

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı ve Beslenme

Duygu Özol, Sibel Öktem

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) olan kişilerde malnütrisyon sık izlenmektedir ve artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Kilo kaybının mekanizması; istirahatatta kullanılan enerji miktarının artması, mediatörlerde yükselme ve ilaç tedavileri de dahil olmak üzere multifaktöriyeldir. Kilo kaybı; bozulmuş solunumsal durum, azalmış diafragma kütlesi ve akciğerparankim tamirindeki yetersizlikle ilişkilidir. Bundan dolayı KOAH'lı hastalarda birçok parametrenin sistematik kullanımı ile nütrisyonel durum belirlenmeli ve nütrisyonel destek tedavisi akciğer fonksiyonlarına ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerine olumlu etkisi olabileceği için malnütrisyonlu gruba uygulanmalıdır.

Akciğer Arşivi: 2001; 1: 40-44

Anahtar kelimeler: KOAH, malnütrisyon, mortalite

SUMMARY

Malnutrition is very common among patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and it is associated with higher mortality and morbidity. The mechanism of weight loss is multifactorial including an increase in resting energy expenditure, altered mediators and drug therapy. Weight loss is also associated with impaired pulmonary status, reduced diaphragmatic mass and inability in repairing lung parenchyma. Because of this, nutritional status using a multiparameter approach should be systematically performed in COPD patients and nutritional support should be given to malnourished group as it might be beneficial effect on pulmonary status and health related quality of life.

Archive of Pulmonary: 2001; 1: 40-44.

Key words: CDPD, malnutrition, mortality

Malnütrisyon ideal vücut ağırlığının % 90'ın altında olması olarak tanımlanmaktadır. KOAH'lı özellikle amfizem ağırlıklı hava şoyu pabkayı olanlarda kilo kaybı sık karşılaşılan bir bulgudur. Kilo kaybındaki artış, artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (1). Malnütrisyon solunumun kontrolünü sağlayan merkezi sinir sistemini, solunum kaslarını ve akciğerleri direkt olarak etkilemektedir. KOAH'lı hastaların % 24-65'inde malnütrisyon izlenmektedir (2). Malnütrisyon ve hipoksemi arasında kesin korelasyon olduğunu destekleyen çalışmalar vardır. Azalmış egzersiz performansı ile kilo kaybı paralellik göstermektedir (3). Ayrıca kilo kaybı olmasa bile, bioimpedans tekniklerin kullanımı ile yağ dışı vücut hacmi azalması gezersiz kapasitesindeki azalmanın göstergesi olabilmektedir. Önemli sayıda olgu içeren çalışmalar sonucunda akut

solunum yetmezliği ile başvuran KOAH'lı hastalarda mekanik ventilatöre bağlanma oranları ve iyileşme süreleri malnütrisyonu olanlarda, olmayanlara göre anlamlı derecede fazla bulunmuştur (4). Vücut kitle indeksinin düşük olması ve mortalite arasında ilişki saptanmıştır (5-6).

Kilo Kaybı Nedenleri

Hastalarda kilo kaybı olabilmesi için alınan ve harcanan enerji arasında dengenin bozulması gerekmektedir. KOAH'lı hastalar için kilo kaybına yol açan nedenler belirtilmiştir.

1) Kullanılan enerjinin artması

a-İstirahatte harcanan enerjinin artması: Sağlıklı bireylerde solunum için harcanan enerji istirahatatta kullanılan enerjinin (İKE) % 2-3 kadardır. Sağlıklı bireylerde yaklaşık 36-72 kcal/gün enerji gerekirken KOAH'lılarda 430-700kcal/gün enerji solunum için

Yazışma adresi: Dr. Duygu Özol, Ege Üniv. Tıp Fak. Göğüs Hastalıkları ABD, Bornova-Izmir, 35100, dozol@hotmail.com

kullanılmaktadır (7). KOAH'lı hastalarda İKE'nin % 15-25'e kadar arttığı gösterilmiştir (8).

b-Diyete bağlı termogenezde artış: Diyete bağlı termogenez dendiğinde; besinlerin absorpsiyonu, sindirimi ve metabolize edilebilmesi için gerekli olan enerji anlaşılmaktadır. Literatürde çelişkili sonuçlar olmakla beraber kilo kaybına yol açan sebepler arasında bu da düşünülmelidir (9-10).

c-Kullanılan ilaçlar: Özellikle beta 2 agonistler ve teofilin enerji tüketimini etkileyebilirler. Gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada ölçülü doz inhaler kullanılarak verilen 800 mikrogram salbutamol % 16 oranında oksijen tüketimine yol açmaktadır (11). Teofilin akut dönemde katekolaminlerin inaktivasyonunu önlediği için termojeniktir. Kronik teofilin kullanımı kilo kaybına katkıda bulunabilir (12) ancak bu konu da çok net değildir.

c-Kullanılan ilaçlar: Özellikle beta 2 agonistler ve teofilin enerji tüketimini etkileyebilirler. Gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada ölçülü doz inhaler kullanılarak verilen 800 mikrogram salbutamol % 16 oranında oksijen tüketimine yol açmaktadır (11). Teofilin akut dönemde katekolaminlerin inaktivasyonunu önlediği için termojeniktir. Kronik teofilin kullanımı kilo kaybına katkıda bulunabilir (12) ancak bu konu da çok net değildir.

d-Sitokinler: Özellikle tümör nekrozis faktor-alfa düzeyinin kilo kaybı olan hastalarda arttığını gösteren çalışmalar vardır (7,13).

2) Enerji alımının azalması

a-İştah azalması: Kronik hipoksemiye bağlı olarak postprandiyal dispne siktir. Bu da hastalarda yemek yeme isteğini azaltmaktadır. Hastalığın ciddiyeti arttıkça alınan enerji miktarı azalmaktadır (14).

b-Besinlerin emiliminde azalma: Bağırsaklarda kronik hipoksemiye bağlı olarak yiyeceklerin absorpsiyonu azalmıştır.

c-Gastrointestinal yakınmalar: KOAH'lı hastaların % 20-25'inde peptik ülser vardır (6). Kullanılan ilaçlar yan etki olarak gastrik irritasyon yapabilirler.

Malnütrisyondan Solunum Üzerine Etkileri

Solunum kontrolünü sağlayan santral sinir sistemi, gaz değiş tokuşunu gerçekleştiren akciğerler, solunum kasları ve immün sistem malnütrisyondan etkilenmektedir.

A-Ventilatuar kontrol mekanizmalarının etkilenmesi: KOAH'lı hastalarda hipoksik solunumsal cevap önemlidir. Malnütrisyonda metabolik hız azalmasına bağlı olarak solunum dakika hacmi azalır. Solunum merkezi duyarlılığının azalması akut solunum yetmezliğine yol açabilir (15).

B-Akciğer parankiminin etkilenmesi: Malnütrisyondan salınan dipalmitol-fosfatidil-kolin azalarak sürfaktan üretimi kısıtlanır ve bunun sonucu olarak da pulmoner komplians azalarak alveoler kollaps oluşur. Lizin oksidaz enzim aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak elastin ve kollajen arası köprüler oluşmayarak, parankim tamiri güçleşir. Hava yolu epitel regenerasyonu yavaşlar. Artmış proteoliz, pseudoamfizeme yol açar (15). Tüm bunlar parankim yapısında bozulmalara neden olur.

C-Solunum kaslarının etkilenmesi: Kalori alımındaki kısıtlılığa bağlı kas güçsüzlüğü, beklenen bir bulgudur. Kasın kasılması için, yeterli enerji ve kas dokusu olmalıdır. Hayvan deneylerinde 4 günlük kalori alımındaki kısıtlılığa bağlı olarak, diafragma kasındaki tip 2 kas fibrillerindeki azalma gösterilmiştir (16). KOAH'lı hastalarından alınan interkostal kas biyopsilerinde fosfokreatin ve ATP depolarında azalma tespit edilmiştir (4).

D-İmmün sistemin etkilenmesi: Hücrel cevap özellikle malnütrisyondan olumsuz etkilenmektedir. Kas güçsüzlüğüne bağlı olarak etkili öksürme ve derin nefes alamama ile beraber immün sistemdeki kusurlar sonucu akciğer enfeksiyon sıklığı artmış olarak izlenir (14).

Nutrisyonel Durumun Belirlenmesi

Öncelikle ayrıntılı anamnez ve fizik muayene yapılmalıdır. Vücut ağırlığı genelde protein-enerji malnütrisyondan göstergesi olarak kabul edilebilir. Ancak bu kas, yağ, su ve kemik ağırlıklarının tümünü kapsar. Ödem olduğu dönemlerde kilo artışı yanlışlıklara yol açabileceği için tek başına yeterli bir parametre değildir. Biyokimyasal parametrelerde beslenme durumunun ortaya konması ve takibinde kullanılabilirler (14). Hepatik proteinler (prealbumin, retinol bağlayıcı protein) kısa yarılanma ömürleri sebebiyle tedavinin takibinde güvenilirlerdir. Ayrıca biyokimyasal parametreler de daha erken dönemde değişiklikler meydana geldiği için daha güvenilirdir. Kullanılacak parametreler:

1) Antropometrik incelemeler

Kilo-boy ölçümleri, oranları

Triceps deri kıvrım kalınlığı (subkutanöz yağ dokusu için)

Kol çevresi (Kas ve protein için)

2) Vücut kompartmanlarının gösterilmesi

Kantitatif analizler-kreatinin-boy indeksi

İdrarda 3 metil histidin

Nitrojen dengesi

Hepatik proteinler

Fonksiyonel incelemeler-Nörofizyolojik çalışmalar

El sıkma gücü dinamometresi
Solunum kas basınçları
İmmün kompetans

Vücut kütle indeksi: kişinin kilosunun boyunun karesine bölünmesi ile elde edilir ve farklı yaş, kilo ve boya sahip gruplar arasında kıyaslama imkanı sağlar. Vücut kütle indeksi 25'in üstü fazla kilolu, 18.5'in altı zayıf olarak değerlendirilir. Vücut kütle indeksinin 14 ve altında olması artmış mortalite ile ilişkilidir (17).

Triseps cilt kalınlığı ölçümü (TSF); Vücut yağ indeksi hakkında bilgi verir. Kaliper ile milimetrik olarak ölçülür. Dört-sekiz milimetre arasındaki değerler sırtta olan yağ deposunu, üç mm'den düşük değerler ciddi yağ dokusu kaybını gösterir.

Orta kol çevresi (MAC); ise tüm vücut kütlesini içeren eder ve santimetre olarak ölçülür. Onbeş cm ve az olması dayanıklı doku kas depolarında azalmayı gösterir.

Orta kol kas çevresi (MAMC); ise vücut kütlesinin güçlendirilmiş ölçümüdür. Şu formüle göre hesaplanır. $MAC - (TSF \times 0.314)$ (18).

Kreatinin-vücut indeksi: idrar ile kaybedilen kreatinin miktarı vücut kas kütlesi ile orantılıdır. Boya göre standardize edilmiş kreatinin atılımı, vücut kas kütlesini göstermektedir. 24 saat toplanmış idrarda bakılır.

Prealbumin; tiroid hormonlarını taşıma görevi yapar ve dolaşımda retinol bağlayıcı prealbumin kompleksi şeklinde bulunur. Yarılanma ömrü yaklaşık 2-3 gündür. Karaciğerde yapıldığı için, karaciğer hastalıklarında miktarı azalırken, böbrek yetmezliğinde atılımının azalmasına bağlı miktarı artar. Nutrisyonel değişiklik, seviyesini etkiler.

Albumin; normal şartlarda 14 gr (200 mg/gün) albumin her gün üretilir ve tüketilir. Yarılanma ömrü yaklaşık 20 gündür. Ciddi kilo kayıpları olsa bile albumin seviyesinin normal kaldığı gösterilmiştir. Hem intravasküler hem de ekstravasküler alanda bulunması sebebi ile güvenilir bir parametre değildir.

Kas gücü; fonksiyonel ölçümlerde nutrisyonel durumun belirlenmesine katkı sağlamaktadır. Tedavi başladıktan sonraki 4-7 gün içinde kas fonksiyonlarında iyileşme izlenir.

İmmün kompetans; gecikmiş hipersensitivitenin cilt testleri ile ölçümü ile bakılır. Ciddi malnütrisyon dışında, immünsüpresan ilaç kullanımı, infeksiyonlar ve organ yetmezliklerinde de yanıt azalır.

Nutrisyonel Destek Verilmesi

Kilo kaybı olan ciddi KOAH'lı hastalarda nutrisyonel destek tedavi ve içeriği pek çok araştırmacı tarafın-

dan incelenmiştir. Hastanede yatan KOAH'lı hastalarda yapılan bir çalışmada 2-3 haftalık enteral nutrisyonel destek verilmesi ile hem vücut ağırlığında artış, hem de solunum kas fonksiyonlarında düzelme gösterilmiştir (19). Bir başka çalışmada 2 haftalık parenteral nutrisyonel destek sonrası, pozitif nitrojen dengesi ve hem periferik hem solunum kaslarındaki ilerleme bulunmuştur (20). Başka bir çalışmada immün yanıtın kısa dönem nutrisyonel desteğe yanıtı incelenmiş ve dokuz hastada lenfosit sayısı ve deri testlerindeki antigen reaktivitesinde artış tespit edilmiştir (21). Daha uzun süreli destek tedavisinin etkilerini inceleyen bir çalışmada, egzersiz performansındaki düzelmeler ve özellikle eş zamanlı rehabilitasyon programının uygulanması ile başarı oranının arttığı gösterilmiştir (22-23).

Bu çalışmalar daha çok hastanede yatan hastaları kapsamaktadır. Poliklinik hastalarında aynı başarılı sonuçlar gösterilememiştir. Ethimiou ve arkadaşları 14 malnütrisyonlu hastada randomize kontrollü olarak 9 ay boyunca nutrisyonel desteğin etkisini araştırmışlardır. Destek verilen grupta kilo alımına paralel olarak solunum kaslarında güçlenme olduğu halde akciğer fonksiyonları ve kan gazlarında anlamlı değişiklik bulunamamıştır (24). Lewis ve arkadaşları 8 hafta boyunca 21 malnütrisyonlu hastaya nutrisyonel destek vermişlerdir ancak hastalarda kilo artışını tespit edememişler ve akciğer fonksiyonlarında değişiklik olmamıştır (25). Yapılan bir meta analizde nutrisyonel desteğin etkisini araştıran 9 makale incelenmiş ve solunum fonksiyonlarına, egzersiz kapasitesine ve antropometrik ölçümlere katkısı olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (26). Poliklinik ve yatan hastalar arasındaki bu fark kalori alımının poliklinik hastalarında yeterince kontrol edilememesi ile açıklanmıştır.

Nutrisyonel Desteğin İçeriği

İdeal beslenme için hastanın özellikleri bilinmeli, gereksinimleri göz önüne alınarak beslenmesi düzenlenmelidir. Solunumsal katsayısı (RQ) besinlerin kullanımını sonucu çıkan CO₂'nin O₂'ne oranıdır. Her besin değerinin kendi solunum katsayısı vardır.

1 GLUKOZ + 6O ₂ § H ₂ O+6CO ₂	RQ=1
1 YAĞ + 23 O ₂ § 16 H ₂ O + 16 CO ₂	RQ=0.7
1 AMİNOASİT + 5.10 ₂ § 4.1CO ₂ + 2.8 H ₂ O + 0.7 ÜRE	RQ=0.8

Her bir temel nütriyenden açığa çıkan enerji de farklı olmaktadır. Tüketim her litre oksijen için glukozda 2100kj, yağda 1950kj ve proteinlerde 1745kj enerji açığa çıkmaktadır. Bu da her ATP üretimi için glukoz

3.7lt O₂, palmitat 3.93 lt O₂ ve proteinde 4.9lt O₂ kullanılmaktadır (14). Oksijen tüketimi açısından en avantajlı yiyecek glukozdur, ancak glukozun da solunum katsayısı en fazladır. Karbondioksit üretimine bakıldığında en ekonomik yiyecek yağdır. Oksijeni kısıtlı kişilerde karbonhidratların kullanılması, ventilasyon bozukluğu olan kişilerde ise karbondioksit artışının problem oluşturması için yağlar tercih edilmelidir. Yoğun bakım ünitesinde izlenen hastalarda fazla glukoz yüklenmesine bağlı olarak mekanik ventilatör desteğe ihtiyacının uzadığı gösterilmiştir (22). Enteral olarak yağdan (% 28 CHD, % 55 yağ, % 17 protein) zengin diyet ile karbonhidrattan (% 53 CAHD, % 30 yağ, % 17 protein) zengin diyet karşılaştırılmış ve yağ miktarı arttıkça karbondioksit üretiminin azaldığı belirlenmiştir (23). Fosfat eksikliği hastaların % 17-28'inde gösterilmiştir. Kullanılan ilaçlara bağlı olarak (teofilin, furosemid) böbreklerden renal fosfat reabsorpsiyonu azalmıştır (14). Aynı zamanda yetersiz alım da hipofosfatemiye katkı sağlar. Solunum kaslarındaki güçsüzlüğe yol açabileceği için, eksikliği görülen hastalarda fosfat replasmanı yapılmalıdır. Yoğun bakımda izlenen hastalarda fosfat ve magnezyum replasmanı ile hospitalizasyon süresinde kısalma izlenmiştir (15). Anabolizan etkisi olduğu bilinen büyüme hormonu kullanımı ile ilgili araştırmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Rekombinant büyüme hormonu (rhGH) yedi malnütrisyonu olan KOAH'lı hastaya 0.056mg/kg dozunda verilmiş ve kilo artışı ile beraber pozitif nitrojen dengesi, inspiratuar basınçlarda artış göstermiştir (28). Diafragma kasındaki tip 2 kas fibrillerinin ise dokuz haftalık rhGH tedavisine artarak yanıt verdiği hayvan deneylerinde bildirilmiştir (7). Buna karşılık Burdet ve arkadaşları, üç hafta süre ile pulmoner rehabilitasyon programı ile beraber rhGH vermişlerdir, ancak bazal metabolizma hızındaki artışa bağlı olarak hastalarda düzelme olmadığını vurgulamışlardır (29). Bu konuda daha çok araştırmaya gereksinim duyulmaktadır.

Özellikle negatif nitrojen dengesi olan hastalar anabolik steroidlere iyi yanıt vermektedir. Ferreira ve arkadaşları 23 malnütrisyonlu KOAH'lı hastaya 250mg testosterone vermişler ve altıncı ayın sonunda vücut kütle indeksinde ve antropometrik ölçümlerde artış tespit etmişlerdir. Buna karşılık bu hastalarda egzersiz kapasitesi değişmemiştir (30). Hollanda'da yapılan bir çalışmada 217 hastaya plasebo kontrollü olarak 25-50mg nonandron desonate verilerek kilo artışı, özellikle yağdan bağımsız olarak vücut hacimlerinde artış ve solunum kas fonksiyonlarında düzelme saptanmıştır (31). Rutin kullanımından önce uzun süreli ve geniş hasta grubunu kapsayacak yayınlara ihtiyaç duyulmaktadır.

KOAH'lı hastalarımızın takibinde beslenme önemli bir göstergedir. Hastaların prognozu ile anlamlı ilişkisinin olduğu görülmektedir. Özellikle amfizem ağırlıklı hastalarda kilo kaybı hastalığın kontrol altında olup olmadığını ve ciddiyetini belirlemede yol göstermektedir. İhtiyaç gösteren olguların tespit edilerek, erken dönemde replasman tedavisine başlanması olumlu etkiler sağlayacaktır. Ancak bunun poliklinik düzeyinde başarılması, ülkemiz şartlarında kolay olmamaktadır. Alternatif tedavi seçeneklerine ve bu konuda uzun vadeli prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Wilson DO, Rogers MR, Wright E, Anthonisen RN. Body weight in COPD. The National Institutes of Health Intermittent Positive Pressure Breathing Trial Am Rev Respir Dis 1989; 139: 1435-38.
2. Brown SE, Ligh RW. What is now known about protein-energy depletion: When COPD patients are malnourished. J Respir Dis 1983: 36-50.
3. Çıkrıkçıoğlu UÖ. KOAH'ta beslenme sorunları. Solunum Hastalıkları 1989; 9(1): 215-23.
4. Laaban JP, Kauchakji B, Dore MF, Orvoen-Frija E, David P. Nutritional status of patients with COPD and acute respiratory failure. Chest 1993; 103: 1362-68.
5. Gray-Donald, K, Gibbosns L, Shapiro S, Macklem PT, Nutritional status and mortality in COPD. Am J R espir Crit Care Med 1995; 153: 961-6.
6. Palange P, Forte S, Felli A, Galassetti P. Nutritional state and exercise tolerance in patients with COPD. Chest 1995; 107: 1206-12.
7. Danohoe MP. Nutrition in end-stage pulmonary disease. Monaldi Arch Chest Dis., 1995; 1: 47-50.
8. Danohe MP, Rogers M, Wilson D. Oxygen consumption of the respiratory muscles in normal and in malnourished patients with COPD. Am Rev Respir Dis 1989; 140: 385-91.
9. Goldstein S, Askanazi J, Weissman B. Energy expenditure in patients with COPD. Chest 1987; 91: 222-4.
10. Green JH, Muers MF. The Thermic effect of food in underweight patients with emphysematous COPD. Eur Respir J 1991; 4: 813-9.
11. Amoroso P, Wilson SR, Moxham J, Ponte J. Acute effects of inhaled salbutamol on the metabolic rate of normal subjects Thorax 1993; 48: 882-5.
12. Dash A, Agrawal A, Vencat N, Moxham J. Effect of oral theopylline on resting ener2gy expenditure in normal volunteers Thorax 1994; 49: 1116-20.
13. Difranca M, Barbier D, Mege JL, Orehek J. Tumor necrosis factor alpha levels and weight loss in COPD Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 1453-5.

14. Muers MF, Congleton J. Energy balance and intermediate metabolism in chronic lung disease. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998; 53: 564-73.
15. Pezza M, Lermano C, Tufano R. Nutritional support for the patient with COPD. *Monaldi Arch Chest Dis* 1994; 49(3), Suppl. 1, 33-9.
16. Lewis M, Siccck G, Fournier M. Effect of nutritional deprivation on diaphragm contractility and muscle size. *J App Physiol* 1986; 60: 596-603.
17. Hensrud D. Nutritional screening and assesment. *Medical Clinics of North America* 1999; 83(6): 1525.
18. Khursheed NJ. General nutritional therapeutic issues. *Gastroenterology Clinics* 1998; 27: 347.
19. Wilson DO, Rogers RM, Sanders MH. Nutritional intervention in malnourished patients with emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 672-77.
20. Goldstein SA, Thomashow BM, Kvetan V. Nitrogen and energy relationships in malnourished patients with emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1479-83.
21. Fuenzalida ChE, Petty TL, Jones PM. The immune response to short term nutritional intervention in advanced COPD. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 49-56.
22. Rogers RM, Donahoe M, Cstantion J. Physiologic effects of oral supplemental feeding in malnourished patients with COPD. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1511-17.
23. Schols AMWJ. Nutritional and metabolic support strategies. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998; 53(5): 577-81.
24. Efthimiou J, Fleming J, Golems C. The effect of supplementary oral nutrition in poorly nourished patients with COPD. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1075-82.
25. Lewis MI, Belman MJ, Dorr-Uyemura L. Nutritional supplementation in ambulatory patients with COPD. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1062-8.
26. Ferreira I, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein R. Nutritional support for individuals with COPD. A meta-analysis. *Chest* 2000; 117(3): 672-8.
27. Herve P, Simonneau G. Total parenteral nutrition induces hypercapnia in mechanically ventilated patients with chronic respiratory insufficiency. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 255.
28. Pape GS, Friedman M, Underwood LE. The effect of growth hormone on weight gain and pulmonary function in patients with COPD. *Chest* 1991; 99: 1495-1500.
29. Burdett L, De Muralt B, Sclutz Y. Administration of growth hormone to underweight patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1800-56.
30. Ferreira I, Verreschi I, Nery L. The influence of six months of oral anabolic steroids on body mass and respiratory muscles in undernourished COPD patients. *Chest* 1998; 114: 19-28.
31. Schools A, Soeters PB, Mosters R. Physiological effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1268-74.