

Effort related energy expenditure in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Citation for published version (APA):

Baarends, E. M. (1997). Effort related energy expenditure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Maastricht: Maastricht University.

Document status and date:

Published: 01/01/1997

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

This thesis describes derangements in body composition and energy expenditure in relation to exercise impairment in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).

Body composition can be presented by a two-compartment model: fat mass (FM) and fat-free mass (FFM). Previously it was shown that patients with COPD can suffer from FFM depletion, even despite a normal body weight. FFM can be further subdivided into the intracellular compartment and the extracellular compartment. It is generally assumed that 73% of FFM consists of water: Total body water (TBW), which can be similarly divided into intracellular water (ICW) and extracellular water (ECW).

In chronic diseases associated with weight loss, there is limited information concerning the changes in the intracellular and extracellular compartments. In order to analyse possible changes in body-water compartments in relation to tissue depletion in patients with COPD, TBW and ECW were measured using respectively deuterium and bromide dilution methods in **chapter 2**. It was shown that fluid shifts (an altered ratio ECW/ICW) were not related to a decreased body weight. In contrast, when patients were differentiated by FFM, it was demonstrated that fluid shifts particularly occurred in patients with COPD and extreme depletion of FFM. From this study it was concluded that, on the one hand, patients with COPD demonstrate alterations in body-composition comparable to those after chronic partial starvation, since there was only a relative expansion of ECW. On the other hand, this study confirmed the earlier observation that patients with COPD can suffer from FFM depletion, without a decrease in FM, which suggests that other factors than a decreased energy intake must contribute to FFM depletion in COPD.

The measurement of TBW and ECW by dilution techniques such as used in **chapter 2** requires sophisticated equipment, which is therefore not readily applicable in clinical practice. Earlier it was shown that bio-electrical impedance analysis (BIA) at 50 kHz represents a simple, practical, convenient and valid method to predict TBW, or FFM, in patients with COPD. The impedance (reactance and resistance) of an alternating current applied to the body is dependent on the frequency of the current. The current will flow only through ECW at low frequencies because the capacitance effect of cell membranes is thought to be bypassed, and at high frequencies the current will flow through TBW, because the capacitance effects are diminished to insignificant values resulting from the speed of charge and discharge of the

capacitance. Using a theoretical model concerning the electrical properties of the human body, the resistance of TBW and ECW can be calculated for each individual when the impedance of alternating currents at a range of frequencies (from low to high) is measured: bio-electrical spectroscopy (BIS). The measurement of the resistance at 50 kHz is theoretically suboptimal for the prediction of TBW, because the current does not flow completely through TBW. In **chapter 3** it was demonstrated that BIS provided an accurate estimate of TBW, but it was also found that it represented no improvement of the prediction of TBW using BIA at 50 kHz. Predicted ECW, using BIS, was not significantly different from measured ECW, but the individual differences between measured and actual ECW were relatively large, and also the correlation between predicted and actual ECW was low. In addition, it was not possible to obtain a reliable estimate of fluid shifts (ratio ECW/TBW). It was therefore concluded that the underlying theories and/or calculations involved in BIS, need to be improved in order to obtain a reliable estimate of fluid shifts by BIS in patients with COPD.

The observed changes in body weight or FFM in patients with COPD appear to be related with changes in energy expenditure. In earlier studies it was found that many patients with COPD demonstrate an increased resting energy expenditure (REE). In sedentary subjects, REE represents the main part of total daily energy expenditure (TDE). The remaining components of TDE are the diet induced thermogenesis (DIT) and the energy expenditure for activities, which is the most variable component. Until now, no information was available concerning the TDE of patients with COPD in free living conditions. In **chapter 4** it was shown that the TDE of clinically stable patients with severe COPD was significantly higher than the TDE of independently living healthy subjects. Since REE was comparable between the groups of this study, the difference in TDE could be attributed to an increase in the non-resting component of TDE, which mainly represents the energy expenditure for activities.

In **chapter 5** the influence of an increased REE on TDE was investigated in 20 clinically stable patients with COPD. It was shown that, when the influence of FFM on both REE and TDE was accounted for, REE was not related to TDE in patients with COPD. Combining the results of these two studies, it can be concluded that TDE is increased in patients with COPD, independently of REE. Therefore, probably predominantly the energy expenditure for activities is enhanced. Possible factors contributing to an increased TDE are the use of metabolic stimulating medication, altered muscle metabolism, a (chronic) inflammatory state, and an increased oxygen cost of breathing. Although in both studies energy expenditure for activities and

activity level were measured indirectly, these studies lead to the hypothesis that patients with COPD might express a decreased efficiency of energy expenditure during activities.

In **chapter 6** the physiological consequences of the 12 minute walking test was comprehensively analyzed. The 12 minute walking test is developed to quantify the effects of disease on exercise capacity and daily functional capacity, and has since been used extensively in pulmonary rehabilitation. However, contradictory opinions were reported about the physiological load this test evokes in COPD, i.e. whether this test is submaximal. Therefore, the metabolic and ventilatory consequences during the 12 minute walking test in patients with COPD were compared with their physiological response of an incremental cycle ergometry test. There was no significant difference between these tests, except for an increased carbon dioxide production, lactate concentration and respiratory quotient during cycle ergometry. The results of this study suggested that the 12 minute walking test represent a relatively high, continual (from 4 to 12 minutes), metabolic and ventilatory stress in COPD, associated with anaerobic metabolism and marked desaturation.

In the next study (**chapter 7**) the relationship between maximal, symptom limited, metabolic response during cycle ergometry exercise in patients with COPD and measurements of pulmonary function and body composition was examined. It was demonstrated that FFM-index (= FFM adjusted for body height) correlated best with the peak oxygen consumption. The relationship between FFM-index and peak oxygen consumption was independent of diffusion capacity. In addition, the results of this study suggested that patients with FFM depletion express a different response to peak exercise than patients without FFM depletion with respect to the tidal volume, anaerobic metabolism and the cardiac response to peak exercise.

In the final part three studies investigating the physiological response to activities are described, in order to examine the efficiency of converting energy into activities in patients with COPD. In **chapter 8** the mechanical efficiency of a submaximal cycle exercise is examined. Mechanical efficiency represents the proportion between delivered work, and the energy needed to conduct this work. It can be calculated by measuring energy expenditure during submaximal cycle ergometry. It was demonstrated that the efficiency of cycle ergometry was considerably lower in patients with COPD than theoretically expected. When the patients were differentiated into two groups with a low or normal mechanical efficiency, it was demonstrated that there was no difference in pulmonary function (except for airway resistance), body composition, peak exercise capacity or REE

between the patients of those two groups. It was concluded that an enhanced ventilatory response and increased oxygen consumption for ventilation probably contributed to the disproportionate energy expenditure for the submaximal load, but that other possible causes, such as for instance metabolic stimulating medication, remain to be studied.

In a subsequent study, indirect evidence was found for a decreased efficiency of unsupported arm exercise (which resembles arm movement during average daily activities). In **chapter 9** it was demonstrated that a simple arm elevation resulted in a clearly different (inefficient) metabolic and ventilatory response pattern in COPD patients compared to healthy elderly subjects. Patients with COPD expressed a sluggish onset of metabolism and ventilation and a slow recovery after 2 minutes of arm elevation, whereas the healthy subjects demonstrated a sudden short peak after arm elevation. In addition, when adjusted for the increased baseline test results in the patients with COPD, arm elevation in COPD tended to result in a greater metabolic and ventilatory response than the response of healthy elderly subjects. Factors contributing to the inefficient response are the dual demand on the shoulder girdle muscles for breathing as well as arm-activity in COPD, and/or a decreased breathing efficiency. It is known that patients with COPD specifically complain of dyspnea during daily arm-activities, which might be partly explained by the observed inefficient metabolic response pattern to arm-activity.

Finally, in **chapter 10** the potential role of breathing efficiency in the observed enhanced energy expenditure in patients with COPD was discussed. Breathing efficiency was calculated as the proportional increase in energy expenditure for an increase in external work of breathing. External work of breathing was increased using an inspiratory threshold. The patients were instructed not to increase minute ventilation during the test, in order to prevent dynamic hyperinflation. Dynamic hyperinflation leads to an increased work of breathing, and in turn to a disproportionate oxygen cost of breathing. The fact that breathing efficiency was comparable between patients with COPD and healthy elderly, could therefore possibly predominantly be explained by the prevention of dynamic hyperinflation in this study. In addition, breathing efficiency did not correlate significantly to REE.

In conclusion, the summarized studies suggest that total daily energy expenditure is enhanced in patients with COPD, particularly the energy expenditure during activities. Hypermetabolism contributes to a negative energy balance in patients with COPD, which can result in weight loss and ultimately in depletion of FFM. Depletion of FFM is negatively related to functional performance, independently of

pulmonary function impairment. Therefore, a combined treatment approach consisting of training and nutrition is important in patients with COPD and weight loss or depletion of FFM.

In dit proefschrift worden stoornissen beschreven in het energieverbruik en de lichaamssamenstelling bij patiënten met chronisch obstructieve longziekten (COPD), alsmede de relatie tussen deze stoornissen en de beperkte mogelijkheden tot inspanning.

Het lichaamsgewicht kan onderverdeeld worden in twee componenten: de vetmassa (FM) en de vet-vrije massa (FFM). In eerder onderzoek is aangetoond dat bij patiënten met COPD depletie van FFM kan optreden, ondanks een normaal lichaamsgewicht. De FFM kan verder worden onderverdeeld in een intracellulaire en een extracellulaire component. Algemeen wordt aangenomen dat de FFM voor 73% uit water bestaat: het totale lichaamswater (TBW), dat op vergelijkbare wijze kan worden onderverdeeld in intracellulair water (ICW), en extracellulair water (ECW).

Er is slechts beperkt onderzoek verricht naar de veranderingen in de intracellulaire en extracellulaire componenten bij chronische ziekten, die gepaard gaan met gewichtsverlies. In **hoofdstuk 2** zijn het TBW en ECW gemeten met behulp van verdunnings-technieken om mogelijke veranderingen in de lichaamswater-componenten ten opzichte van de depletie van weefsel te bestuderen bij patiënten met COPD. Er werd aangetoond dat vocht-verschuivingen (veranderingen in de verhouding tussen ECW en ICW) niet samenhangen met de factor gewicht. Wanneer de patiënten daarentegen onderverdeeld werden op basis van FFM-depletie, werd duidelijk dat vocht-verschuivingen met name optraden bij patiënten met een ernstige FFM-depletie. De conclusie van deze studie was enerzijds dat de verandering in lichaamssamenstelling bij patiënten met COPD vergelijkbaar was met de verandering die optreedt na gedeeltelijke ondervoeding, omdat er alleen een relatieve toename in ECW gevonden werd. Anderzijds bevestigde zij de eerdere bevinding dat patiënten met COPD depletie van FFM kunnen hebben, zonder een afname in FM, wat betekent dat het onwaarschijnlijk is dat een afgenomen energie-inname de enige oorzaak is van FFM-depletie.

Voor het meten van het TBW en ECW door middel van verdunnings-technieken, als genoemd in **hoofdstuk 2**, is speciale apparatuur nodig, waardoor de meting klinisch niet uitvoerbaar is. In eerder onderzoek werd aangetoond dat bio-elektrische impedantie-analyse (BIA) bij 50 kHz een eenvoudige, praktische, geschikte en valide methode is om het TBW, of de FFM, te bepalen bij patiënten met COPD. De mate van impedantie (weerstand en reactantie) van een wisselstroom die door het lichaam wordt gevoerd, is afhankelijk van de frequentie van de wisselstroom. Bij lage

frequenties zal de stroom alleen door het ECW gaan, omdat er van uitgegaan wordt dat dan aan de isolerende effecten van celmembranen voorbij gegaan wordt. Bij hoge frequenties zal de stroom door het TBW gaan, omdat de isolerende effecten afgenomen zijn vanwege de snelheid van opladen en ontladen. De weerstand van het ECW en TBW kan voor ieder individu worden uitgerekend nadat de impedantie van wisselstromen met variërende frequenties (van laag naar hoog: bio-electrische impedantie spectroscopie (BIS)) gemeten is. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van een theoretisch model met betrekking tot de elektrische eigenschappen van het lichaam. Het meten van de weerstand bij 50 kHz zou uit theoretisch oogpunt minder optimaal zijn om het TBW te voorspellen, omdat de stroom dan niet volledig door het TBW gaat.

In **hoofdstuk 3** is beschreven dat de BIS een nauwkeurige voorspelling van het TBW oplevert, maar dat deze voorspelde TBW niet beter is dan de voorspelde TBW door middel van de BIA. Er was geen significant verschil tussen het voorspelde ECW door middel van de BIS en het werkelijke ECW, maar de individuele verschillen tussen het voorspelde en het werkelijke ECW waren relatief groot. Er was tevens een zwakke correlatie tussen beide. Daarbij was het niet mogelijk om vocht-verschuivingen (verhouding ECW/TBW) nauwkeurig te voorspellen. De conclusie was dan ook dat de onderliggende theorieën en/of berekeningen die nodig zijn voor de BIS, verbeterd moeten worden om een betrouwbare schatting te kunnen maken van vocht-verschuivingen bij patiënten met COPD.

De veranderingen in het lichaamsgewicht en de FFM die optreden bij patiënten met COPD blijken samen te hangen met veranderingen in het energieverbruik. In eerder onderzoek is aangetoond dat het energieverbruik tijdens rust (REE) bij veel COPD-patiënten verhoogd is. Bij inactieve mensen bestaat het totale dagelijkse energieverbruik (TDE) voornamelijk uit het REE. De andere componenten van het TDE zijn de dieetgeïnduceerde thermogenese (DIT) en het energieverbruik tijdens activiteiten. Laatstgenoemde component is het meest variabel. Tot nu toe is er geen onderzoek verricht naar het TDE bij patiënten met COPD in de normale dagelijkse omgeving.

In **hoofdstuk 4** is beschreven dat klinisch stabiele patiënten met COPD een significant hoger TDE hebben dan gezonde proefpersonen. Omdat het REE vergelijkbaar was tussen de bestudeerde groepen, kon het verschil in TDE toegeschreven worden aan het niet-REE gedeelte van het TDE, dat voornamelijk uit het energieverbruik tijdens activiteiten bestaat.

De invloed van een verhoogd REE op het TDE werd bestudeerd bij 20 klinisch stabiele COPD-patiënten (**hoofdstuk 5**). Er werd aangetoond dat het REE niet

gerelateerd was aan het TDE bij patiënten met COPD, wanneer rekening gehouden werd met de invloed van de FFM op zowel het REE als het TDE. De resultaten van deze twee onderzoeken tezamen gaven te zien dat het TDE toegenomen was bij patiënten met COPD, onafhankelijk van het REE. Kennelijk was dus met name het energieverbruik tijdens activiteiten verhoogd. Mogelijke factoren die hebben kunnen bijdragen tot een toegenomen TDE zijn het gebruik van metabool-stimulerende medicatie, een veranderd spiermetabolisme, een (chronisch) inflammatoire status en een toegenomen zuurstofconsumptie bij het ademen. Hoewel in beide studies het energieverbruik voor activiteiten en het activiteiten-niveau indirect zijn gemeten, leidden zij tot de hypothese dat het energieverbruik voor een bepaalde activiteit verhoogd is bij patiënten met COPD.

Een uitgebreide analyse van de fysiologische consequenties van de 12-minuten-looptest is beschreven in **hoofdstuk 6**. De 12-minuten-looptest is ontwikkeld om de effecten van de ziekte op het inspanningsvermogen en het dagelijks functioneren te kunnen kwantificeren. In de longrevalidatie wordt deze test veel gebruikt, maar er is geen eenduidigheid over de fysiologische belasting die de 12-minuten-looptest veroorzaakt bij COPD: met andere woorden, of deze test een submaximale inspanning is. In deze studie werden de metabole en de ventilatoire respons op de 12-minuten-looptest van patiënten met COPD vergeleken met die op een symptoom-gelimiteerde maximale fiets-ergometertest. Er was geen significant verschil aantoonbaar tussen beide testen, behalve dat een verhoogde koolstof-dioxide productie, lactaat-concentratie en respiratoir quotient tijdens fiets-ergometrie werden gevonden. De resultaten van deze studie doen sterk vermoeden dat de 12-minuten-looptest continu een relatief hoge metabole en ventilatoire belasting vormt voor patiënten met COPD, hetgeen gepaard gaat met an-äroob metabolisme en een belangrijke afname in zuurstofsaturatie.

In het volgende onderzoek (**hoofdstuk 7**) werd de maximaal haalbare metabole respons gedurende inspanning op een fietsergometer bij patiënten met COPD gerelateerd aan parameters van longfunctie en lichaamssamenstelling. Er werd gevonden dat de FFM-index (=FFM gecorrigeerd voor lichaamslengte) het meest correleerde met de symptoom-gelimiteerde maximale zuurstofconsumptie. De relatie tussen FFM-index en maximale zuurstofconsumptie was onafhankelijk van de diffusiecapaciteit. Er waren daarnaast aanwijzingen dat er een andere respons op maximale inspanning was bij patiënten met FFM-depletie als bij patiënten zonder FFM-depletie; dit ten aanzien van het teug-volume, het an-äroobe metabolisme en de cardiale respons op maximale inspanning.

In het laatste deel van dit proefschrift zijn drie studies beschreven aangaande de

fysiologische respons op activiteiten bij patiënten met COPD; met andere woorden er is onderzocht wat de efficiëntie is waarmee energie in activiteiten wordt omgezet. In **hoofdstuk 8** werd de mechanische efficiëntie onderzocht van een submaximale fiets-inspanning. Mechanische efficiëntie is de verhouding tussen de geleverde arbeid en de energie die nodig is om die arbeid te verrichten. Deze kan berekend worden door het meten van het energieverbruik gedurende een submaximale fiets-ergometrie-test. In deze studie werd aangetoond dat een groot deel van de patiënten met COPD een aanzienlijk lagere efficiëntie had gedurende fiets-ergometrie dan theoretisch zou mogen worden verwacht. Wanneer de patiënten verdeeld werden in groepen met een lage en met een normale efficiëntie werd gevonden dat er tussen deze twee groepen met uitzondering van de luchtwegweerstand, geen verschillen waren in longfunctie, lichaamssamenstelling, symptoom-gelimiteerde maximale inspanningscapaciteit en rustmetabolisme. De conclusie van deze studie is dat een toegenomen ventilatoire respons en een grotere zuurstofconsumptie bij ademen waarschijnlijk bijdroegen tot een onevenredig hoog energieverbruik gedurende deze submaximale belasting. Andere mogelijke oorzaken, zoals bijvoorbeeld metabool stimulerende medicatie, moeten nog bestudeerd worden.

In een volgende studie werden indirecte aanwijzingen gevonden voor een afgenomen efficiëntie bij arm-inspanning waarbij de armen niet ondersteund werden (zoals arm-bewegingen bij de algemene dagelijkse activiteiten). In **hoofdstuk 9** is beschreven dat een eenvoudige armelevatie bij patiënten met COPD tot een duidelijk andere (inefficiënte) metabole en ventilatoire respons leidde als bij gezonde proefpersonen. De patiënten met COPD hadden een tragere respons van het metabolisme en de ventilatie bij aanvang en bij herstel na 2-minuten armelevatie, terwijl gezonde ouderen een korte piek vertoonden na armelevatie. Na correctie voor de hogere basale metabole en ventilatoire test-resultaten van de COPD-patiënten, tendeerde armelevatie bij patiënten met COPD naar een hogere metabole en ventilatoire respons dan die bij gezonde, oudere proefpersonen. Factoren die mogelijk zouden kunnen bijdragen aan deze inefficiëntere respons zijn het gebruik van de schoudergordel-spijeren voor zowel het ademen als voor de armbeweging, en/of een verminderde ademhalings efficiëntie. Het is bekend dat patiënten met COPD met name klagen over kortademigheid tijdens gebruikelijke arm-activiteiten, wat gedeeltelijk wellicht verklaard kan worden door de geobserveerde, inefficiënte metabole respons op arm-activiteiten.

Tenslotte werd in **hoofdstuk 10** de rol besproken van de ademhalings efficiëntie tijdens het in eerder onderzoek aangetoonde toegenomen energie-verbruik bij patiënten

met COPD. De ademhalings efficiëntie werd berekend als zijnde de verhouding tussen de toename in energieverbruik en de toename in externe ademarheid. De externe ademarheid werd geëffectueerd door een inspiratoire drempelbelasting. De patiënten werd geïnstrueerd hun ademminuutvolume gedurende de test niet te verhogen om het optreden van dynamische hyperinflatie te voorkomen. Deze leidt immers tot een belangrijke verhoging van de ademarheid, en dus tot een onevenredig grote zuurstofconsumptie bij ademen. Het feit dat in deze studie een vergelijkbare ademhalings efficiëntie werd gevonden tussen patiënten met COPD en gezonde ouderen kan daarom mogelijk veroorzaakt zijn door de preventie van dynamische hyperinflatie. Daarnaast correleerde de ademhalings efficiëntie niet significant met het REE.

Concluderend wordt gesteld dat de opgesomde resultaten van de studies in dit proefschrift er op wijzen dat het totale dagelijkse energieverbruik verhoogd is bij patiënten met COPD, met name gedurende lichamelijke inspanning. Hypermetabolisme draagt bij tot een negatieve energiebalans die leidt tot gewichtsverlies en uiteindelijk tot depletie van FFM. Depletie van FFM correleert negatief met inspanningstolerantie, onafhankelijk van de longfunctiestoornis. Een gecombineerde aanpak van zowel voeding als training is daarom van belang bij de behandeling van patiënten met COPD met gewichtsverlies of depletie van FFM.

