılan bir araştırmada alevlenme döneminde KOAH hastasında hiç egzersiz yapmama ile, hafif, orta / ağır egzersiz karşılaştırılmış, uyum %80 bulunmuş, egzersizin güvenilir ve yapılabilir olduğu saptanmıştır. Bu değerlendirmenin bir basamak ötesinin sorgulandığı çalışıldığı Babu ve ark. çalışmasında akut alevlenme dönemindeki 38 hasta düzenli fizik aktivite, fizyoterapi veya düzenli fizik aktivite üstüne ek aktivite grubuna alınmış, ve ek aktivite grubunda olan olgularda, zirve ekspiratuvar akım hızı ve 6 dakika yürüme mesafesi artmıştır. KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatan 40 olguda dirence karşı yapılan fizik aktivitenin etkinliği, yapılabilirliği ve güvenliği incelendiği çalışmada (94) , müdahale grubundaki olgular ek olarak 8 kez yaptıkları quadriceps direnç egzersizlerini 3 periyotta tekrarlamışlardır. Bu grupta kas gücü ve 6 dakika yürüme mesafesinde iyileşme saptanmış, iskelet kasların anabolik durumunda iyileşme biyopsi sonuçları ile gösterilebilmiştir. Eğer hasta fizik tedaviye giremeyecek kadar hasta ise, veya imkanları buna uygun değil ise transkütanöz elektro kas uyarımı düşünülebilir. Meglic ve arkadaşları (95), KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatan 19 hastada, her hasta için ortalama 15 kez yapılabilen tedavinin emniyetli, güvenli ve uygulanabilir olduğunu saptamışlardır. Bu gibi bir müdahale 14 kez tekrarlayan tedavide uyarının yoğunluğu ile korelasyon gösteren quadriceps dayanıklılık gücünü iyileştirmiştir (96).

5.Özet

Kilo kaybı ve kas yıkımı KOAH'lı hastada sık görülen ekstra pulmoner özelliklerdir. Kilo kaybı hastalığın ileri evrelerinde ve amfizem fenotipinde çok daha yaygındır ve orta ağırlıktaki hastalıkta ise gizli kas kütlesi kaybı olabilir. Hem diyetle azalan besin alımı hem de artan enerji harcaması KOAH'da ağırlıkkaybına katkıda bulunabilir. Kas kaybının nedeni hala belirsizdir fakat klinik olarak stabil KOAH hastalarda fizyolojik ya da farmakolojik anabolik uyarıdan sonra protein sentezi artabilir. İlerlemiş KOAH hastalarında kas oksidatif kapasitesinde azalma karakteristik olup, varlığı nutrisyonel modülasyon için ek bir hedef olabilir olabilir.

Kaynaklar

1. VWilson DO, Rogers RM, VVright EC, Anthonisen NR. Body vveight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. Am Rev Respir Dis 1989;139:1435-1438.
2. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:1856-1861.
3. Schols AM, Slangen J, Volovics L, VVouters EF. VVweight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1791-1797.

4. Prescott E, Almdal T, Mikkelsen KL, Tofteng CL, Vestbo J, Lange P. Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2002;20:539-544.
5. Engelen MP, Schols AM, Lamers RJ, VVouters EF. Different patterns of chronic tissue wasting among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nutr* 1999;18:275-280.
6. Engelen MP, Schols AM, Baken WC, VVesseling GJ, VVouters EF. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patients with COPD. *Eur Respir J* 1994; 7: 1793-1797.
7. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, VVouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1151-1156.
8. Schvebel C, Pin I, Barnoud D, Devouassoux G, Brichon PY, Chaffanjon P, Chavanon O, Sessa C, Blin D, Guignier M, Leverve X, Pison C. Prevalence and consequences of nutritional depletion in lung transplant candidates. *Eur Respir J* 2000 Dec;16(6):1050-5
9. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahi M, Nordestgaard BG, Andersen T, S0rensen TI, Lange P. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Jan 1;173(1):79-83.
10. Vandenberghe E, VVoestijne vd KP, Gyselen A. Weight changes in the terminal stages of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1967; 95:556-566.
11. Gray Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, Macklem PT, Martin JG. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(3):961-6.
12. Marquis K, Debigare R, Lacasse Y, et al. Mid-thigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:809-813
13. Schols AM, Broekhuizen R, VVeling-Scheepers CA, VVouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2005;82:53-9.
14. Coxson HO, Chan IH, Mayo JR, Hlynsky J, Nakano Y, Birmingham CL. Early emphysema in patients with anorexia nervosa. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Oct 1; 170(7):748-52.
15. American Joint Distribution Committee. *Maladie de famine. Recherches cliniques sur la famine execut.es dans le ghetto de Varsovie en 1942. Varsovie, 1946.*
16. Engelen MP, Schols AM, Does JD, VVouters EF. Skeletal muscle weakness is associated with wasting of extremity fat-free mass but not with airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2000;71:733-738.
17. Bernard S, LeBlanc P, VWhittom F, Carrier G, Jobin J, Belleau R et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 629-34.
18. Murciano D, Riagaud D, Pingleton S, Armengaud MH, Melchior JC, Aubier M. Effects of renutrition. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994:1569-74.
19. Baarends EM, Schols AM, Mostert R, VVouters EF. Peak exercise response in relation to tissue depletion in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 2807-2813.
20. Palange P, Forte S, Onorati P, Paravati V, Manfredi F, Serra P, Carlone S. Effect of reduced body weight on muscle aerobic capacity in patients with COPD. *Chest* 1998; 114(1):12-8.
21. Gosker HR, Engelen MP, van Mameren H, van Dijk PJ, van der Vusse GJ, VVouters EF, Schols AM. Muscle fiber type IIX atrophy is involved in the loss of fat-free mass in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2002; 76; 113-119.
22. Shoup R, Dalsky G, VVarner S, Davies M, Connors M, Khan M, Khan F, ZuVWallack R. Body composition and health-related quality of life in patients with obstructive airways disease. *Eur-Respir-J* 1997; 10(7): 1576-80.
23. Mostert R, Goris A, VVeling-Scheepers C, VVouters EFM, Schols AMVJ. Tissue depletion and health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000; 9: 859-867.

24. Vermeeren MAP, VVouters EFM, Geraerts-Keeris AJVV, Schols AMVVJ. Nutritional support in patients vwith chronic obstructive pulmonary disease during hospitalization for an acute exacerbation; a randomized controlled feasibility trial. *Clin Nutr* 2004; 23: 1184-1192.
25. Pouw EM, Ten Velde GP, Croonen BH, Kester AD, Schols AM, VVouters EF. Early non-elective readmission for chronic obstructive pulmonary disease is associated vwith vveight loss. *Clin Nutr* 2000; 19: 95-9.
26. Hopkinson NS, Tennant RC, Dayer MJ, Svvallov EB, Hansel TT, Moxham J, Polkey MI. A prospective study of decline in fat free mass and skeletal muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2007 Mar 13;8:25
27. Nguyen LT, Bedu M, Caillaud D, et al. Increased resting energy expenditure is related to plasma TNF-alpha concentration in stable COPD patients. *Clin Nutr* 1999;18:269-274.
28. Baarends EM, Schols AM, Pannemans DL, VVesterterp KR, VVouters EF. Total free living energy expenditure in patients vwith severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:549-554.
29. Vermeeren MA, Schols AM, VVouters EF. Effects of an acute exacerbation on nutritional and metabolic profile of patients vwith COPD. *Eur Respir J* 1997; 10: 2264-2269.
30. Schols AM, Buurman WA, Staal van den Brekel AJ, Dentener MA, VVouters EF. Evidence for a relation betvveen metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients vwith chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51: 819-824.
31. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, Hino T, Saito H, Yuki H et al. Circulating leptin in patients vwith chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1215-19.
32. Dentener MA, Creutzberg EC, Schols AM, Mantovani A, van't Veer C, Buurman WA, VVouters EF. Systemic anti-inflammatory mediators in COPD: increase in soluble interleukin 1 receptor II during treatment of exacerbations. *Thorax* 2001; 56: 721-6.
33. Di Francia M, Barbier D, Mege JL, Orehek J. Tumor necrosis factor-alpha levels and vveight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1453-5.
34. De Godoy I, Donahoe M, Calhoun VVJ, Mancino J, Rogers RM. Elevated TNF-alpha production by peripheral blood monocytes of vveight-losing COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 633-7.
35. Schols AM, Creutzberg EC, Buurman WA, Campfield LA, Saris VVH, VVouters EF. Plasma leptin is related to proinflammatory status and dietary intake in patients vwith chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1220-6.
36. Ferreira I, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein R. Nutritional intervention in COPD: a systematic overview. *Chest* 2001;119:353-363.
37. Akrabawi SS, Mobarhan S, Stoltz RR, Ferguson PW. Gastric emptying, pulmonary function, gas exchange, and respiratory quotient after feeding a moderate versus high fat enteral formula meal in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Nutrition* 1996;12:260-265.
38. Vermeeren MA, VVouters EF, Nelissen LH, van Lier A, Hofman Z, Schols AM. Acute effects of different nutritional supplements on symptoms and functional capacity in patients vwith chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2001;73:295-301.
39. Goris AHC, Vermeeren MAP, VVouters EFM, Schols AMVVJ, VVesterterp KR. Energy balance in depleted ambulatory patients vwith chronic obstructive pulmonary disease: the effect of physical activity and oral nutritional supplementation. *Brit J Nutr* 2003; 89: 725-729.
40. Broekhuizen R, Creutzberg EC, VVeling-Scheepers CAPM, VVouters EFM, Schols AMVVJ. Portion size rather than energy content of nutritional supplements enhances body vveight gain in depleted COPD patients. *BJN* 2005, in press.
41. Burdet L, de Muralt B, Schutz Y, Pichard C, Fitting JW. Administration of growth hormone to undervveight patients vwith chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, randomized, controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1800-1806.

42. Schols AM, Soeters PB, Mostert R, Pluymers RJ, VVouters EF. Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients vwith chronic obstructive pulmonary disease. A placebo-controlled randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1268-1274.
43. Basaria S, VVahlstrom JT, Dobs AS. Clinical review 138: Anabolic-androgenic steroid therapy in the treatment of chronic diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5108-5117.
44. Borsheim E, Tipton KD, Wolf SE, VVolve RR. Essential amino acids and muscle protein recovery from resistance exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283:E648-E657.
45. Engelen MP, Deutz NE, VVouters EF, Schols AM. Enhanced levels of whole-body protein turnover in patients vwith chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1488-1492.
46. Eid AA, Ionescu AA, Nixon LS, et al. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1414-1418.
47. Pouw EM, Schols AM, Deutz NE, VVouters EF. Plasma and muscle amino acid levels in relation to resting energy expenditure and inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:797-801.
48. Morrison VVL, Gibson JN, Scrimgeour C, Rennie MJ. Muscle v wasting in emphysema. *Clin Sci* 1988;75:415-420.
49. Yoneda T, Yoshikavva M, Fu A, Tsukaguchi K, Okamoto Y, Takenaka H. Plasma levels of amino acids and hypermetabolism in patients vwith chronic obstructive pulmonary disease. *Nutrition* 2001;17:95-99.
50. Engelen MP, VVouters EF, Deutz NE, Menheere PP, Schols AM. Factors contributing to alterations in skeletal muscle and plasma amino acid profiles in patients vwith chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1480-1487.
51. Anthony JC, Anthony TG, Kimball SR, Jefferson LS. Signaling pathvvays involved in translational control of protein synthesis in skeletal muscle by leucine. *J Nutr* 2001;131:856S-860S.
52. Levenhagen DK, Gresham JD, Carlson MG, Maron DJ, Borel MJ, Flakoll PJ. Postexercise nutrient intake timing in humans is critical to recovery of leg glucose and protein homeostasis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:E982-E993.
53. Creutzberg EC, Schols AM, VVeling-Scheepers CA, Buurman WA, VVouters EF. Characterization of nonresponse to high caloric oral nutritional therapy in depleted patients vwith chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:745-752.
54. Debigare R, Cote CH, Maltais F. Peripheral muscle v wasting in chronic obstructive pulmonary disease. Clinical relevance and mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1712-1717.
55. Barber MD, Ross JA, Voss AC, Tisdale MJ, Fearon KC. The effect of an oral nutritional supplement enriched vwith fish oil on weight-loss in patients vwith pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1999;81:80-86.
56. Matsuyama W, Mitsuyama H, VVatanabe M et al. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on inflammatory markers in COPD. *Chest* 2006; 128(6):3817-27.
57. Agusti A, Morla M, Sauleda J, Sasua C, Busquets X. NF-kappaB activation and İNOS upregulation in skeletal muscle of patients vwith COPD and lovv body vveight. *Thorax*. 2004;59(6):483-7.
58. Grimble RF, Hovvell VVM, O'Reilly G, et al. The ability of fish oil to suppress tumor necrosis factor alpha production by peripheral blood mononuclear cells in healthy men is associated vwith polymorphisms in genes that influence tumor necrosis factor alpha production. *Am J Clin Nutr* 2002;76:454-459.
59. Sakao S, Tatsumi K, Igari H, Shino Y, Shirasavva H, Kuriyama T. Association of tumor necrosis factor alpha gene promoter polymorphism vwith the presence of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:420-422.
60. Sakao S, Tatsumi K, Igari H, et al. Association of tumor necrosis factor-alpha gene promoter polymorphism vwith lovv attenuation areas on high-resolution CT in patients vwith COPD. *Chest* 2002;122:416-420.
61. Gosker HR, van Mameren H, van Dijk PJ, Engelen MP, van der Vusse GJ, VVouters EF, et al. Skeletal muscle fibre-type shifting and metabolic profile in patients vwith chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;19(4):617-25.

62. Maltais F, LeBlanc P, VWhittom F, Simard C, Marquis K, Belanger M, et al. Oxidative enzyme activities of the vastus lateralis muscle and the functional status in patients vwith COPD. *Thorax* 2000;55(10):848-53.
63. Baarends EM, Schols AM, Akkermans MA, VVouters EF. Decreased mechanical efficiency in clinically stable patients vwith COPD. *Thorax* 1997;52(II):981-6.
64. Maltais F, Simard AA, Simard C, Jobin J, Desgagnes P, LeBlanc P. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients vwith COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(I):288-93.
65. Sala E, Roca J, Marrades RM, Alonso J, Gonzalez De Suso JM, Moreno A, et al. Effects of endurance training on skeletal muscle bioenergetics in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(6): 1726-34.
66. Pouvv EM, Schols AMWJ, Vusse van der GJ, VVouters EFM. Elevated inosine monophosphate levels in resting muscle of patients vwith stable COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(2):453-57.
67. Satta A, Migliori GB, Spanevello A, Neri M, Bottinelli R, Canepari M, et al. Fibre types in skeletal muscles of chronic obstructive pulmonary disease patients related to respiratory function and exercise tolerance. *Eur Respir J* 1997; 10(12):2853-60.
68. Coppoolse R, Schols AM, Baarends EM, Mostert R, Akkermans MA, Janssen PP, et al. Interval versus continuous training in patients vwith severe COPD: a randomized clinical trial. *Eur Respir J* 1999;14(2):258-63. "
69. Ortega F, Toral J, Cejudo P, Villagomez R, Sanchez H, Castillo J, et al. Comparison of effects of strength and endurance training in patients vwith chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(5):669-74.
70. Jakobsson P, Jorfeldt L, Henriksson J. Metabolic enzyme activity in the quadriceps femoris muscle in patients vwith severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:374-7.
71. Sauleda J, Garcia-Palmer F, VViesner RJ, Tarraga S, Harting I, Tomas P, et al. Cytochrome oxidase activity and mitochondrial gene expression in skeletal muscle of patients vwith chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1413-7.
72. Fredenrich A, Grimaldi PA. Roles of peroxisome proliferator-activated receptor delta in skeletal muscle function and adaptation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7:377-81.
73. Lefebvre P, Chinetti G, Fruchart JC, et al. Sorting out the roles of PPAR alpha in energy metabolism and vascular homeostasis. *J Clin Invest* 2006;116:571-80.
74. Cresci S, VVright LD, Spratt JA, et al. Activation of a novel metabolic gene regulatory pathway by chronic stimulation of skeletal muscle. *Am J Physiol* 1996;270:C1413-20.
75. Horovvitz JF, Leone TC, Feng W, et al. Effect of endurance training on lipid metabolism in vvomen: a potential role for PPARalpha in the metabolic response to training. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;279:E348-55.
76. Minnich A, Tian N, Byan L, et al. A potent PPARalpha agonist stimulates mitochondrial fatty acid beta-oxidation in liver and skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:E270-9.
77. Fritz T, Kramer DK, Karlsson HK, et al. Low-intensity exercise increases skeletal muscle protein expression of PPARdelta and UCP3 in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Res Rev* 2006;22:492-8.
78. Remels AH, Schrauvven P, Broekhuizen R, VVillems J, Kersten S, Gosker HR, Schols AM. Expression and content of PPARs is reduced in skeletal muscle of COPD patients. *Eur Respir J* 2007;30:245-252
79. Broekhuizen R, VVouters EFM, Creutzberg EC, VVeling-Scheepers CAPM, Schols AMVJ. Polyunsaturated fatty acids improve exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:376-382.
80. Perea PN, Armstrong EP, Sherrill DL, Skrepnek GH. Acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2010;9:131-141.
81. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et. al. Susceptibility to exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-1138.
82. Hanel TT, Barnes PJ. New drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2009;374:744-755.

83. Doehner W, von Haehling S, Anker SD, et. al. Neurohormonal activation and inflammation in chronic cardiopulmonary disease. *Wien Klin Wochenschr* 2009;121:293-296.
84. Langen RC, et. al. NF- κ B activation is required for the transition of pulmonary inflammation to muscle atrophy. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2012;47:288-297.
85. Vermeeren MAP, et. al. Effects of an acute exacerbation on nutritional and metabolic profile of patients with COPD. *Eur Respir J* 1997;10:2264-2269.
86. Vermeeren MA, Wouters EF, et. al. Nutritional support in patients with chronic obstructive pulmonary disease during hospitalisation for an acute exacerbation. *Clin Nutr* 2004;23:1184-1192.
87. Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, et. al. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised trial. *Ann Intern Med* 2012;156:105-114.
88. El-Attar M, Said M, et. al. Serum trace element levels in COPD patient. *Respirology* 2009;14:1180-1187.
89. Isbaniah F, Wiyono WH, Yunus F, et. al. Echinacea purpurea along with zinc, selenium and vitamin C to alleviate exacerbations of COPD: results from a randomised controlled trial. *J Clin Pharm Ther* 2011;36:568-576.
90. Creutzberg EC, Wouters EF, Morstert R, et. al. A role for anabolic steroids in the Rehabilitation of patients with COPD? A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Chest* 2003;124:1733-1742.
91. Pansters NA, Langen RC, Wouters E, et. al. Synergistic stimulation of myogenesis by glucocorticoid and IGF-I signaling. *J Appl Physiol* 2012, doi:10.1152/jappphysiol.00503.2012.
92. Tang CY, Vlackstock FC, Clarence M, Taylor NF. Early Rehabilitation exercise program for inpatients during an acute exacerbation of COPD: a randomised controlled trial. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2012;32:163-169.
93. Babu AS, Noone MS, Haneef M, et. al. The effects of "on-call/out of hours" physical therapy in acute exacerbations of COPD: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2010;24:803-809.
94. Troosters T, Probst VS, Crul T, et. al. Resistance training prevents deterioration in quadriceps muscle function during acute exacerbations of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181: 1071-1077.
95. Meglic U, Sorli J, Kosnik M, Lainscak M. Feasibility of transcutaneous electrical muscle stimulation in acute exacerbation of COPD. *Wien Klin Wochenschr* 2011;123:384-387.
96. Giavedoni S, Deans A, McCaughey P, et. al. Neuromuscular electrical stimulation prevents muscle function deterioration in exacerbated COPD: a pilot study. *Respir med* 2012;106:1429-1436.