Maastricht University

Nutritional strategies to support muscle maintenance in clinical population

Citation for published version (APA):

Kouw, I. W. K. (2018). *Nutritional strategies to support muscle maintenance in clinical population*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. https://doi.org/10.26481/dis.20181205ik

Document status and date:
Published: 01/01/2018

DOI:
10.26481/dis.20181205ik

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.

Download date: 18 Jun. 2025

SUMMARY

Maintenance of skeletal muscle mass is of great clinical relevance in both health and disease. Having a low muscle mass at an older age increases the risk for hospitalization, impairs physical function, and results in a longer length of hospital stay, a worsened prognosis of disease, and higher mortality rates during hospitalization. A blunted response to the main anabolic stimuli of muscle mass regulation (coined anabolic resistance), i.e., dietary protein ingestion and physical activity, has been postulated to represent one of the driving factors explaining the generalized age-related muscle loss. Particularly in older and compromised clinical populations, acute changes in habitual physical activity level and food intake - often resulting from the development of various health issues - are likely the main cause of the accelerated skeletal muscle mass loss. Intervention strategies to maintain skeletal muscle mass are warranted to attenuate muscle loss with aging and during acute and chronic disease. The studies described in the present thesis aimed to gain further insight in the different factors that regulate muscle mass maintenance in older individuals, with a focus on nutritional aspects and clinical populations.

Older individuals experience multiple successive periods of hospitalization throughout the lifespan due to sickness, injury, and/or (elective) surgery. These successive periods likely contribute to the age-related loss of muscle mass and strength. To gain insight in the extent of muscle loss during a short period of hospitalization, the changes in skeletal muscle mass in older patients following elective hip replacement surgery were assessed in **chapter 2**. On average, 6 days of hospitalization resulted in a 3-4% loss of muscle cross-sectional area in older patients. Likely, the impact of surgery, associated physical and mental stress, and reduced food intake during hospitalization further accelerate disuse-induced loss of skeletal muscle mass and function in clinical practice. In **chapter 3**, food intake in 101 hospitalized, older patients was measured and the amount of protein that was provided was compared with the amount of protein that was actually consumed in these patients. Protein intake during ~6 days of hospitalization was dramatically low, i.e. merely ~0.6 $g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$, in relatively healthy, older patients admitted for elective orthopedic surgery. In fact, 35-40% of the provided hospital food was not consumed, resulting in extremely low energy and protein intake levels during hospital stay. Specific nutritional strategies including the provision of more protein-dense meals, food fortification, supplementing oral nutritional supplements (ONS), and/or adjusting the timing of the provision of protein-rich meals and snacks are proposed to increase protein intake levels during hospitalization.

Since there is an accelerated loss of muscle mass in patients with metabolic diseases such as obesity, cardiovascular diseases, and type 2 diabetes, the hypothesis that older type 2 diabetes patients and obese individuals show impairments in muscle protein metabolism was examined in **chapter 4** and **5**. Using stable isotope tracer methodology, postabsorptive and postprandial muscle protein synthesis rates were assessed to determine potential alterations herein. Both postabsorptive and postprandial muscle protein synthesis rates following the ingestion of 20

g protein did not differ between older individuals with type 2 diabetes and healthy controls (**chapter 4**). As such, the more pronounced loss of skeletal muscle mass and strength in older type 2 diabetes patients does not seem to be attributed to a greater level of anabolic resistance. **Chapter 5** examined postprandial protein handling in middle-aged males with morbid obesity and age-matched, lean controls. In contrast to our hypothesis, basal and postprandial muscle protein synthesis rates were not impaired in the obese state. We suggest that the relatively high level of habitual physical activity observed in the obese subjects may have protected from impairments in basal and postprandial muscle protein synthesis rates.

In **chapters 6**-**8**, several nutritional strategies are proposed to further stimulate postprandial muscle protein synthesis and, as such, to support muscle mass maintenance in healthy and clinically compromised older populations. In view of the recent interest in dietary nitrate as a nutritional compound to increase vasodilation and improve muscle tissue perfusion, the impact of ingesting a single bolus of dietary nitrate with protein on postprandial muscle protein synthesis rates was investigated in older, type 2 diabetes patients in **chapter 6**. The co-ingestion of sodium nitrate with 20 g protein did not result in higher muscle protein synthesis rates when compared with protein ingestion only in older individuals with type 2 diabetes. The ingestion of an additional protein meal prior to sleep provides an alternative strategy to stimulate muscle protein synthesis during a period where muscle protein synthesis rates are typically low. In **chapter 7**, the overnight muscle protein synthetic response to different amounts of protein ingested prior to sleep was assessed in 48 healthy, older males. Protein ingestion before sleep provided amino acids throughout the overnight period and subsequently served as precursors for *de novo* overnight muscle protein synthesis. The ingestion of 40 g protein only significantly increased overnight muscle protein synthesis rates when compared to a placebo. As physical activity can increase the anabolic response to protein intake, we subsequently investigated the surplus effect of physical activity performed in the evening to increase overnight muscle protein synthesis rates following pre-sleep protein ingestion in **chapter 8**. Performing physical activity prior to the 40 g pre-sleep protein ingestion increased overnight muscle protein synthesis rates to a greater extent. Therefore, we suggest that (both daytime and pre-sleep) nutritional strategies in older individuals should be combined with a certain amount of physical activity to further increase the muscle protein synthetic response to protein intake.

Finally, **chapter 9** discusses different nutritional and physical activity intervention strategies to attenuate muscle mass and strength loss in older and clinically compromised populations. The pre-hospitalization period provides a window of opportunity to improve both nutritional as well as physical activity status and, as such, may improve clinical outcome during and following hospitalization. Intervention studies should focus on the combination of pre-habilitation training combined with nutritional support to augment muscle mass and strength prior to hospitalization. Since malnutrition during hospitalization is still present in >40% of the patients, dietary strategies need to be developed to improve nutritional status and, thereby, attenuate muscle loss during subsequent hospitalization. The provision of high-protein ONS may compensate for the energy and protein intake deficit during the acute surgery period,

whilst the provision of more protein-dense meals including pre-sleep protein ingestion may represent feasible nutritional strategies on the subsequent days of hospitalization. In order to obtain clinical evidence for the efficacy of such nutritional interventions, research studies need to assess more clinical and physiologically relevant outcome measurements. In the post-hospitalization period, more evidence-based research is needed to confirm the overall benefits of (combined) nutritional and exercise interventions on the maintenance of muscle mass and function, overall quality of life in older patients, as well as the implementation of rehabilitation strategies in integrated health care.

SAMENVATTING

Eén van de grootste uitdagingen in de huidige gezondheidszorg is de afname van spiermassa en de afname van fysiek functioneren die gepaard gaat met veroudering, ook wel sarcopenie genoemd. Een verlaagde spiermassa op oudere leeftijd vermindert het vermogen om dagelijkse activiteiten uit te kunnen voeren, verhoogt het risico op hospitalisatie en leidt bovendien tot een verlengde opnameduur, slechtere prognose, en verhoogde mortaliteit bij ziekenhuisopname. Spierbehoud wordt grotendeels gereguleerd door anabole stimuli zoals inname van eiwit via de voeding en fysieke inspanning. De respons op deze stimuli is echter verlaagd op oudere leeftijd (ook wel anabole resistentie genoemd), wat wordt gezien als één van de belangrijkste factoren die bijdragen aan het spiermassaverlies met veroudering. Naast de algemene afname van fysieke activiteit en voedingsinname met veroudering, krijgen veel ouderen te maken met acute klinische situaties waarbij verregaande inactiviteit en ondervoeding waarschijnlijk leiden tot een versneld verlies van spiermassa en -functie, bijvoorbeeld tijdens ziekenhuisopname. Recente inzichten suggereren dat dergelijke acute afnames in spiermassa in sterke mate bij kunnen dragen aan het ontstaan van sarcopenie. Interventiestrategieën om spiermassa te behouden zijn van groot belang om het verlies van spiermassa bij veroudering en gedurende acute en chronische ziekte te beperken. In dit proefschrift worden verschillende factoren beschreven die een rol spelen in de regulatie van spiermassa bij ouderen. Daarbij wordt specifieke aandacht besteed aan eiwitrijke voeding en verschillende klinische populaties.

Opeenvolgende periodes van ziekenhuisopname als gevolg van een ziekte, blessure, of (geplande) operatie dragen bij aan het leeftijdgerelateerde verlies van spiermassa en spierkracht. In **hoofdstuk 2** werd het effect van een korte periode van ziekenhuisopname op het verlies van spiermassa onderzocht, door veranderingen in spiermassa te meten tijdens ziekenhuisopname bij 26 oudere patiënten die een nieuwe heup kregen. Een periode van ongeveer 6 dagen ziekenhuisopname resulteerde in een 3-4% verlies van spiermassa bij oudere patiënten. Aangezien dit meer is dan de hoeveelheid spiermassa die verloren gaat tijdens een periode van fysieke inactiviteit zoals tijdens bedrust of immobilisatie bij gezonde mensen, impliceert dit, dat het effect van de operatie, de daaraan gerelateerde fysieke en mentale stress en een verminderde voedingsinname gedurende ziekenhuisopname waarschijnlijk bijdragen aan het versnelde verlies van spiermassa en -functie in de klinische praktijk. In **hoofdstuk 3** is de dagelijkse voedingsinname van 101 oudere patiënten tijdens ziekenhuisopname voor een geplande knie- of heupoperatie gemeten, en daarbij werd met name gekeken naar het verschil tussen de hoeveelheid eiwit die werd aangeboden en datgene dat daadwerkelijk geconsumeerd werd. Eiwitconsumptie gedurende 6 dagen ziekenhuisopname was gemiddeld slechts 0.6 gram eiwit per kilogram lichaamsgewicht per dag, wat beduidend lager was dan de dagelijks aanbevolen hoeveelheid eiwit (0.8 gram per kilogram lichaamsgewicht per dag). In totaal werd 35-40% van de aangeboden voeding niet geconsumeerd, wat resulteerde in een extreem lage inname van energie en eiwit tijdens

ziekenhuisopname. Specifieke voedingsstrategieën zoals het verrijken van de voeding, het gebruik van eiwitrijke voedingssupplementen en/of het aanpassen van het tijdstip van inname van eiwitrijke maaltijden en snacks zijn waarschijnlijk de meest geschikte strategieën om eiwitinname in patiënten tijdens ziekenhuisopname op peil te brengen.

Ouderen met chronische metabole aandoeningen zoals type 2 diabetes, cardiovasculaire ziekten en obesitas verliezen over het algemeen meer spiermassa tijdens veroudering. Daarom zijn in **hoofdstuk 4** en **5** de hypotheses getest dat oudere patiënten met type 2 diabetes en personen met obesitas een verstoord spiereiwitmetabolisme hebben ten opzichte van gezonde personen. Door gebruik te maken van stabiele isotopen tracer methodologie kan spiereiwitsynthese (de snelheid van aanmaak van spiereiwitten) gemeten worden en de mogelijke verschillen tussen groepen worden aangetoond; zowel basaal (nuchter) als na inname van voedingseiwit. Zowel de basale spiereiwitsynthese als de spiereiwitsynthese na de inname van 20 gram eiwit waren niet verschillend tussen oudere patiënten met type 2 diabetes en gezonde ouderen (**hoofdstuk 4**). Het versnelde spiermassaverlies in ouderen met type 2 diabetes lijkt dus niet te kunnen worden verklaard door een verstoorde basale spieropbouw of een verminderde respons op eiwitinname (zogenaamde 'anabole resistentie'). In **hoofdstuk 5** is de spieropbouw vergeleken voor en na de inname van 25 g eiwit tussen mannen van middelbare leeftijd met obesitas en mannen met een gezond gewicht. In tegenstelling tot de hypothese, werd ook in deze studie geen verminderde spiereiwitsynthese gemeten in obese proefpersonen in vergelijking met de mannen met een gezond gewicht. Hierdoor wordt verondersteld dat de relatief hoge mate van dagelijkse fysieke activiteit in de geïncludeerde obese proefpersonen beschermt tegen eventuele verstoringen in de basale en/of postprandiale spieropbouw.

In **hoofdstuk 6**-**8** worden vervolgens verschillende voedingsstrategieën bestudeerd die de spiereiwitsynthese stimuleren en daardoor zouden kunnen bijdragen aan het behoud van spiermassa bij ouderen en klinische populaties. Nitraat heeft recentelijk veel aandacht gekregen als voedingscomponent aangezien het bijdraagt aan vaatverwijding en zodoende wellicht de doorbloeding van spierweefsel kan verbeteren. Daarom werd in **hoofdstuk 6** het effect van de inname van nitraat in combinatie met een eiwitrijke drank op spiereiwitsynthese in ouderen met type 2 diabetes onderzocht. De gecombineerde inname van nitraat met 20 g eiwit leidde echter niet tot een hogere spiereiwitsynthese in ouderen met type 2 diabetes. Als alternatieve strategie om spiereiwitsynthese te stimuleren, in dit geval specifiek tijdens de nacht, is vervolgens gekeken naar de toevoeging van een extra eiwitrijke maaltijd voor het slapen. In **hoofdstuk 7** is het effect van inname van verschillende hoeveelheden eiwit voor het slapen gaan in gezonde oudere mannen onderzocht. De inname van een eiwitrijke drank voor het slapen gaan zorgde ervoor dat aminozuren uit de drank beschikbaar kwamen in de circulatie gedurende de nacht en ook daadwerkelijk fungeerden als bouwstenen voor spiereiwitsynthese. Echter, de inname van 40 g eiwit voor het slapen gaan verhoogde de spiereiwitsynthese alleen significant ten opzichte van de placebo drank (zonder eiwit). Daarnaast is bekend dat fysieke inspanning in combinatie met voedingsinname leidt tot een verhoogde anabole respons op voeding. Daarom werd in **hoofdstuk 8** het effect van fysieke

inspanning voorafgaand aan de inname van 40 g eiwit voor het slapen gaan onderzocht bij 24 oudere mannen. Fysieke inspanning voorafgaand aan de inname van eiwit voor het slapen resulteerde in een hogere spiereiwitsynthese tijdens de nacht in vergelijking met eiwitinname alleen. Hieruit wordt geconcludeerd dat voedingsinterventies (in het algemeen als ook voor het slapen gaan) gecombineerd zouden moeten worden met fysieke inspanning om zo de impact op de spiereiwitsynthese verder te verhogen.

Dit proefschrift sluit af met een discussie van de onderzoeksresultaten (**hoofdstuk 9**) en de implicaties van verschillende interventiestrategieën op het verlies van spiermassa en spierkracht tijdens veroudering en bij klinische populaties. De periode voorafgaande aan ziekenhuisopname is een uitermate geschikte periode om zowel de voedingsstatus als fysieke status van de patiënt te optimaliseren en zo de klinische uitkomst tijdens en na hospitalisatie te verbeteren. Interventiestudies zullen zich allereerst moeten richten op de combinatie van pre-habilitatie training in combinatie met optimale voeding om spiermassa en spierkracht te verbeteren voorafgaand aan een ziekenhuisopname. Aangezien 40% van de patiënten in het ziekenhuis ondervoed zijn, dienen er daarnaast voedingsstrategieën ontwikkeld te worden om de voedingsstatus te verbeteren tijdens hospitalisatie, met als doel het spiermassaverlies te beperken. Veelbelovende strategieën hiervoor zijn het verstrekken van eiwitrijke supplementen op de dagen rondom een operatie of acute opname om het tekort aan energie en eiwit aan te vullen. Bovendien zal het aanbieden van eiwitrijke maaltijden in combinatie met een eiwitrijke snack voor het slapen gaan geschikt zijn om de voedingsinname te verhogen. Om bewijs voor de effectiviteit van bovengenoemde voedingsstrategieën te kunnen leveren, zullen interventiestudies zich moeten richten op klinisch en fysiologisch relevante uitkomstmaten. Tot slot is er ook in de periode na hospitalisatie meer bewijs nodig van de voordelen van gecombineerde voedings- en bewegingsinterventies op het behoud van spiermassa en functie, kwaliteit van leven, evenals de mogelijke implementatie van deze herstelstrategieën in de ketenzorg. Desalniettemin is de huidige kennis voldoende om vandaag al te starten met een verandering in de gezondheidszorg en de richting op te gaan naar een meer proactieve benadering in de begeleiding van oudere patiënten voor, tijdens en na hospitalisatie.