

Nutritional inflammatory modulation of pulmonary cachexia

Citation for published version (APA):

Broekhuizen, R. (2005). *Nutritional inflammatory modulation of pulmonary cachexia*.

Document status and date:

Published: 01/01/2005

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Weight loss and muscle wasting frequently occur in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), negatively influencing physical performance, health status and mortality. These body compositional changes are often referred to as pulmonary cachexia and can, as opposed to the lung impairment, at least partly be reversed by nutritional therapy as integrated part of pulmonary rehabilitation. Prior research has shown that some cachectic COPD patients do not respond adequately to this therapeutic strategy even when performed in a controlled clinical setting. The aim of this thesis was to investigate means of optimizing nutritional therapy by gaining more insight into the genotypic and phenotypic characterization of patients with pulmonary cachexia and by evaluating the modulating effects of specific nutritional interventions.

Pulmonary cachexia has previously been associated with an elevated systemic inflammatory response but the available studies have shown contradicting results, depending on the definition of cachexia and the studied inflammatory markers. In *chapter 2*, COPD patients stratified by the presence of cachexia, defined as low fat-free mass index (FFMI), are characterized with regard to inflammatory genotype and phenotype and compared with healthy control subjects. While the total group of COPD patients had higher plasma levels of soluble tumor necrosis factor receptor 75 (sTNF-R75), interleukin (IL)-6 and C-reactive protein (CRP) compared to healthy controls, stratification by cachexia showed no differences in these inflammatory markers between the COPD subgroups. The inflammatory gene polymorphisms of TNF α and IL-6 were not related to systemic inflammatory cytokine levels, and were also not different between patients and controls, or between cachectic and non-cachectic subgroups. However, gene polymorphism distribution of IL-1 β -511 in cachectic patients, differed significantly from healthy

controls. The functional significance of this difference needs to be further investigated.

Stratification by cachexia also revealed a significant difference in fat mass, leptin and pseudouridine concentrations. These markers are indicative of increased fat catabolism and protein breakdown in cachexia. Non-cachectic COPD patients also had body compositional shifts compared to controls, having decreased fat-free mass (FFM) and increased fat mass (FM). This might indicate accelerated sarcopenia in COPD or an early phase of the cachexia process. The effect of different body compositional profiles on survival is studied in *chapter 3*. FFM was shown to be an independent predictor of mortality in patients with COPD, irrespective of FM. Since it is also well established that FFM is an important determinant of physical functioning in COPD, independent of disease severity, these results indicate that anabolic and metabolic therapeutic strategies should not be determined by body mass index (BMI), but also include a measure of body composition.

As shown in *chapter 2* and in accordance with previous research, COPD is characterized by a mildly elevated acute phase response. The systemic consequences, however, are unknown. *Chapter 4* studies differences in body composition and energy metabolism at rest and during exercise in COPD patients with normal and elevated CRP levels as marker of the acute phase response. CRP was increased in 47% of the COPD patients. These patients were characterized by worse post-bronchodilator forced expiratory volume in one second (FEV₁) and related reversibility. They also had increased plasma levels of IL-6. In addition, compared to patients with normal CRP, patients with elevated CRP had a lower peak workload during the incremental bicycle ergometry test, a lower duration time during the submaximal bicycle ergometry test and a shorter walking distance during the 6-minute walking test. We hypothesized that in COPD patients intrinsic changes in muscle energy metabolism and in exercise-induced oxidative stress

may disturb the normal exercise-induced IL-6 response as seen in healthy subjects. This may lead to an exacerbated induction of the exercise factor IL-6, which subsequently induces the increase in CRP. The increased demand for specific amino acids needed to generate CRP could be an explanation for the increased resting energy expenditure seen in patients with elevated CRP. In this study, we also showed an association between CRP and BMI that could be attributed to fat mass index (FMI), but not to FFMI. Remarkably, this association has previously also been shown in obese subjects.

The link between local and systemic inflammation in COPD is still unclear. Pulmonary inflammation can be studied by determining the level of inflammatory markers in induced sputum. *Chapter 5* studies the concentrations of CRP and TNF α , as inflammatory markers, and the pleiotrophic cytokine leptin in induced sputum of non-cachectic patients with moderate COPD. Previous research has shown that the receptor for leptin (leptin-R) is present in the lung, suggestive of a specific local function of leptin. Our results showed that leptin is indeed present in sputum of COPD patients, and that sputum leptin was strongly correlated to sputum CRP and TNF α . These results indicate that leptin might play a role in the local innate immune system. Sputum leptin was inversely related to plasma leptin, which makes systemic-to-local spill-over unlikely. The origin of sputum leptin is, however, as yet unknown. Furthermore, this inverse relationship raises the question of whether elevated local leptin activity is linked to the presence or severity of pulmonary cachexia, as cachectic patients have disproportionately low leptin levels (*chapter 2*).

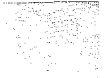
Based on the studies described in the first part of this thesis, targeted therapeutic interventions were studied to optimize the efficacy of nutritional therapy during pulmonary rehabilitation of cachectic and non-cachectic COPD patients. These intervention studies are described in the second part of this thesis.

Chapter 6 shows that the combination of nutritional therapy and pulmonary rehabilitation is an effective tool to improve body composition despite the presence of low-grade systemic inflammation and increased protein breakdown in COPD patients. Nevertheless, four weeks after cessation of the rehabilitation program, FFM gain was lost and back to pre-rehabilitation values. Pseudouridine, a urinary marker for protein breakdown, and the systemic inflammatory markers IL-6 and TNF α did not change during the course of rehabilitation, or four weeks thereafter. These results imply that, while the anabolic effect of pulmonary rehabilitation improved FFM by offsetting the background catabolic state, it did not reverse protein breakdown or systemic inflammation. Consequently, after cessation of the rehabilitation program, the pro-anabolic effects were lost, resulting in a return to predominantly catabolic intermediary metabolism. Rehabilitation should therefore not be restricted to a defined period, but incorporated in daily activities of these patients.

Another way to optimize weight response is by modifying dietary intake. During pulmonary rehabilitation, all cachectic patients receive nutritional supplement drinks to maintain or induce a positive energy balance and to provide sufficient protein intake. *Chapter 7* shows that simple therapeutic solutions like providing smaller portions of supplement drinks, 125 ml instead of the regular 200 ml cartons, can further enhance weight gain and FFM during rehabilitation, despite the fact that overall the patients receive fewer calories by means of the supplement drinks. The most likely explanation for the difference in weight response between the different portion sizes is a load-related drop in habitual dietary intake, but it is very difficult to measure this precisely. This study also showed that the gain in FFM was most pronounced in the first four weeks of rehabilitation. This indicates that timing and harmonization of training to nutritional intervention, for example by switching the intensity or type of exercise, may be of importance to further optimize the efficacy of nutritional support in COPD.

Despite an optimal fine tuning of nutritional support, there is still a number of patients who do not respond adequately. These so-called non-responders are characterized by increased systemic inflammation. Previous research has shown that polyunsaturated fatty acids (PUFA) have anti-inflammatory effects. In patients with cancer cachexia, studies suggested that supplementation with PUFA reverses weight loss and decreases the acute-phase response. It has also been shown that PUFA supplementation in cachectic patients with pancreatic cancer increase physical activity level. We questioned whether these results could be translated to COPD patients. *Chapter 8* shows the results of a large randomized placebo-controlled clinical trial carried out to study the potential anti-inflammatory effects of PUFA on systemic inflammation, body composition and outcome of pulmonary rehabilitation. One hundred and two patients with COPD received 9 grams of either PUFA or placebo daily during eight weeks of rehabilitation. The standardized in-patient rehabilitation program consisted of a combination of endurance and strength exercise training. COPD patients who were cachectic also received nutritional supplement drinks. Eighty patients completed the study. After eight weeks, no additional beneficial effect of PUFA was found on weight or FFM gain during rehabilitation. In addition, neither PUFA nor rehabilitation modified the systemic inflammatory markers CRP, IL-6 or TNF α . It was remarkable that the patients receiving PUFA had a significantly enhanced improvement in exercise capacity, as determined by peak workload during the incremental bicycle ergometry test, and duration time during the submaximal bicycle ergometry test.

The present thesis shows that nutritional supplementation is an elegant, feasible and effective strategy to prevent or treat cachexia in patients with COPD, producing relatively few side effects. The findings described in this thesis further identify a new angle for nutritional therapy to improve physical performance in these patients.



Appendices

Samenvatting voor niet-ingewijden

Chronische obstructieve longziekten (*COPD*) is een verzamelnaam voor longemfyseem en chronische bronchitis. Patiënten met *COPD* krijgen eerst te maken met kortademigheid tijdens inspanning, maar later ook tijdens rust. Bovendien hebben deze patiënten een steeds slechtere lichamelijke conditie. Dit wordt onder andere veroorzaakt door het verlies van gewicht en met name spiermassa, wat ook wel *cachexie* wordt genoemd. Cachexie komt relatief veel voor bij patiënten met *COPD* en heeft een negatief effect op de ademhalingspijpen en skeletspieren, de kwaliteit van leven en de overleving. De oorzaak van cachexie bij *COPD*-patiënten is nog niet helemaal duidelijk. Factoren die meespelen, zijn onder andere een verhoogd energieverbruik en een verminderde voedselinname. Ook inactiviteit en een verhoogde hoeveelheid ontstekingswitten in het bloed spelen een rol. In tegenstelling tot de afwijkingen in de longen, die karakteristiek zijn voor *COPD*-patiënten, kan bij een deel van de patiënten de cachexie worden behandeld door een combinatie van revalidatie en extra voeding. In dit proefschrift is onderzocht hoe voedingstherapie bij *COPD* kan worden geoptimaliseerd door kenmerken van *COPD*-patiënten met cachexie te bestuderen en door specifieke voedingstherapieën te testen.

Het onderzoek toonde aan dat *COPD*-patiënten met cachexie niet alleen een lagere spiermassa, maar ook een lagere vetmassa blijken te hebben vergeleken met niet-cachectische patiënten. Ook is gebleken dat niet-cachectische patiënten vergeleken met gezonde mensen een lagere spiermassa hebben, wat door een hogere vetmassa wordt gemaskeerd. Als artsen en diëtisten alleen de '*body mass index*' (dit is het gewicht gecorrigeerd voor de lengte, afgekort als BMI) bepalen, is het mogelijk dat de lage spiermassa niet opvalt. Uit ons onderzoek bleek dat de spiermassa een belangrijke component is voor de overleving: de overlevingskans bleek bij patiënten met een lage spiermassa (onafhankelijk van de vetmassa) kleiner te zijn dan bij patiënten met een normale spiermassa. Het is

daarom belangrijk dat, naast de BMI, ook de spiermassa wordt vastgesteld bij COPD-patiënten en regelmatig wordt gecontroleerd om op tijd in te kunnen grijpen bij spiermassaverlies. In eerder onderzoek is namelijk aangetoond dat de spiermassa weer kan worden opgebouwd door middel van lichamelijke training en genoeg voeding. Cachectische patiënten moeten weer aankomen en krijgen daarom bijvoeding in de vorm van pakjes drinkvoeding voor extra energie-inname. In dit proefschrift, tonen wij aan dat COPD-patiënten inderdaad kunnen aankomen in gewicht en spiermassa tijdens longrevalidatie, maar dat deze patiënten dit weer verliezen als de lichamelijke inspanning met revalidatie is opgehouden. Dit laat zien hoe belangrijk lichamelijke inspanning is voor dit proces. Daarnaast laten we zien dat cachectische patiënten tijdens revalidatie beter kunnen aankomen in gewicht en spiermassa als er porties van 125 ml worden gebruikt in plaats van evenveel porties van 200 ml, terwijl de energiedichtheid hetzelfde is. De reden hiervan is waarschijnlijk dat patiënten naast de porties van 200 ml minder van hun gewone maaltijden gaan eten omdat ze minder honger hebben. Dit onderzoek toonde ook aan dat COPD-patiënten vooral tijdens de eerste vier weken van de revalidatie aankwamen in spiermassa. Dit kan betekenen dat de timing en afstemming van de training op de voedingstherapie, bijvoorbeeld door het veranderen van de soort en intensiteit van de training, belangrijk is in het verder optimaliseren van de voedingstherapie.

Naast lichaamssamenstelling zijn er ook andere verschillen tussen COPD-patiënten en gezonde mensen onderzocht. De COPD-patiënten bleken een verhoogde hoeveelheid ontstekingswitten in het bloed te hebben. Dit leek niet te verschillen tussen cachectische en niet-cachectische COPD-patiënten. Tussen deze twee COPD-groepen bleek wel een verschil te bestaan in een gen dat codeert voor één van de ontstekingswitten. De betekenis hiervan is nog niet opgehelderd, maar het is mogelijk dat sommige mensen meer kans hebben cachexie te krijgen dan anderen door hun genetische opmaak. Bovendien zijn de gevolgen van die verhoogde ontstekingswitten nog niet bekend. Wij hebben

daarom ook gekeken naar patiënten met en zonder verhoging in het ontstekings eiwit '*C-reactive protein*' ofwel *CRP*. Uit dit onderzoek bleek dat patiënten met een verhoogd *CRP* een slechtere longfunctie hadden, een hoger energieverbruik tijdens rust, een slechtere kwaliteit van leven en minder vetmassa. We toonden ook aan dat de patiënten met verhoogd *CRP* zich minder goed konden inspannen. Hieruit blijkt dat de verhoging in ontstekings eiwitten ver strekkende lichamelijke gevolgen heeft. Bovendien heeft eerder onderzoek aangetoond dat de verhoging in ontstekings eiwitten samenhangt met het niet goed kunnen aankomen, ondanks de combinatie van revalidatie en voedingstherapie. Een verdere optimalisatie van de voedings-therapie zou kunnen liggen in het beïnvloeden van de ontsteking in het bloed. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat *meervoudig onverzadigde vetzuren (MOV)*, zoals in visolie, een ontstekingsremmende werking hebben. We hebben daarom onderzoek gedaan naar het effect van *MOV* ten opzichte van placebo bij COPD-patiënten die opgenomen waren voor acht weken revalidatie op het astmacentrum Hornerheide. Uit dit onderzoek bleek dat *MOV* geen effect had op de lichaamssamenstelling of op de ontstekings eiwitten. Wel bleek dat patiënten die *MOV* kregen meer in lichamelijke conditie vooruit gingen tijdens de revalidatie dan patiënten die placebo kregen. Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat *MOV* de omzetting van voedingsstoffen naar energie verbeteren in de spieren. Dit moet nog verder onderzocht worden.

Het onderzoek beschreven in dit proefschrift heeft aangetoond dat er nog verschillende mogelijkheden zijn om de behandeling van cachectische COPD-patiënten verder te verbeteren met behulp van voedingstherapie. Voedingstherapie kan een goede optie zijn bij het verbeteren van gewicht en spiermassa, maar ook bij het verbeteren van de lichamelijke conditie. Het nauwkeurig in kaart brengen van de kenmerken van de cachectische patiënten kan handvatten bieden voor verdere ontwikkelingen in de behandeling van cachectische COPD-patiënten.



Appendices
