

---

---

# ESPEN Doporučené postupy pro enterální výživu: Kardiologie a pneumologie

**Klíčová slova:** doporučený postup; klinická praxe; založený na důkazech; enterální výživa (EV); sondová výživa; perorální nutriční doplňky

**Souhrn:** Tyto doporučené postupy podávají doporučení založená na důkazech pro použití enterální výživy (EV) u pacientů s chronickým srdečním selháním a s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN). Byly vyvinuty interdisciplinární skupinou expertů v souladu s oficiálně přijatými standardy a jsou založeny na všech relevantních publikacích od roku 1985. Byly diskutovány a přijaty v konsensus-konferenci.

EV cestou perorálních nutričních doplňků (PND) nebo sondové výživy umožňuje udržet nebo zvýšit nutriční příjem, není-li normální perorální příjem adekvátní.

Žádná data, která by se týkala efektu EV na kachexii u chronického srdečního selhání, nejsou zatím dostupná. EV je však doporučována, aby zastavila nebo zvrátila váhový úbytek, protože to je fyziologicky možné. U pacientů s CHOPN může kombinace EV, cvičení a anabolik zlepšit nutriční stav a funkce. K zábraně postprandiální dyspnoe a plnosti a ke zlepšení compliance mají přednost častá malá množství PND.

Plná verze tohoto článku je dostupná na [www.espen.org](http://www.espen.org).

© 2006 Evropská společnost klinické výživy a metabolismu. Všechna práva vyhrazena.

**Souhrn prohlášení: Chronické srdeční selhání**

Subjekt	Doporučení	Stupeň <sup>68</sup>	Číslo
<b>Indikace</b>	EV je doporučena u kardiální kachexie, aby zastavila nebo zvrátila váhový úbytek, protože to je fyziologicky možné.	C	1.3
	Není žádná indikace pro EV v profylaxi kardiální kachexie.		1.4
<b>Kontraindikace</b>	Zvláštní kontraindikace nejsou. Vyhnout se přetížení tekutinami.		1.6

Stupeň: Stupeň doporučení; Číslo odpovídá číslu v textu.

**Souhrn prohlášení: Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)**

Subjekt	Doporučení	Stupeň <sup>68</sup>	Číslo
<b>Indikace</b>	Existují pouze omezené důkazy o tom, že pacienti s CHOPN profitují z EV jako takové.	B	2.3
	Kombinace EV, cvičení a anabolik může zlepšit nutriční stav a funkce.		2.3
<b>Podávání</b>	K zábraně postprandiální dyspnoe a plnosti a ke zlepšení compliance mají přednost častá malá množství PND.	B	2.5
<b>Typ přípravku</b>	U stabilní CHOPN není patrná zvláštní výhoda v podávání PND specifických pro nemoc- s nízkým obsahem sacharidů a vysokým obsahem tuků ve srovnání se standardními vysokoproteinovými nebo vysokoenergetickými PND.	B	2.5

Stupeň: Stupeň doporučení; Číslo odpovídá číslu v textu.

**Chronické srdeční selhání**

*Úvod:* Chronickým srdečním selháním trpí přibližně 1 % populace<sup>1</sup>, s průměrným 5–ti letým přežitím asi 50 %.<sup>1</sup> V příštích několika letech povede všeobecné prodloužení předpokládané délky života, lepší léčba akutních srdečních příhod a zlepšení diagnostických a terapeutických postupů u samotného chronického srdečního selhání k lepšímu přežití, a tím k vyšší prevalenci tohoto onemocnění mezi starší populací, zejména v pokročilé formě. Vzhledem k tomu, že kardiální kachexie bude v budoucnu častější, je pravděpodobné, že EV se více uplatní v kardiologické praxi.

**1.1 Má chronické srdeční selhání vliv na nutriční stav, energetický a substrátový metabolismus?**

Prevalence kardiální kachexie definovaná jako váhový úbytek 6 % nebo více během alespoň 6

měsíců se odhaduje asi u 12–15 % pacientů s třídou NYHA II–IV (New York Heart Association). Incidence váhového úbytku > 6 % u chronického srdečního selhání u pacientů s třídou NYHA III/IV je přibližně 10 % za rok (IIb).

Chronické srdeční selhání ovlivňuje nutriční stav, energetický a substrátový metabolismus.

**Komentář:** Chronické srdeční selhání je spojeno s komplexními změnami v neurohumorálním a imunologickém stavu pacienta včetně progredujícího katabolismu.<sup>2</sup> Nebyly shledány žádné významné rozdíly v srdečních funkcích u pacientů s váhovým úbytkem a bez váhového úbytku. U pacientů v NYHA třídě II a III bez celkového váhového úbytku byla pozorována svalová atrofie na dolních končetinách až v 50 %.<sup>3</sup> Kardiální kachexie, která postihuje 12–15 % pacientů s chronickým srdečním selháním,<sup>5,8</sup> může být

diagnostikována, je-li za 6 měsíců váhový úbytek více než 6,0 % (pokud nejsou přítomny otoky) ve srovnání s normální váhou před onemocněním.<sup>4</sup> Tato definice byla validována ve studijních populacích v SOLVD a V-HeFT-II.<sup>5</sup> Generalizovaná svalová atrofie na končetinách a signifikantní ztráta tukové tkáně jsou u kardiální kachexie běžné,<sup>6</sup> ale osteoporóza je vzácná.<sup>7</sup> Výše zmíněná definice kardiální kachexie musí být ještě studována u pacientů se srdečním selháváním podstupujících chirurgický výkon.

Pacienti s kardiální kachexií mají zvýšený klidový energetický výdej,<sup>9</sup> ačkoliv vzhledem k omezení celkové aktivity je jejich celkový energetický výdej snížen o 10–20 % proti selhávajícím pacientům bez kachexie.<sup>10</sup> Změna rovnováhy mezi anabolismem a katabolismem je u těchto pacientů podmíněna neuroendokrinními a imunologickými poruchami<sup>4</sup> se zvýšenými plazmatickými hladinami katecholaminů, kortizolu, aldosteronu a reninu,<sup>11</sup> s rezistencí ke steroidním hormonům a růstovému hormonu,<sup>12,13</sup> a aktivací cytokinů.<sup>14,15</sup> Malabsorpce proteinů nehraje ve vývoji kardiální kachexie roli,<sup>16</sup> ale malabsorpce tuků může být důležitá.<sup>17</sup> Odhaduje se, že ztráta chuti k jídlu (anorexie), hraje významnou roli pouze v 10–20 % všech případů kardiální kachexie.<sup>4</sup> Podrobné studie příjmu stravy a apetitu však chybí. Současná studie ukázala zajímavost, že neobézní, nezávisle žijící pacienti se stálou hmotností, klinicky stabilním kardiálním selháváním a body mass indexem (BMI) menším než 25 kg/m<sup>2</sup>, měli nižší příjem kalorií a proteinu a vydali méně energie na fyzickou aktivitu.<sup>18</sup> Toto téma je třeba více zkoumat.

## 1.2 Má nutriční stav prognostický význam?

Chronicky selhávající pacienti s kardiální kachexií mají dvakrát až třikrát vyšší mortalitu než pacienti s chronickým srdečním selháváním bez kachexie (IIb).

**Komentář:** Nezávisle na ostatních zavedených prognostických markerech u kardiálního selhávání, jako je nejvyšší spotřeba kyslíku, plazmatická koncentrace sodíku, ejekční frakce levé srdeční komory a funkční třída NYHA, předpovídá přítomnost kardiální kachexie horší prognózu.<sup>5,8</sup> (IIb). Vzhledem k tomu, že nejsou žádné vhodné studie o EV v těchto podmínkách, není možno vydat prohlášení o efektu takové terapie na výsledný stav. Nejsou publikována žádná epidemiologická data, která by ukázala, že vzestup hmotnosti dosažený jakýmkoli způsobem, zlepšuje výsledky u této skupiny pacientů. Na nedávném setkání Americké kardiologické společnosti v Dallasu, USA (listopad 2005) však referoval Anker, že ve studii COMET s 3000 pacienty s chronickým srdečním selháváním v NYHA třídě II-IV, kteří byli všichni léčeni 5 let jedním ze dvou beta-blokátorů, bylo zvýšení hmotnosti nezávisle asociováno se signifikantně lepším přežitím a nižším počtem hospitalizací (Anker SD, osobní sdělení).

## 1.3 Je nějaká indikace pro EV v léčbě kardiální kachexie?

Ačkoliv není žádný důkaz dostupný z dobře designovaných studií, je EV doporučena k zastavení nebo zvrácení váhového úbytku na základě toho, že to zlepšuje výsledný stav za jiných podmínek a že pro to existuje věrohodný fyziologický argument (C).

**Komentář:** Pro absenci dobrých důkazů vzniká urgentní požadavek na kontrolované studie s nutriční léčbou v těchto podmínkách<sup>4,19–21</sup> (IV) zaměřené na zlepšení funkce zvýšeným přívodem nutrientů a energie. Dalším cílem takové léčby by mohlo být doplnit další terapie, například podávat bílkoviny navíc během léčby anabolickými steroidy, růstovými faktory nebo cvičením.

Jiné formy nutriční podpory byly testovány na malých skupinách pacientů s kardiální kachexií, zvláště na těch, kteří podstupovali kardiochirurgický výkon, u nichž předoperační výživa snížila výskyt komplikací, mortality a délku pobytu v nemocnici po operaci<sup>22,23</sup> (III). Nevýhodou těchto studií s nutriční podporou u kardiálního selhávání však je, že byly všechny prováděny v éře před moderní standardní léčbou inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu a betablokátorů. Betablokátory prokázaly antikatabolický efekt<sup>24</sup> u kardiálního selhávání. Existuje důkaz, že inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu zabraňují váhovému úbytku.<sup>5</sup>

## 1.4 Je nějaká indikace pro EV v profylaxi kardiální kachexie?

V současné době není žádná indikace pro EV v profylaxi kardiální kachexie.

**Komentář:** Kontrolované studie, které by odpověděly na tuto otázku, jsou žádány. Tyto studie by měly zahrnovat podrobné analýzy složení těla.

## 1.5 Existuje nějaký známý účinek EV na progresi choroby, přežití a morbiditu pacientů s chronickým srdečním selháváním?

Není možné dát odpověď na tuto otázku, protože nejsou dostupné žádné studie.

**Komentář:** Pouze jedna klinická studie zatím hodnotila vliv EV na fyzické funkce pacientů s pokročilým srdečním selháváním.<sup>25</sup> Výsledkem EV podávané 24 týdnů (srovnáváno se skupinou bez EV) bylo větší zlepšení ve cvičební kapacitě (neposkytnuta hladina významnosti p) a signifikantním zvýšením libové tělesné hmotnosti (LBM, lean body mass) (p= 0,03) u pacientů s chronickým selháváním srdce v NYHA třídě III/IV.

Vědecká spolehlivost této zprávy však nemůže být sto procentně zhodnocena naší skupinou, neboť práce byla publikována v ruštině. V této oblasti je akutně třeba více dat.

### 1.6 Existuje nějaké kontraindikace EV u pacientů s chronickým kardiálním selháváním?

Nejsou žádné specifické kontraindikace EV u pacientů s chronickým kardiálním selháváním. Přetížení tekutinami musí být zabráněno.

## 2. Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)

### 2.1 Má CHOPN nějaký vliv na nutriční stav, energetický a substrátový metabolismus?

25–40 % pacientů s pokročilou CHOPN je podvyživených.

**Komentář:** Klinicky významný váhový úbytek (5 % aktuální hmotnosti za 3 měsíce nebo 10 % za 6 měsíců) nacházíme u 25–40 % všech případů těžkého poškození plicních funkcí ( $FEV_1 < 50\%$ ). Ztráta svalů definovaná jako index beztukové hmoty (FFMI, fat-free mass index)  $< 16 \text{ kg/m}^2$  (u mužů) a  $< 15 \text{ kg/m}^2$  (u žen) vidíme u 25 % pacientů v GOLD stádiu 2 a 3 a až ve 35 % případů s těžkou chorobou (GOLD stádium 4).<sup>26,27</sup> Francouzský křížový průzkum u 300 ambulantních pacientů s CHOPN našel depleci LBM u 38 % pacientů, zatímco BMI byl nízký ( $< 20 \text{ kg/m}^2$ ) pouze u 17 % pacientů.<sup>28</sup> Libová tělesná hmota (LBM) je proto považována za nejcitlivější nástroj k odhalení podvýživy u pacientů s CHOPN. U těchto pacientů byla také pozorována vysoká prevalence osteoporózy.<sup>29</sup>

Parciální a globální respirační insuficience může být způsobena množstvím různých nezahobných chorob. CHOPN, astma, plicní fibróza, pneumokoniózy, alergická alveolitis a sarkoidóza vedoucí k progresivnímu poškození plicních funkcí v pokročilých stádiích. Nejčastější příčinou chronické respirační insuficience je CHOPN z kouření cigaret, která postihuje více než 1 % celé populace.<sup>30,31</sup> Informace o nutričním stavu a metabolických abnormalitách u jiných respiračních nemocí než u CHOPN jsou omezené.

Příčiny kachexie u CHOPN jsou multifaktoriální a zahrnují tkáňovou hypoxii, stárnutí, tělesné cvičení, zvýšený klidový energetický výdej, chronické zánětlivé procesy,<sup>32</sup> určité léky, vedoucí společně ke katabolismu.<sup>33,34</sup> Endogenní protektivní anabolické mechanismy jsou insuficientní možná pro příznaky hormonální rezistence.<sup>35</sup>

Vyslovená ztráta chuti k jídlu (anorexie) a snížený příjem stravy jsou ústředním bodem pro ztrátu hmot-

nosti spojenou s CHOPN.<sup>35, 36</sup> To je zvláště zřetelné během akutní exacerbace a může být spuštěno obtížemi při kousání a polykání, které jsou sekundární ke změněné mechanice dýchání, ačkoliv hypoxie by mohla být také zodpovědná za ztrátu chuti k jídlu prostřednictvím neurohumorálního působení leptinu a cytokinů.<sup>37–39</sup>

Klidový energetický výdej se podstatně zvyšuje u pacientů s CHOPN, ale není ve vztahu k celkovému výdeji energie indukovanému aktivitou. Specifický vzestup aktivitou indukovaného energetického výdeje byl také označen za spouštěcí mechanismus váhového úbytku u CHOPN.<sup>40</sup>

Ve spojení s absolutní nebo relativní ztrátou beztukové hmoty jsou popsány abnormality v metabolismu tělesných a svalových bílkovin a aminokyselin, stejně jako snížená lipolytická odpověď těla na beta-adrenergní stimulaci.<sup>41</sup> Ztráta svalů, sekundární ke sníženému příjmu výživy, zvýšená spotřeba energie a léčba steroidy<sup>42,43</sup> také ovlivňují dýchací svalstvo, jehož následná slabost dále prohlubuje respirační selhání, brání odpojení od ventilátoru a zhoršuje výsledky léčby během akutních exacerbací.

### 2.2 Má nutriční stav vliv na prognózu?

Podváha a nízká beztuková hmota jsou nezávisle asociovány se špatnou prognózou u pacientů s chronickou respirační insuficiencí, zvláště u CHOPN (IIb).

**Komentář:** Nezávisle na dalších faktorech předpovídá váhový úbytek a nízký BMI špatné přežití u pacientů s CHOPN.<sup>44–46</sup> Průměrné přežití u pacientů s současnou kachexií a  $FEV_1 < 50\%$  je přibližně 2–4 roky, významně kratší než u těch bez kachexie (IV).

Prevalence a prognostická důležitost změn hmotnosti u neselektovaných subjektů s CHOPN byla sledována ve studii Copenhagen City Heart Study<sup>47</sup>. Pacienti podstoupili dvě vyšetření v časovém rozpětí 5 let a byli sledováni 14 let. Po přepočtu na věk, kouření, výchozí BMI a plicní funkce, byl pokles hmotnosti spojen s vyšší mortalitou u osob s CHOPN a bez CHOPN (poměr počtu (RR- rate ratio) pro váhový úbytek  $> 3$  jednotky BMI 1,71 (95 % konfidenční interval (CI): 1,32–2,23) respektive 1,63 (95 % CI 1,38–1,92)). Signifikantní efekt na riziko byl u těžké CHOPN patrný z výchozího BMI a změny hmotnosti: u podváhy a normálních (BMI  $< 25 \text{ kg/m}^2$ ), bylo nejlepší přežití u těch, jejichž hmotnost se zvýšila, zatímco u nadváhy a obézních (BMI  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) bylo nejlepší přežití pozorováno, pokud zůstala hmotnost stabilní. Současné studie označují FFMI za nezávislý prediktor mortality u CHOPN bez vztahu k FM.<sup>48–51</sup> To může souviset s vedlejším účinkem nízké FFM na funkce kosterního svalstva,<sup>52</sup> kapacity ke cvičení<sup>53</sup> a zdravotní stav<sup>54</sup>, což zvyšuje frekvenci a tíži akutních exacerbací.

### 2.3 Vykazuje EV nějaký prospěch v léčbě pacientů s pokročilým nemaligním plicním onemocněním?

Existují pouze omezené důkazy o tom, že pacienti s CHOPN profitují z EV, ačkoliv v kombinaci se cvičením a anabolickou farmakoterapií se může zlepšit nutriční stav a funkce (B).

**Komentář:** Hlavním cílem léčby je dosáhnout vypočítané nutriční nároky a zabránit váhovému úbytku. Na druhé straně může EV hrát roli jako součást integrovaného plicního rehabilitačního programu (cvičení), aby pokryla zvýšené energetické nároky nebo aby podpořila jinou léčbu (např. suplementace proteinem během léčby anabolickými steroidy nebo růstovými faktory). Zatímco několik studií ukázalo, že vzestup hmotnosti může být indukován kalorickou podporou za kontrolovaných klinických podmínek a v některých ambulantních zařízeních, současný přehled Cochrane review<sup>55</sup> o kalorické suplementaci trvající alespoň 2 týdny u pacientů se stabilní CHOPN uzavírá, že „není žádný důkaz o tom, že jednoduchá nutriční suplementace pomáhá lidem s CHOPN“. Bohužel tento přehled nerozlišoval mezi nesprávnou léčbou a selháním léčby. V některých pracích, na nichž byla metaanalýza založena, brali pacienti předepsané nutriční doplňky místo pravidelného jídla a nedostávali je navíc, takže intervence nevyústila ve zvýšený energetický příjem, a tudíž nebylo možno očekávat zvýšení hmotnosti. Ve studiích, kde dosáhli zvýšení energetického příjmu, bylo pozorováno také funkční zlepšení.

Studie, které by sledovaly dlouhodobý efekt nutriční podpory na hmotnost, tělesné složení, funkci a mortalitu, jsou potřebné k posouzení, zda je EV bez přídatného anabolického stimulu indikována a které faktory<sup>56–58</sup> mohou limitovat terapeutický efekt.

Všechny studie, které sledovaly nutriční podporu jako začleněnou součást řízené plicní rehabilitace, ukázaly pozitivní vliv na zvýšení hmotnosti.<sup>59–62</sup> Pouze jedna z těchto studií<sup>59</sup> byla zatím zahrnuta do přehledu Cochrane review.

### 2.4 Ovlivňuje EV progresi choroby, přežití a mortalitu u pacientů s CHOPN?

Ztráta tělesné hmotnosti koreluje se zvýšenou morbiditou a mortalitou. Pro nedostatek studií o vlivu EV však není možno dát jasné doporučení.

**Komentář:** Žádná kontrolovaná data týkající se efektu dlouhodobé nutriční podpory na progresi choroby nebo prognózu u pokročilé CHOPN nejsou dostupná. V jedné studii bylo krátkodobé zvýšení hmotnosti (> 2 kg za 8 týdnů) spojeno s lepším přežitím.<sup>46</sup> Je třeba provést dlouhodobé studie s vyrovnanou EV u kachectických pacientů s CHOPN v dvojité slepém uspořádání. Vedlejší účinky samotné deplece FFM na mortalitu, dokonce i u váhově stabilních pacientů s CHOPN, uka-

zují, že FFM, zejména svalová hmota, je důležitým terapeutickým cílem u těchto pacientů. Nutriční podpora pak může být užita nejen k udržení stálé tělesné hmotnosti, ale mohla by také přispět k indukci svalového anabolismu, ať samotná nebo v kombinaci se cvičením a/nebo farmakologickou intervencí.

### 2.5 Jaký typ přípravku má být užít?

U pacientů se stabilní CHOPN není patrná zvláštní výhoda v podávání PND s nízkým obsahem sacharidů a vysokým obsahem tuků nad standardními nebo vysokoproteinovými či vysokoenergetickými PND (B). K zábraně postprandiální dyspnoe a plnosti a ke zlepšení compliance mají přednost častá malá množství PND (B).

**Komentář:** Působení EV u CHOPN může být limitováno postprandiální dyspneou, pocitem plnosti a vedlejšími účinky nálože energie a nutrientů na dýchací systém. Výživa a dýchání spolu naprosto přirozeně souvisí, protože pro optimální využití energie je nutný kyslík. Bylo poukázáno na to, že by standardní formule, které jsou obvykle bohaté na sacharidy (50–60 %), mohly způsobovat vyšší ventilační nároky pro vysoký respirační kvocient. Několik randomizovaných kontrolovaných studií porovnávalo přímý efekt vysokého množství (50–100 energetických %) a nízkého množství sacharidů (30 energetických %) na okamžitý postprandiální energetický metabolismus v klidu a během cvičení u klinicky stabilních pacientů s CHOPN.<sup>63–66</sup> Vedlejší účinky byly opravdu demonstrovány u vysokosacharidových formulí, ale pouze ve studiích, které užívaly PND (916 kcal), které překročily energetický obsah normálního jídla a bylo by je tudíž obtížné začlenit do denního režimu příjmu stravy, aniž by byl narušen spontánní příjem jídla. PND by mohly mít také přímý vedlejší účinek na příjem normálního jídla zpomalením vyprazdňování žaludku. Jedna studie skutečně ukázala nežádoucí účinek PND s vysokým obsahem tuků na vyprazdňování žaludku ve srovnání se standardním PND<sup>67</sup> a jiná studie ukázala rostoucí postprandiální dyspnoe po 250 kcal podaných v PND s vysokým obsahem tuků ve srovnání se standardním PND s vysokým obsahem sacharidů, ale o stejném obsahu energie<sup>63</sup>. Recentnější studie ukázala pozitivní efekt malé dávky PND bohatého na sacharidy a proteiny na vzestup hmotnosti po 8 týdnech v porovnání s normálním množstvím suplementů o podobném složení makronutrientů<sup>58</sup> (IIb).

Podle dostupných důkazů uzavíráme, že u klinicky stabilních pacientů s CHOPN je optimální efektivita PND dosaženo nikoli manipulací se složením makronutrientů, ale podáváním EV v malých častých dávkách, čímž se vyhneme komplikacím a zlepšíme complianci. Syndrom akutní respirační nemoci viz. kapitola doporučených postupů Intenzivní péče.

## Literatura

- Cowie MR, Mosterd AA, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:208-25.
- Berry C, Clark AL. Catabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:521-32.
- Mancini DM, Walter G, Reichel N, et al. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. *Circulation* 1992;85:1364-73.
- Anker SD, Coats AJS. Cardiac cachexia: a syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation. *Chest* 1999;115:836-47.
- Anker SD, Negassa A, Coats AJS, et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet* 2003;361:1077-83.
- Anker SD, Ponikowski PP, Clark AL, et al. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure. *Eur Heart J* 1999;20:683-93.
- Anker SD, Clark AL, Teixeira MM, Hellewell PG, Coats AJS. Loss of bone mineral in patients with cachexia due to chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999;83:612-5.
- Anker SD, Ponikowski P, Varney S, et al. Wasting as independent risk factor of survival in chronic heart failure. *Lancet* 1997;349:1050-3.
- Poehlmann ET, Scheffers J, Gottlieb SS, Fisher ML, Vaitekevicius P. Increased resting metabolic rate in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1994;121:860-2.
- Toth MJ, Gottlieb SS, Goran MJ, Fisher ML, Poehlmann ET. Daily energy expenditure in free-living heart failure patients. *Am J Physiol* 1997;272:469-75.
- Anker SD, Chua TP, Swan JW, et al. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure: the importance for cardiac cachexia. *Circulation* 1997;96:526-34.
- Anker SD, Clark AL, Kemp M, et al. Tumor necrosis factor and steroid metabolism in chronic heart failure: possible relation to muscle wasting. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:997-1001.
- Anker SD, Volterrani M, Pflaum C-D, et al. Acquired growth hormone resistance in patients with chronic heart failure: implications for therapy with growth hormone. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:443-52.
- 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;323:236-41.
- Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102:3060-7.
- King D, Smith ML, Lye M. Gastro-intestinal protein loss in elderly patients with cardiac cachexia. *Age Ageing* 1996;25:221-3.
- King D, Smith ML, Chapman TJ, Stockdale HR, Lye M. Fat malabsorption in elderly patients with cardiac cachexia. *Age Ageing* 1996;25:144-9.
- Aquilari R, Opasich C, Verri M, et al. Is nutritional intake adequate in chronic heart failure patients? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1218-23.
- Heymsfield SB, Casper K. Congestive heart failure: clinical management by use of continuous nasogastric feeding. *Am J Clin Nutr* 1989;50:539-44.
- Freeman LM, Roubenoff R. The nutrition implications of cardiac cachexia. *Nutr Rev* 1994;52:340-7.
- Mustafa I, Leverve X. Metabolic and nutritional disorders in cardiac cachexia. *Nutrition* 2001;17:756-60.
- Otaki M. Surgical treatment of patients with cardiac cachexia. An analysis of factors affecting operative mortality. *Chest* 1994;105:1347-51.
- Paccagnella A, Calo MA, Caenaro G, et al. Cardiac cachexia: preoperative and postoperative nutrition management. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1994;18:409-16.
- Herndon DN, Hart DW, Wolf SE, Chinkes DL, Wolfe RR. Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns. *N Engl J Med* 2001;345:1223-9.
- Arutiunov GP, Kostiukevich OI, Rylova NV, Voevodina Niu, Korsunskaja MI. Effect of enteral feeding on exercise tolerance and clinical picture in patients with NYHA class III-IV chronic heart failure. *Kardiologia* 2003;43(5):52-5.
- Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1151-6.
- Vermeeren MA, Creutzberg EC, Schols AM, Postma DS, Pieters WR, Roldaan AC, Wouters EF, on behalf of the COSMIC Study Group. Prevalence of nutritional depletion in a large out-patient population of patients with COPD. *Respir Med* 2006 January 10 [Epub. ahead of print].
- Cano N, Roth H, Court-Ortune I, et al. Clinical Research Group of the Societe Francophone de Nutrition Enteral et Parenteral. Nutritional depletion in patients on long-term oxygen therapy and/or home mechanical ventilation. *Eur Resp J* 2002;20:30-7.
- Bolton CE, Ionescu AA, Edwards PH, Faulkner TA, Edwards SM, Shale DJ. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(12):1286-93.
- Gulsvik A. The global burden and impact of chronic obstructive pulmonary disease worldwide. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001;56:261-4.
- Hurd S. The impact of COPD on lung health worldwide: epidemiology and incidence. *Chest* 2000;117(2 Suppl.):15-45.
- Di Francia M, Barbier D, Mege J, Orehek J, et al. Tumor necrosis factor-alpha and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Crit Care Med* 1994;150:1453-5.
- Congleton J. The pulmonary cachexia syndrome: aspects of energy balance. *Proc Nutr Soc* 1999;58:321-8.
- Farber MO, Mannix ET. Tissue wasting in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Neurol Clin* 2000;18:245-62.
- Schols AM, Wouters EF. Nutritional abnormalities and supplementation in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000;21:753-62.
- Thorsdottir I, Gunnarsdottir I, Eriksen B. Screening method evaluated by nutritional status measurements can be used to detect malnourishment in chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Diet Assoc* 2001;101:648-54.
- Schols AM, Creutzberg EC, Buurman WA, Campfield LA, Saris WH, Wouters EF. Plasma leptin is related to proinflammatory status and dietary intake in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1220-6.
- Takabatake N, Nakamura H, Minamihaba O, et al. A novel pathophysiological phenomenon in cachectic patients with chronic obstructive pulmonary disease: the relationship between the circadian rhythm of circulating leptin and the very low-frequency component of heart rate variability. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1289-90.
- Raguso CA, Guinot SL, Janssens JP, Kayser B, Pichard C. Chronic hypoxia: common traits between chronic obstructive pulmonary disease and altitude. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7:411-7.
- Baarends EM, Schols AM, Pannemans DL, Westerterp KR, Wouters EF. Total free living energy expenditure in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:549-54.
- Schiffelers SL, Blaak EE, Baarends EM, et al.  $\beta$ -Adrenoceptor-mediated thermogenesis and lipolysis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:E357-64.
- Saudry-Unterberger H, Martin JG, Gray-Donald K. Impact of nutritional support on functional status during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(3 Part 1):794-9.
- Koerts-de Lang E, Schols AM, Rooyackers OE, Gayan-Ramirez G, Decramer M, Wouters EF. Different effects of corticosteroid-induced muscle wasting compared with undernutrition on rat diaphragm energy metabolism. *Eur J Appl Physiol* 2000;82:493-8.
- Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease: the National Institutes of Health Intermittent Positive Pressure Breathing Trial. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1435-8.
- Schols AM. Nutrition in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6:110-5.
- 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;157:1791-7.
- Prescott E, Almdal T, Mikkelsen KL, Toffeng 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;20:539-44.
- Marquis K, Debigare R, Lacasse Y, et al. Midthigh 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;166:809-13.
- Schols AMWJ, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CAP, Wouters EFM. Body composition and mortality in COPD. *AJCN* 2005;82(1):53-9.
- Vestbo J, Prescott E, Almdal T, et al. 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;173(1):79-83.
- Slinde F, Gronberg A, Engstrom CP, Rossander-Hulthen L, Larsson S. Body composition by bioelectrical impedance predicts mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med*. 2005;99(8):1004-9 [Epub. 2005 April 12].
- Engelen MP, Schols AM, Baken WC, Wesseling GJ, Wouters EF. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patients with COPD. *Eur Respir J* 1994;7:1793-7.
- Baarends EM, Schols AM, Mostert R, Wouters EF. Peak exercise response in relation to tissue depletion in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10:2807-13.
- Mostert R, Goris A, Weling-Scheepers C, Wouters FEM, Schols AMWJ. Tissue depletion and health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000;94:859-67.
- Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS, White J. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;1:CD000998.
- Goris AHC, Vermeeren MAP, Wouters EFM, Schols AMWJ, Westerterp KR. Energy balance in depleted ambulatory patients with chronic obstructive pulmonary disease: the effect of physical activity and oral nutritional supplementation. *Br J Nutr* 2003;89:725-9.
- Creutzberg EC, Schols AMWJ, Weling-Scheepers CAPM, Buurman WA, Wouters EFM. Characterization of nonresponse to high caloric oral nutritional therapy in depleted patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:745-52.
- Broekhuizen R, Creutzberg EC, Weling-Scheepers CA, Wouters EFM, Schols AMWJ. Optimizing oral nutritional drink supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BJN* 2005;93(6):965-71.
- Schols AM, Soeters PB, Mostert R, Plumeyers 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;152:1268-74.
- Creutzberg EC, Wouters EFM, Mostert R, Weling-Scheepers CAPM, Schols AMWJ. Efficacy of nutritional supplementation therapy in depleted patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nutrition* 2003;19:120-7.
- 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.
- Slinde F, Gronberg AM, Engstrom CR, Rossander-Hulthen L, Larsson S. Individual dietary intervention in patients with COPD during multidisciplinary rehabilitation. *Respir Med* 2002;96(5):330-6.
- Vermeeren MAP, Wouters EFM, Nelissen LH, van Lier A, Hofman Z, Schols AM. Acute effects of different nutritional supplements on symptoms and functional capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2001;73:295-301.
- Efthimiou J, Mounsey PJ, Benson DN, Madgwick R, Coles SJ, Benson MK. Effect of carbohydrate rich versus fat rich loads on gas exchange and walking performance in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1992;47(6):451-6.
- Brown SE, Nagendran RC, McHugh JW, Stansbury DW, Fischer CE, Light RW. Effects of a large carbohydrate load on walking performance in chronic air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1985;132(5):960-2.
- Frankfort JD, Fischer CE, Stansbury DW, McArthur DL, Brown SE, Light RW. Effects of high- and low-carbohydrate meals on maximum exercise performance in chronic airflow obstruction. *Chest* 1991;100(3):792-5.
- 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(4):260-5.
- Schütz T, Herbst B, Koller M. Methodology for the development of the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition. *Clin Nutr* 2006;25(2):203-9.
- Lochs H, Allison SP, Meier R, Pirlich M, Kondrup J, Schneider St., van der Bergh G, Pichard C. Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, Definitions and General Topics. *Clin Nutr* 2006;25(2):180-6.