

5. Behandling av undernäring vid kronisk icke-malign sjukdom

Gunnar Akner, Tommy Cederholm

Sammanfattning

Många sjukdomar aktiverar biokemiska och fysiologiska mekanismer som påverkar kroppens förmåga att omsätta energi och näringsämnen. Därav följer att sjuka individers metabolism ofta är annorlunda än den friska individens. Vid kroniska sjukdomar kan metabolismen under långa perioder vara omställd i katabol (kroppsnedbrytande) riktning vilket medför ökad risk för utveckling av undernäring. Undernäring är förenat med sämre prognos. Eftersom risken för undernäring är relaterad till sjukdomens svårighetsgrad är de kausala sambanden mellan malnutrition och försämrad prognos komplexa. Det är således inte självklart att nutritionsbehandling förbättrar patienternas hälsotillstånd och prognos. Som för all medicinsk verksamhet krävs det att rekommendationer om nutritionsbehandling vilar på en solid vetenskaplig grund.

I detta kapitel redovisas resultaten av 65 studier där nutritionsbehandling givits till företrädesvis undernärda äldre patienter med olika kroniska sjukdomar. Vårt strävan har varit att främst redovisa randomiserade, kontrollerade studier, men vi har även redovisat studier som varit mindre väl kontrollerade. Studierna måste värderas mot bakgrund av de avsevärda metodologiska problem som föreligger, såväl vad gäller genomförande som tolkning och jämförelse av olika studier. Definitionen av undernäring varierar och undernäringstillstånden är förenade med sjukdomsassocierade katabola processer vars förlopp är svåra att kontrollera. Dessutom försvåras tolkningen av oklar patientföljsamhet till behandlingen, andra samtidiga interagerande behandlingsåtgärder, små och ofta heterogena patientmaterial, heterogen nutritionsbehandling, kort behandlingstid och antropometriska/biokemiska utfallsvariabler som inte självklart är kopplade till bättre prognos.

Trots dessa förbehåll antyder tillgängliga behandlingsstudier att kosttillskott, t.ex. i form av flytande näringsdrycker, givet till patienter med manifest undernäring eller risk för att utveckla undernäring kan ha positiva effekter. Vid kronisk obstruktiv lungsjukdom kan sådan behandling förbättra andningsfunktionen. Givet till äldre kvinnor efter fraktur i höftleden har man påvisat att rehabiliteringsförloppet påskyndas och givet till äldre

multisjuka individer kan funktionsförmågan öka. Kunskapsunderlaget är dock fortfarande klen. Det finns ett stort behov av prospektiva, randomiserade och kontrollerade långtidsstudier av effekten av definierade nutritionsbehandlingsprogram vid såväl specifika sjukdomstillstånd som vid multipla sjukdomar hos äldre patienter. Utöver bestämning av biokemiska och antropometriska utfallsvariabler bör fokus riktas mot bestämning av kliniskt relevanta funktionsmått som sjuklighet, funktionsförmåga, hälsorelaterad livskvalitet, vårdtider och dödlighet. Det är en viktig uppgift för alla professioner inom hälso- och sjukvården att målmedvetet arbeta för att utveckla och utvärdera effekten av nutritionsbehandling till kroniskt sjuka och äldre.

Bakgrund

En omfattande litteratur inom det internmedicinska/geriatriska området har dokumenterat starka samband mellan undernäring vid kroniska sjukdomar och ökad sjuklighet, dödlighet och förlängd vårdtid. Orsakssamband i dessa samband är dock inte klarlagd, vilket innebär att behandling med energi, näringsämnen eller vätska inte automatiskt förbättrar patienternas hälsotillstånd eller prognos. Dessutom är reducerat matintag och nedbrytning av kroppens vävnader delvis resultat av biokemiska mekanismer som aktiveras av sjukdom. Därför är det inte heller självklart att näringstillförsel kan korrigera sjukdomsrelaterade undernäringstillstånd.

I detta kapitel sammanfattas studier av effekten av nutritionsbehandling vid risk för undernäring eller vid redan etablerad undernäring vid vissa kroniska sjukdomar som särskilt ofta är associerade med malnutrition (tabell 1). De flesta kroniska organsjukdomar, särskilt i lungor, hjärta, nervsystem, skelett, njurar och leder är i sina slutstadier förenade med såväl generella som specifika katabola/hypermetabola processer samt reducerat närings- och vätskeintag. Hos vissa av de sjuka individerna leder detta till undernäring. För gastrointestinala sjukdomar inklusive leverinsufficiens (levercirrhos) hänvisas till kapitlet "Gastrointestinal sjukdom".

Tabell 1. Kroniska sjukdomar ofta förenade med malnutrition.

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom
Kronisk hjärtinsufficiens
Tillstånd efter stroke
Demens
Rehabilitering efter fraktur i höftled
Kronisk njurinsufficiens
Reumatoid artrit
Multipla sjukdomar hos äldre

Vi har valt att redovisa behandlingsstudier vid generell protein-energiundernäring. I merparten av studierna består behandlingen av oral supple-

mentering via flytande näringsdrycker eller kostberikning, i vissa fall med enteral nutrition (dvs. via sond). Vi har även värderat några studier där man behandlat undernäringstillståndet med farmaka, t.ex. tillväxthormon eller anabola steroider. I första hand har vi sökt efter randomiserade, kontrollerade studier (RCT = randomised, controlled trial). I många fall saknas dock den typen av starka belägg, varför vi även redovisar en del mindre väl kontrollerade studier. För att öka överskådligheten har de viktigaste resultaten tabellerats. I tabellerna är studierna som regel redovisade i omvänd kronologisk ordning. Varje kapitel inleds med en bakgrundsbeskrivning över prevalens av undernäring, patofysiologiska mekanismer och prognostisk betydelse av undernäring vid de olika sjukdomarna.

Metodologiska synpunkter

Det visade sig vara svårt att hitta relevant litteratur, som på ett samlat sätt beskriver effekten av nutritionsbehandling, i den medicinska litteraturdatabasen Medline. Som exempel kan nämnas att vid en sökning, med sökprogrammet OVID, våren 1998 över indexorden "nutritional and metabolic diseases", "nutrition disorders", "wasting and starvation" och kombinationen av "diet therapy", "drug therapy", "nursing", "rehabilitation" och "therapy" med begränsning till humanstudier, vuxna individer, engelskt språk återfanns endast 69 originalartiklar. Ingen av dessa hade tydlig relevans för det internmedicinska/geriatriska området. Det magra utfallet har flera troliga orsaker, bl.a. att indexering av behandlingsinriktade nutritionsartiklar i Medline inte är enhetlig. Nutritionsbehandling kan t.ex. återfinnas under "nutrition", "diet", "intervention", "supplement" och "support". Behandlingsstudier ingår ibland som delmoment i artiklar som även diskuterar epidemiologiska förhållanden, diagnostik eller prognos. Dessutom är vissa nutritionstidskrifter ej indexerade i Medline, t.ex. den skandinaviska Näringsforskning, och vissa har blivit indexerade relativt nyligen, t.ex. Journal of Human Dietetics and Nutrition (1995) och Clinical Nutrition (1998), vilket innebär att flera, bl.a. svenska, behandlingsstudier inte återfinns i Medline. För riktad sökning efter behandlingsartiklar har även sökprogrammet PubMed, inklusive sökhjälpmedlet "see related articles", använts. Efter upprepade sökningar i Medline, och med tillgång till egna och expertgruppens referensfiler, har vi gått igenom och redovisar nedan 65 artiklar med relation till behandling av undernäringstillstånd vid kroniska sjukdomar.

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)

Undernäringsprevalensen har rapporterats variera mellan 20–70 procent för olika patientgrupper med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) och den är högst vid emfysem (1–3).

Undernäringen vid KOL beror sannolikt på en kombination av hypermetabolism relaterat till ökat andningsarbete (4–7) och inflammatorisk katabol aktivitet (8–10). I en färsk studie där man använde dubbelmärkt vatten fann man att den totala energiomsättningen hos KOL-patienter var cirka 20 procent högre än hos matchade kontroller (7). Basalmetabolismen (BMR) var inte förhöjd, däremot hade KOL-patienterna högre energiomsättning i samband med fysiskt arbete och högre dietinducerad termogenes. I en färsk studie av KOL-patienter i stabilt skede rapporterades att BMR var relaterad till plasmakoncentrationer av tumörnekrotisk faktor (TNF), men inte till respiratorisk funktion (11). Andra bidragande faktorer till undernärning kan vara adaptation till låg fysisk aktivitet och behandling med systemiska glukokortikoider. Man har också diskuterat om undernäringen vid KOL uppstår som ett resultat av hypermetabolism, anorexi och iatrogen svält som uppträder i samband med akuta exacerbationer (5).

Förlusten av lean body mass vid KOL leder bl.a. till reducerad diafragrammassa och försämrad andningsmuskelfunktion (1) samt nedsatt perifer skelettmuskelfunktion (12). Den generella muskelhypotrofin leder till allmänt nedsatt fysisk funktionsförmåga. Vid samma grad av lungfunktionsnedsättning är kroppsvikten negativt korrelerad till dödligheten vid KOL (13). Man har därför spekulerat över möjligheten att försämring av lungfunktionen vid emfysem är direkt relaterad till nutritionstillståndet (1, 14). Redan för 30 år sedan rapporterades att KOL-patienter med viktörlust hade reducerad 5-årsöverlevnad jämfört med KOL-patienter utan viktörlust. Efter att viktörlusten startade var den genomsnittliga överlevnadstiden 3 år (15).

Behandling (tabell 2)

Totalt redovisar vi 14 studier (16–28, 2), varav 12 RCT. Bland dessa 14 studier finns fyra (3 RCT) där man studerar behandling med näringstillägg i kombination med anabola steroider respektive tillväxthormon (GH). Dessutom redovisas två okontrollerade studier samt två studier av effekten av näringstillägg vid KOL utan undernärning. I alla utom en studie rör det sig om små patientmaterial om 9–33 patienter med en behandlingstid på 2–52 veckor.

I 9/14 studier (8 RCT) redovisas en positiv effekt på olika strukturella mått, framför allt kroppsvikt. I 7/14 studier (6 RCT) noterades funktionella förbättringar beträffande skelettmuskelstyrka (andnings- och/eller extre-

Tabell 2. Behandlingsstudier av undernäringstillstånd vid KOL.

Författare	År	Studie	Patienter			Nutritionsbehandling				Effekter			
			Antal	Ålder (år)	Under-näring	Typ	Energi (kcal/d)	Protein (g/d)	Tid	Antropometri Biokemi	Funktion	Mortalitet	
Ganzoni <i>et al.</i> (16)	1994	RCT	30		Ja	Kost	Energi ↑			52 v	Ingen effekt	Ingen effekt (subj ↑)	Ej us.
Rogers <i>et al.</i> (17)	1992	RCT	27	64	Ja	Kost ?	+ 0,3 x REE			16 v	Vikt ↑	Muskstyrka ↑ (andn, hand, gång)	Ej us.
Fuenzalida <i>et al.</i> (18)	1990	RCT	9	62	Ja	N-tillägg	+ 1080	+ 43		3 v	Ingen effekt	Immunitet ↑	Ej us.
Whittaker <i>et al.</i> (19)	1990	RCT	10	71	Ja	Enteral NG-sond	+ 1000	0		6 d	Vikt ↑	Muskstyrka ↑ (andn.)	Ej us.
Otte <i>et al.</i> (20)	1989	RCT	13	56	Ja	N-tillägg	+ 400	+ 20		13 v	Vikt ↑ S.c. fett ↑	Ingen effekt	Ej us.
Efthimiou <i>et al.</i> (21)	1988	RCT	14	60	Ja	N-tillägg	+ 690	+ 29		12 v	Antr. mått ↑ LBM ↑	Muskstyrka ↑ (andn, hand) AT ↑, gång ↑	Ej us.
Lewis <i>et al.</i> (22)	1987	RCT	21	65	Ja	N-tillägg	+ 500–1000	+ 18		8 v	Ingen effekt	Ingen effekt	Ej us.
Ferreira <i>et al.</i> (23)	1998	RCT	23	70	Ja	Testosteron				27 v	Antr. mått	Ingen effekt	Ej us.
Burdet <i>et al.</i> (24)	1997	RCT	16	66	Ja	Kost + GH	40/kg/d			3 v	LBM ↑	Ingen effekt	Ej us.
Schols <i>et al.</i> (25)	1995	RCT	217		Ja	N-tillägg + Nandrolon	+ 420			8 v	Vikt ↑ (Kost ⇒ fett ↑ Komb ⇒ LBM ↑)	Muskstyrka ↑ (andning)	Ej us.
Saudny-Unterberger <i>et al.</i> (26)	1997	RCT	33	69	Nej	N-tillägg	+ 10/kg	+ 10		2 v	Ej us.	Lungfunktion ↑	Ej us.
Knowles <i>et al.</i> (27)	1988	RCT	25		Nej	N-tillägg	+ 360–540	+ 21–32		8 v	Vikt ↑	Ingen effekt	Ej us.
Sridhar <i>et al.</i> (28)	1994	Okontr	9	66	Ja	N-tillägg	+ 50 %	+ 1,5 g/kg		16 v	Ingen effekt	Ingen effekt	Ej us.
Pape <i>et al.</i> (2)	1991	Okontr	7	63	Ja	Kost + GH	35/kg/d	1/kg/d		3 v	Vikt ↑ N-balans ↑	Muskstyrka ↑ (andning)	Ej us.

RCT=randomiserad kontrollerad studie, REE=resting energy expenditure(vilometabolism), S.c.=subkutant, LBM=lean body mass, NG=nasogastrisk, GH=growth hormone, us=undersökt.

mitetsmuskler), lungfunktion eller immunfunktion. I 5/14 studier (4 RCT) noterades positiva effekter för både strukturella och funktionella mått. I 3/14 studier (2 RCT) sågs inga effekter av given nutritionsbehandling. Ingen av studierna har värderat effekter på livskvalitet eller dödlighet. I de fyra studier där man behandlat KOL-patienter med anabola steroider eller tillväxthormon, ensamt eller i kombination med näringstillägg, har 4/4 funnit positiv effekt på antropometriska mått och 2/4 avseende muskel-funktion. I två RCT har man behandlat patienter med KOL utan under-näring med näringstillägg och i den ena funnit positiv effekt på lungfunk-tionen.

Slutsats

Många studier, dock inte alla, har visat att nutritionsbehandling av undernäringstillstånd vid kroniskt obstruktiv lungsjukdom kan ge posi-tiva effekter på kroppssammansättningen, i vissa fall även på muskel-styrka och andningsfunktion.

Kronisk hjärtinsufficiens

Undernäring vid allvarlig kronisk hjärtinsufficiens (New York Heart As-sociations kriterier grad 3–4) betecknas hjärtkakexi (29–32). Prevalensen av undernäring har rapporterats variera mellan 10 och 25 procent, beroen-de på vilken typ av hjärtsviktpatienter som undersökts (33–37). Frågan huruvida den ökande användningen av ACE-hämmare har reducerat ris-ken för att utveckla hjärtkakexi har inte studerats.

Några patofysiologiska mekanismer vid hjärtkakexi är minskad aptit/ti-dig mättnadskänsla, sekundär portahypertension med venös stas i lever och splanknikusområdet med dyspepsi, fettmalabsorption och proteinför-luster i tarmen (32, 38–41). Senare års forskning har visat att cytokinutlöst katabolism sannolikt bidrar till hjärtkakexi (37, 42–44). Äldre patienter med kronisk hjärtinsufficiens har cirka 15–20 procent högre basalmetabo-lism än matchade kontroller (40,45). Möjliga orsaker till detta är ökat andningsarbete eller ökat syrgasbehov hos det sviktande myokardiet, men även systemiska faktorer kan bidra, t.ex. ökad sympatikusaktivitet (46). På grund av lägre fysisk aktivitet är dock den totala dagliga energiomsätt-ningen inte förhöjd, mätt med dubbelmärkt vatten (47).

Svält medför en hypotrofi av hjärtmuskulaturen i proportion till hypo-trofin av skelettmuskulaturen (48). Hos friska individer kan detta delvis vara en adaptativ mekanism till reducerade metabola krav (bradycardi,

hypotension, reducerad blodvolym) som sällan ger upphov till klinisk hjärtinsufficiens (39). Det har rapporterats att undernärda patienter utan kliniska tecken till hjärtsjukdom har EKG- och FKG-mässiga tecken till subklinisk vänsterkammardysfunktion som är reversibel efter kostbehandling (49). I samband med nutritionsbehandling till svältande individer föreligger risk för manifest hjärtinsufficiens, särskilt vid parenteral nutrition, s.k. refeeding syndrome (32,39). Undernäring hos patienter med hjärtinsufficiens är förenad med överdödlighet (50–52).

Behandling (tabell 3)

I en okontrollerad studie har man undersökt effekten av nutritionsbehandling vid kronisk hjärtinsufficiens och samtidig undernäring hos fem patienter (53). Dessutom finns det en svensk RCT där man undersökt effekten av nutritionsbehandling vid kronisk hjärtinsufficiens utan samtidig undernäring (36) samt en studie som undersökt effekten av nutritionsbehandling inklusive hjärtfunktion hos hjärtfriska individer med multipla diagnoser (48). Några negativa effekter av nutritionsbehandlingen, t.ex. volymbelastning eller refeeding syndrom, kunde inte påvisas i dessa små material.

Nutritionsbehandling vid hjärtinsufficiens försvåras av att patienternas vätske- och saltintag inte bör överstiga 1,5 l/dygn respektive 2 g natrium/dygn. Vid hjärtkakexi krävs därför ofta hög energitäthet och begränsning av natriumtillförseln (41,54). En måltidsordning med små frekventa måltider kan vara att föredra jämfört med färre stora mål.

Slutsats

Nutritionsbehandling av undernäringstillstånd vid kronisk hjärtinsufficiens är otillräckligt studerad.

Tabell 3. Behandlingsstudier av undernäringstillstånd vid kronisk hjärtinsufficiens.

Författare	År	Studie	Patienter				Nutritionsbehandling				Effekter		
			Antal	M-ålder (år)	Diagnoser	Undernäring	Typ	Energi (kcal/d)	Protein (g/d)	Tid	Antropometri Biokemi	Funktion	Mortalitet
Heymsfield <i>et al.</i> , (48)	1978	Okontr	5	49	Multipla hjärtfriska	Ja	Enteral Parent	3.000–4.000	75–135	2–5 v	Vikt ↑ LBM ↑	Hjärt funkt. ↑	Ej us.
Heymsfield <i>et al.</i> , (53)	1989	Histor. Kontroll	4	55	Hjärtinsuff NHA 3–4	Ja	Enteral	35/kg	1,0/kg	2 v	Vikt ↓ LBM ↑	Ingen effekt	Ej us.
Broqvist <i>et al.</i> , (36)	1994	RCT	22	65	Hjärtinsuff NHA 3–4	Nej	N-tillägg	+ 750	+ 30	8 v	S.c. fett ↑	Ingen effekt	Ej us.

RCT=randomiserad kontrollerad studie, NHA=New York Heart Association-klassificering, LBM=lean body mass.

Tillstånd efter stroke

8–16 procent av strokedrabbade patienter visar tecken på undernäring redan vid insjuknandet (55–57). En vecka efter insjuknandet har cirka 1/3 av patienterna behov av hjälp med maten och i den gruppen försämrats nutritionstillståndet successivt (56).

I en svensk studie ökade malnutritionsfrekvensen vid stroke från 16 procent vid intagningen till 22 procent vid utskrivningen (55). I en spansk studie var motsvarande siffror 16 procent och 26 procent efter en vecka (57). Över 80 procent av patienter som vårdades >21 dagar på sjukhus på grund av stroke hade ätproblem (58 Axelsson 1989). Cirka hälften av de patienter som remitterades till en strokerehabiliteringsklinik var undernärda (59).

Många av de funktionella bortfallen vid stroke inverkar på den sjukets förmåga att upprätthålla sitt nutritionsstatus. Dysfagi, dvs. sväljningssvårigheter, drabbar 30–45 procent av de insjuknade (60, 61). Inom en vecka har hälften och efter 14 dagar har de allra flesta (87 procent) återfått sväljförmågan (60, 62). Det är f.n. oklart vid vilken tidpunkt efter insjuknandet som en dysfagi kan betraktas som permanent. Denna osäkerhet leder ofta till att den stroke/dysfagidrabbade individens näringsförsörjning fördröjs i väntan på spontanförbättring. Benägenheten att avstå från nutritionsstöd/artificiell nutrition förstärks av bristen på riktlinjer baserade på resultat av kontrollerade studier (63). Ytterligare faktorer som bidrar till risk för malnutrition efter stroke är pares av dominant kroppshalva, kommunikations- och perceptionsstörningar, t.ex. afasi samt lukt- och smakstörningar. Davalos et al. (57) spekulerade över om en katabol fas, uttryckt som ökade kortisolnivåer i urin och plasma, i det akuta skedet bidrar till den negativa energi- och näringsbalans som snabbt kan försämra närings-tillståndet hos många strokepatienter.

Malnutrition hos strokepatienter är förenat med ökad infektionsfrekvens, trycksår, förlängda vårdtider och ökad dödlighet (57, 64). Hypoalbuminemi är, som vid många andra tillstånd, en särskilt stark prediktor för ogynnsamt sjukdomsförlopp (65).

Behandling (tabell 4)

Totalt redovisas sex studier, varav två RCT (57, 66–70). Studierna representerar olika typer av nutritionsbehandling som alla fokuserar på prevention av undernäring efter stroke. I en RCT (66) noterades ökat näringsintag och mindre uttalad försämring av nutritionsstatus efter peroralt kosttillskott. I en okontrollerad korttidsstudie (57) kunde man inte motverka att nutritionsstatus försämrades trots nasogastrisk näringstillförsel. Perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG) jämfördes i en RCT med nasogastrisk sond (NG) (67). Alla patienter, som haft en allvarlig stroke med kvarstående

Tabell 4. Studier över nutritionsbehandling av patienter med stroke.

Författare	År	Studie-design	Patienter		Nutritionsbehandling				Effekter	
			Antal	Dysfagi	Typ	Energi	Protein	Tid	Antropometri/biokemi	Funktion/mortalitet
Gariballa <i>et al.</i> , (66)	1998	RCT	40	Nej	Oralt Kosttillägg	+600 kcal	+20 g	4 v	Ökat energi- (75%) och proteinintag (50%). S-albumin sjönk mer i kontrollgruppen	
Norton <i>et al.</i> , (67)	1996	RCT	30	Ja	PEG eller NG (satt 14 dagar efter insjuknandet)	100 ml sond-näring/tim		6 v	Vikt och s-albumin steg i PEG-gruppen. Båda variablerna sjönk i NG-gruppen	Lägre mortalitet, kortare vårdtid, färre komplikationer i PEG-gruppen.
Davalos <i>et al.</i> , (57)	1996	Okontr.	91	Både/ och	Vanlig mat (oralt) eller enteral näring via NG om dysfagi	2000 kcal (oralt) alt. 30 kcal/kg (NG)	16 g (oralt) 14 g (NG)	1 v	Andelen med lågt TSF, AMC eller s-albumin ökade från 17% till 32% trots nutritionsinsats	
Wanklyn <i>et al.</i> , (68)	1995	Retrosk. Obs	37	Ja?	PEG satt 26 dagar (median) efter insjuknandet					25 av de 37 patienterna dog inom 3 månader
Nyswonger <i>et al.</i> , (69)	1992	Retrosk. Obs	20/32		Enteral näring (NG) insatt före resp. efter 72 tim från insjuknandet					20 dagars vårdtid hos de med tidig beh., 29 dagar för de med senare beh.
Elmståhl <i>et al.</i> , (70)	1999	Okontr.	38	Ja	Munmuskelträning, rek. om sväljningsteknik och kroppsläge					60% förbättrade sin sväljningsfunktion, hos dessa förbättrades nutritionsstatus

PEG=perkutan endoskopisk gastrostomi, NG=nasogastrisk sond, RCT=randomized, controlled trial. TSF=triceps skinfold (hudveck), AMC=arm muscle circumference (armmuskelomkrets).

dysfagi, fick 100 ml standardsondlösning/timme. Dödligheten var lägre i PEG-gruppen (12,5 procent) jämfört med 57 procent i NG-gruppen. Dessutom var vårdtiden kortare och antalet komplikationer (aspirationspneumonier) färre och nutritionsstatus bättre i PEG-gruppen. En retrospektiv studie över långtidsutfallet hos strokepatienter som fått PEG visade att 25/37 konsekutiva patienter hade avlidit inom tre månader (68). Hur mycket av den dåliga prognosen hos dessa patienter som berodde på ett otillräckligt näringsintag före gastrostomi kunde inte bedömas. En svensk okontrollerad studie har visat att sväljträning och anpassning av kosten förbättrade sväljningsfunktionen hos en majoritet av dysfagiska strokepatienter som också förbättrade sitt nutritionsstatus (70). The Cochrane Library konkluderade i en metaanalys, avseende intervention mot dysfagi vid akut stroke (71), att alltför få studier har utförts. PEG kan möjligen förbättra utfallet och nutritionstillståndet hos strokepatienter vid jämförelse med nasogastrisk näringstillförsel.

Slutsats

Nutritionsbehandling vid stroke är otillräckligt studerad. Vid dysfagi som bedöms bli permanent kan perkutan endoskopisk gastrostomi lagd cirka 14 dagar efter insjuknandet vara att föredra framför nasogastrisk sond.

Demens

Malnutrition förekommer hos 12–50 procent av institutionaliserade patienter med demenssjukdomar (72–74). Frekvensen har rapporterats vara högre vid demens av Alzheimerstyp (DAT) än vid vaskulär demens (VD) (75). Inom åtta år efter debuten av DAT har 50 procent av patienterna behov av att matas eller nutrieras artificiellt (76). Detta medför betydande etiska problem (77). Man har påvisat att det finns ett samband mellan viktförlust och hur länge patienten vistats på institution, speciellt vid DAT, trots att dessa patienter ofta befunnits ha ett gott kostintag (72–73). I en retrospektiv, longitudinell studie av 10 individer med DAT var den genomsnittliga viktförlusten cirka 5 kg/år efter institutionalisering (72). Däremot har man funnit att dementa personer som klarar sig i eget boende inte uppvisar någon viktförlust (73,78), vilket kan sammanhålla med att tiden avsatt för måltid ofta är längre i eget boende än på institution (79). En annan rapport har redovisat att en ofrivillig viktförlust om 3–4 kg/10 år kan föregå demensutveckling och författarna diskuterade om viktminskning är ett led i demenssjukdom (80).

Demens leder till minskat intag av energi, bl.a. på grund av nedsättning av aptit/hunger/törst, dyspraxi avseende ätfunktion, t.ex. tuggning och sväljning, ändrad lukt- och smakupplevelse, matvägran och att den dementa individen glömmer att äta. Alzheimer-patienter kan även ha ökade förluster av energi genom hyperaktivitet och det finns uppgifter att energisättningen kan öka med upp till 1 600 kcal/dygn hos vissa patienter (81). Vid studier av DAT-patienter med indirekt kalorimetri har man rapporterat både oförändrad (82) och ökad (83) basalmetabolism jämfört med kontroller. En energibalansstudie med dubbelmärkt vatten kunde inte påvisa tecken till hypermetabolism vid DAT (84). Man har beskrivit ett s.k. ”sundown syndrome” där DAT-patienter försämras kognitivt på kvällen på grund av trötthet orsakad av hyperaktivitet under dagen (85). Inflammatoriska processer i hjärnan har sannolikt betydelse vid uppkomsten av DAT (86–87). Patienter med DAT har tecken till pågående inflammation såväl lokalt i hjärnan som systemiskt, t.ex. ökade nivåer av TNF- α (88–90) och man kan spekulera över om detta kan bidra till viktreduktionen. Det finns även evidens att patienter med DAT har en generell förlust av homeostatiska reglermekanismer, t.ex. termoreglering och kardiovaskulära reflexer, vilket kan minska förmågan att konservera energi (91).

I en sexårig longitudinell studie var vikt-förlust korrelerad till svårighetsgrad och progress av DAT liksom med dödlighet, medan viktökning minskade risken för död (92).

Behandling

Vi har hittat en studie (RCT) som redovisar resultat av nutritionsbehandling till dementa patienter med undernäring på ett engelskt psykiatriskt sjukhus (74). Av knappt 300 patienter var 80 (27 procent) underviktiga. 46 av dessa ingick i en randomiserad behandlingsstudie med flytande kosttillsättning motsvarande 600 kcal/d under 12 veckor. Interventionsgruppen ökade i genomsnitt 3,5 kg i vikt. Kontrollgruppen var viktstabil. Någon bedömning av funktion eller dödlighet gjordes inte. En retrospektiv studie över sjukhemsboende individer med svår kognitiv störning kunde inte finna några överlevnadseffekter hos dem som fick sondnäring jämfört med dem som inte fick (93). Särskilt vid långt framskriden demenssjukdom är det viktigt att ta etiska hänsyn vid ställningstagande till artificiell nutrition.

Slutsats

Nutritionsbehandling av undernäringstillstånd vid demens är otillräckligt studerad.

Rehabilitering efter höftledsfraktur

Cirka 50 procent av alla äldre som drabbas av höftfraktur är undernärda (94–97). Otillräckligt näringsintag kan bidra till den osteoporos som ofta är en förutsättning för frakturer hos äldre. Dessutom är undernäring förenad med muskelsvaghet med ökad risk för fall (98) och minskad mängd stötdämpande underhudsfett (99). Epidemiologiska, prospektiva långtidsstudier har visat att bibehållen vikt efter menopaus är en betydelsefull frakturforebyggande faktor (100).

Kombination av falltrauma, fraktur och kirurgiskt ingrepp leder till en ofta kraftig inflammatorisk aktivitet som bidrar till en katabol situation i den pre- och postoperativa fasen. De metabola och nutritionella konsekvenserna under den fasen berörs i Del II, Kapitel 8.

I en studie där den prognostiska betydelsen av undernäring hos patienter med höftfraktur värderades noterades att ”risk för undernäring” var förenat med längre tid på sjukhus och lägre grad av rehabilitering (95).

Behandling (tabell 5)

Totalt redovisas sju RCT (101–107) angående nutritionsbehandling under den postoperativa rehabiliteringsfasen hos patienter med höftfraktur. Alla studier har varit kontrollerade och randomiserade, men randomiseringsförfarandet är inte alltid klart beskrivet. Två av kosttillsäggsstudierna har varit placebokontrollerade. I 4/6 kosttillsäggsstudier redovisar man kortare tid på sjukhus hos de supplementerade. 2/6 studier från samma forskargrupp redovisar färre postoperativa komplikationer, t.ex. infektioner. 1/6 studie redovisar signifikant lägre dödlighet, men den studien är mycket liten och ett dödsfall i behandlingsgruppen hade sannolikt raderat signifikansen. I en av studierna noterades att fyra veckors behandling med anabola steroider (nandrolon) inte hade någon positiv effekt. Slutsatsen av en metaanalys, utförd av Cochrane-gruppen (108) omfattande totalt 943 patienter > 65 år, var att det förelåg evidens för positiva effekter av oral protein- och energisupplementering. Generellt bedömdes dock studiekvaliteten som låg och ytterligare studier efterlystes.

Slutsats

Nutritionsbehandling efter höftfraktur hos äldre kan ha positiva effekter. Tillgängliga studier indikerar att oral eller enteral behandling med balanserade eller proteinrika kosttillsägg inkluderande proteintillförsel $\geq 20\text{g/dag}$ under minst 3–4 veckor i det postoperativa skedet kan förkorta vårdtiden på sjukhus.

Tabell 5. Studier över nutritionsbehandling av patienter med höftfraktur.

Författare	År	Studie-design	Patienter		Nutritionsbehandling				Effekter	
			Antal	PEM	Typ	Energi/d	Protein/d	Tid	Antropometri/biokemi	Funktion/mortalitet
Schurch <i>et al.</i> , (101)	1998	RCT, placebo	82	Nej	Oralt kosttillsägg	–	+20 g	6 mån	Bentäthet och IGF-1 ökade	Kortare tid på sjukhus under 1 år; 33 vs. 54 dagar
Sullivan <i>et al.</i> , (102)	1998	RCT	18	Nej	NG sondnäring, natt	+1400 ml		~15 d		6 månaders mortalitet lägre, 0 mot 50%
Tkatch <i>et al.</i> , (103)	1992	RCT, placebo	62	Nej	Oralt kosttillsägg	–	+20 g	38 d		Lägre mortalitet, färre komplikationer, kortare vårdtid under 7 mån; 70 vs. 102 d.
Delmi <i>et al.</i> , (104)	1990	RCT	59	Nej	Oralt kosttillsägg	+250	+20 g	1 mån		Färre komplikationer, kortare vårdtid; 24 vs. 40 d, lägre mortalitet?
Williams <i>et al.</i> , (105)	1989	RCT?	28	Ja	Oralt kosttillsägg	+~400 kcal	+14 g	~3 v	TSC och AMC oför. I behandl.gruppen, sjönk hos kontroller	
Bastow <i>et al.</i> , (106)	1983	RCT	122	Ja	NG sondnäring, natt	+1000 kcal	+28 g	~4 v	AMC steg	Snabbare rehab; 10 mot 12 d resp. 16 mot 23 d hos "tunna" resp. "mycket tunna"
Sloan <i>et al.</i> , (107)	1992	RCT, placebo	29	Nej	Nandrolon 2 mg/kg i.m./v	–	–	4 v	Inga för- eller nackdelar	

IGF-1=Insulin-like growth factor-1, TSF=triceps skinfold, AMC=arm muscle circumference, RCT=randomized, controlled trial, PEM=undernäring, (protein-energi malnutrition), NG=nasogastrisk.

Kronisk njurinsufficiens

Undernäring vid kronisk njursjukdom blir ofta kliniskt iakttagbar vid GFR <10 ml/min och förekommer vid både konservativ och aktiv uremibehandling. Prevalensen uppgår till 40–76 procent (109–111) och är särskilt vanlig hos äldre patienter. Det har hävdats att undernäring är särskilt vanlig vid kronisk njurinsufficiens sekundär till diabetes mellitus (112). Av 224 ambulatoriska peritonealdialys (PD)-patienter (medelålder 53 år), och PD sedan i genomsnitt 32 månader, bedömdes 41 procent vara undernärda, varav 8 procent kraftigt undernärda, enligt SGA-instrumentet (110).

Undernäring vid uremi är multifaktoriell och beror på en kombination av nutritionella, metabola, hormonella och inflammatoriska faktorer. Ofta förekommer en progressiv anorexi parallellt med progressen av njurinsufficiensen med spontan reduktion av proteinintaget, dvs. oberoende av ev. kostrådgivning (113). Vid GFR <10 ml/min är proteinintaget ofta spontant reducerat till < 0,6 g/kg/dag (112). Genom noggrann kostrådgivning med fokusering på ökat energiintag har man kunnat ordinera proteinreducerad kost utan utveckling av undernäring (114), men för många patienter är risken för undernäring stor.

Aktiviteten av proinflammatoriska cytokiner med anorektiska och muskeltatabola effekter är förhöjd vid njurinsufficiens och associerad till utvecklingen av undernäring (115). Metabolisk acidosis kan bidra till muskelproteolys (116) och reducerad albuminsyntes (117). Det är dock ännu oklart om man kan motverka utveckling av undernäring genom att behandla metabolisk acidosis (112). Exempel på andra faktorer som kan bidra till störd näringsbalans vid kronisk njurinsufficiens är insulinresistens, ökad glukagonkoncentration, sekundär hyperparatyroidism och sänkta nivåer av thyroideahormoner. Till detta ska läggas ev. andra co-morbida förhållanden, t.ex. diabetes mellitus, depression, läkemedelsbiverkningar och fysisk inaktivitet. Energiomsättningen vid kronisk njurinsufficiens, med eller utan hemodialys eller CAPD, har i flera studier rapporterats vara densamma som för friska kontroller (118–120). Det finns dock även studier som talar för ökad energiomsättning vid njurinsufficiens (121).

Variabler som indikerar undernäring är starka riskfaktorer för såväl sjuklighet som dödlighet i samband med kronisk dialys (122, 123). Det finns även evidens att etablerad undernäring i sig själv kan påverka njurfunktionen negativt (124).

Behandling (tabell 6)

Totalt redovisas 11 studier, varav tre RCT (125–135). Studierna omfattar små patientmaterial om 7–50 patienter med en behandlingstid från sju dagar till 12 månader. I några studier har man kombinerat behandling med kost/näringsstillägg med tillväxthormon, vilket har rapporterats förbättra

kvävebalans och reducera serumurea-nivåerna, dock utan att påverka muskelfunktion (133). Man diskuterade huruvida fyra veckor var för kort behandlingstid. I 9/10 studier (2 RCT) redovisas en positiv effekt på olika antropometriska och biokemiska mått. Endast i de två studier där tillväxthormon gavs har man undersökt funktionsmått.

Vid kronisk njurinsufficiens, med eller utan hemodialys eller CAPD, krävs en energitillförsel om 35–38 kcal/kg för att kvävebalansen ska bli positiv (122). Det finns inga studier av energi- eller proteinbehov hos äldre dialyspatienter (122).

För patienter som inte tolererar oral eller enteral nutrition finns det alternativa tillförselvägar i samband med dialys. Med intradialytisk parenteral nutrition (IDPN), dvs. intravenös supplementering med glukos, aminosyror och/eller fett givet i samband med dialysbehandlingen, (136) kan man ge hög protein:energi-kvot för att kompensera bristande proteinintag. Det finns dock ingen publicerad RCT angående effekten av IDPN på undernäring vid kronisk njurinsufficiens. De få studier som finns har visat en liten positiv effekt på biokemiska nutritionsmarkörer (126,135) och förbättrad immunfunktion (132). I en kontrollerad, icke-randomiserad, studie fann man att IDPN medförde förbättrad överlevnad, men endast vid kraftigt nedsatt njurfunktion (126). I en motsvarande retrospektiv studie fann man att IDPN förbättrar överlevnaden vid kronisk njurinsufficiens med undernäring (127).

Ett annat sätt att ge nutrition i samband med dialys är s.k. intraperitoneal nutrition (IPN) där man ger aminosyrebaserade lösningar. Vi har inte hittat någon kontrollerad behandlingsstudie med IPN.

Slutsats

Nutritionsbehandling av undernäringstillstånd vid njurinsufficiens är otillräckligt studerad. Tillgängliga studier antyder att positiva effekter kan erhållas på antropometriska och biokemiska variabler.

Tabell 6. Behandlingsstudier av undernäringstillstånd vid kronisk njurinsufficiens.

Författare	År	Studie	Patienter				Nutritionsbehandling				Effekter		
			Antal	Ålder (år)	Dialys	Undernäring	Typ	Energi (kcal/d)	Protein (g/d)	Tid	Antropometri Biokemi	Funktion	Mortalitet
Tietze <i>et al.</i> , (125)	1991	RCT	19	55	HD	Ja	N-tillägg (fiskprot)	32 kcal/kg/d	+ 8	3 mån	Antropom ↑, Vikt ↑, muskel ↑, a.s.-profil ↑	Ej us.	Ej us.
Chertow <i>et al.</i> , (126)	1994	Kontroll (ej rand)			HD		IDPN			12 mån	S-alb ↑	Ej us.	↓ om s-alb <35, S-krea <700 ↑ om s-alb >35
Capelli <i>et al.</i> , (127)	1994	Kontroll (ej rand, retrospektiv)	50	60	HD	Ja	IDPN	+670–725 kcal/dialys	75–100g/dialys	9 mån	Vikt ↑, Fettmassa ↑	Ej us.	↓
Hecking <i>et al.</i> , (128)	1978	Kontroll (ej rand)	13	41	HD	Ja (?)	EAA	+ 60	+ 15,7	3 mån	Ingen effekt	Ej us.	Ej us.
Milano <i>et al.</i> , (129)	1998	Okontr	22	43	HD	Ja	N-tillägg	+ 380	0	6 mån	Antropom ↑, fettmassa ↑	Ej us.	Ej us.
Elias <i>et al.</i> , (130)	1989	Okontr	8	49–78	PD	Ej angivet	N-tillägg	+ 80	+ 15	4 mån	N-balans ↑	Ej us.	Ej us.
Acchiardo <i>et al.</i> , (131)	1982	Okontr	15		HD	Ja	Ess. a.s.+ energi	35 kcal/kg/d	1		S-tot-prot ↑, S-albumin ↑, S-transferin ↑, TLC ↑, Bentäthet ↑		
Johannson <i>et al.</i> , (132)	1999	RCT	17	73	HD	Nej	GH			6 mån	Fettfri massa ↑, S-IGF-1 ↑, S-albumin ↑	Rörlighet ↑, HK ↑	
Iglesias <i>et al.</i> , (133)	1998	RCT	8	64	HD/PD	Ja	GH	Kost	Kost	4 v	Vikt ↑, S-IGF ↑, S-transferin ↑, S-urea ↑	Ingen effekt	Ej us.
Ikizler <i>et al.</i> , (134)	1994	Okontr	10	46	PD	Nej	GH	–	stabil	7 d	S-IGF ↑, S-albumin ↓	Ej us.	Ej us.
Schulman <i>et al.</i> , (135)	1993	Okontr	7	48	HD	Ja	IDPN + GH	+18 kcal/kg/dialys	+0,69 g/kg/dialys	6 v	N-balans ↑, S-albumin ↑, S-transferin ↑	Ej us.	Ej us.

HD=hemodialys, PD=peritonealdialys, IDPN=intradialytisk parenteral nutrition, EAA=essentiella aminosyror, TLC=total lymphocyte count, IGF-1=insulin like growth factor-1, GH=growth hormone, HK=handkraft.

Reumatoid artrit

Undernäringsprevalensen vid reumatoid artrit (RA) har rapporterats uppgå till 26–71 procent (138, 139). Det har framhållits att RA-patienter sällan har nedsatt aptit och att de kan ha uttalat undernäringstillstånd utan att detta framgår vid klinisk undersökning (140). I en studie av unga personer med RA var det bara ett fåtal som bedömdes vara undernärda (141).

RA medför risk för undernärning av flera skäl. Patienter med RA förlorar muskelmassa även om de har ett högt proteinintag (142), vilket är förenligt med den katabolism som är kopplad till den pågående kroniskt inflammatoriska processen vid RA. Detta i sin tur ligger i linje med de fynd som visar att ökad systemisk TNF- α -aktivitet är relaterad till utveckling av undernärning vid RA (140, 142). Sjukdomsaktiviteten, dvs. uttalade radiologiska förändringar, extraartikulära manifestationer och låg funktionsklass, är en stark riskindikator för undernärning vid RA (138, 143). Ofta sker viktminskning under aktiva skov av sjukdomen (144). Nya behandlingsstrategier, direkt riktade mot TNF- α -aktivitet, håller på att introduceras vid RA (145, 146). Vilka effekter detta kan ha på den generella sjukdomsassocierade katabolismen vet vi ännu inte. Andra bidragande faktorer till undernärning kan vara adaptation till låg fysisk aktivitet och behandling med systemiska glukokortikoider. Sekundärt Sjögrens syndrom med muntorrhet är relativt vanligt vid RA. Dessutom kan upprepade perioder med fasta eller eliminationskost i syfte att reducera sjukdomsaktiviteten vid RA medföra risk för undernärning.

Slutsats

Nutritionsbehandling av undernäringstillstånd vid reumatoid artrit är inte studerad.

Behandling

Det finns inga publicerade studier av effekten av nutritionsbehandling vid undernäringstillstånd i samband med reumatoid artrit.

Multipla sjukdomar hos äldre patienter

Kombinationen av hög ålder, multipla kroniska sjukdomar och polyfarmaci innebär en ökad risk för undernärning (34, 35, 147–150). I en svensk studie över internmedicinska patienter var prevalensen av malnutrition dubbelt så hög hos dem som var >74 år jämfört med dem mellan 65 och 74 år (27 procent vs 13 procent [35]). I Socialstyrelsens pågående utvärdering av ÄDEL-reformen har nyligen rapporterats att undernärning, så som den defi-

nieras enligt MNA-instrumentet (se Del I, kapitel 2, ”Bedömning av näringstillstånd”), är mycket vanligt inom svensk äldreomsorg (151–153).

Inom geriatrik och äldreomsorg är det ofta svårt att knyta undernäringstillståndet till någon bestämd sjukdomsprocess. Åldrandets degenerativa förändringar medför en minskad reservkapacitet i flertalet organ. Äldre patienter har dessutom ofta samtidiga sjukdomar i flera olika organsystem. Det innebär att de olika patofysiologiska mekanismer som redovisas ovan för isolerade sjukdomar kan vara kombinerade på olika sätt, vilket ökar risken för utveckling av undernäringstillstånd hos äldre individer.

Att undernäring och undervikt (särskilt i kombination med pågående viktförlust) är starka riskfaktorer för ökad dödlighet hos äldre och kroniskt sjuka finns belagt i en rad studier (51, 154–163). En retrospektiv studie av undernärda äldre sjukhemspatienter visade att individer som ökade i vikt > fem procent på cirka ett år hade lägre dödlighet jämfört med de patienter som var viktstabla eller förlorade i vikt (164).

Behandling (tabell 7)

Totalt redovisas 23 behandlingsstudier, varav 13 RCT (165–187). I flertalet av dessa studier har flytande orala näringstillägg använts och studierna har pågått från två veckor upp till sex månader och omfattat 12 till 435 patienter. I 18 studier (10 RCT) noteras ökning av antropometriska och/eller biokemiska mått i interventionsgrupperna. I 10 studier (5 RCT) fann man funktionella förbättringar. En RCT har beskrivit att näringstillskott reducerade antalet falltrauma-incidenter (172). I en svensk studie var nutritionsbehandling till de icke-undernärda kontrollerna (men inte till de undernärda patienterna) associerad med såväl minskad dödlighet som med ökad funktion i allmänhet (175, 176).

Vi har funnit en studie som värderar effekten av nutritionsbehandling med parenteral (intravenös) nutrition till undernärda äldre patienter. 16 moderat undernärda patienter (68 år) randomiserades till total parenteral nutrition (TPN) eller kontroll och man fann att proteinsyntes stimulerades om energitillförseln från kolhydrater och fett uppgick till 200 procent av basalmetabolismen (188). Vi har inte hittat någon behandlingsstudie som belyser effekten av den inom den slutna äldresjukvården ofta använda behandlingen med adjuvant parenteral nutrition.

Slutsats

Några studier, dock inte alla, har visat att nutritionsbehandling av undernäringstillstånd vid multipla sjukdomar hos äldre patienter kan ge positiva effekter, i första hand på kroppssammansättningen, i en del fall även på muskelstyrka och immunfunktion.

Tabell 7. Behandlingsstudier av undernäring vid multipla sjukdomar hos äldre.

Författare	År	Studie	Patienter			Nutritionsbehandling				Effekter		
			Antal	Ålder (år)	Under-näring	Typ	Energi (kcal/d)	Protein (g/d)	Tid	Antropometri Biokemi	Funktion	Mortalitet
Fiatarone Singh <i>et al.</i> , (165)	2000	RCT	50	85	Nej	N-dryck	+ 360		10 v	Vikt ↑, fett ↑, FFM ↑	Ingen effekt	Ej us.
Laque <i>et al.</i> , (166)	2000	RCT	78	85	Ja/Nej	N-dryck	+ 400			Vikt ↑ hos undernärda	MNA ↑, ingen effekt på handkraft	Ej us.
Bourdel-Marchasson <i>et al.</i> , (167)	2000	RCT	672	83	Ja/Nej	N-dryck	+ 400		15 d	Ej us.	Risken för trycksår ↓	Ej us.
De Jong <i>et al.</i> , (168)	1999	RCT	145	78	Ja/Nej	Kost-berikning				Vitaminstatus ↑, f.ö. ingen effekt	Ej us.	Ej us.
McWhirter <i>et al.</i> , (169)	1996	RCT	86	72	Ja	N-dryck Enteral	+ 590 + 640	+ 22 + 24	10 d 12 d	Vikt ↑	Ej us.	Ej us.
Volkert <i>et al.</i> , (170)	1996	RCT	46	85	Ja	N-dryck	+ 250		6 mån	Ingen effekt	ADL ↑, oberoende ↑	Ej us.
Hogarth <i>et al.</i> , (171)	1996	RCT	87	83	Nej	Glukos och/eller multivit.	+ 540	0	30 d	Ingen effekt	Ej us.	Ej us.
Gray-Donald <i>et al.</i> , (172)	1995	RCT	50	78	Nej	N-dryck	+ 150	+ 5	12 v	Vikt ↑	Antal fall ↓	Ej us.
Fiatarone <i>et al.</i> , (173)	1994	RCT	100	87	Nej	N-dryck + träning	+ 360	+ 15	10 v	Vikt ↑	Ingen effekt	Ej us.
Hankey <i>et al.</i> , (174)	1993	RCT	14	81	Nej	N-tillägg + glukos-polymer	> 1000		8 v	TSF ↑ AMC ↑	Ej us.	Ej us.
Unosson <i>et al.</i> , (175) Larsson <i>et al.</i> , (176)	1992 1990	RCT	435	79	28 % av gruppen	N-dryck	+ 400	+ 16	26 v	Viktindex ↑ AMC ↑, dock end. för de välnärda, S-prealb ↑	Aktivitet ↑ fr.a. för de välnärda Hudtest ↑ både för undernärda och välnärda pat	↓, dock end. för den välnärda gruppen

Tabell 7. Forts.

Författare	År	Studie	Patienter			Nutritionsbehandling				Effekter		
			Antal	Ålder (år)	Under-närning	Typ	Energi (kcal/d)	Protein (g/d)	Tid	Antropometri Biokemi	Funktion	Mortalitet
McEvoy <i>et al.</i> , (177)	1982	RCT	51	–	Ja	N-tillägg (sackett)	+ 644	+ 36	4 v	Vikt ↑ TSF ↑	Ej us.	Ej us.
Banerjee <i>et al.</i> , (178)	1978	RCT	50	81	Nej	N-dryck	+ 265 (eg + 0)	+ 11	14 v	Hudveck ↑ Hudstatus ↑	Ej us.	Ej us.
Bos <i>et al.</i> , (179)	2000	Kontr, ej rand	23	80	Ja	N-dryck	+ 1,67 MJ	+ 30	10 d	Proteinsyntes ↑, fettfri massa ↑	Ej us.	Ej us.
Ödlund-Olin <i>et al.</i> , (180)	1996	Kontr, ej rand	36	82	Nej	Energiberikad kost	+ 450	+ 17	6 v	Vikt ↑	Fysisk aktivitet ↑	Ej us.
Cederholm <i>et al.</i> , (181)	1995	Kontr, ej rand	23	74	Ja	N-dryck (Fortimel)	+ 400	+ 40	12 v	Vikt ↑, AMC ↑ TSF ↑	Muskstyrka ↑ (hand), Hudtest ↑	Ej us.
Hébuterne <i>et al.</i> , (182)	1995	Okontr	46	77	Ja	Enteral (V-sond)	+ 1300	+ 68	2–6 v	Vikt ↑, TSF ↑, AMC ↑, S-prealb ↑	Ej us.	Ej us.
Gray-Donald <i>et al.</i> , (183)	1994	Okontr	14	–	Nej	N-dryck	+ 390		12 v	Vikt ↑	Muskstyrka ↑ (hand) Välbef. ↑	Ej us.
Elmståhl <i>et al.</i> , (184)	1987	Okontr	28	85	Nej	N-dryck (3 olika)	+ 500 (eg. + 250–400)	+ 1–4	8 v	Vikt ↑	Ej us.	Ej us.
Lipschitz <i>et al.</i> , (185)	1985	Okontr	12	75	Ja	N-dryck	+ 815	+ 30	16 v	Vikt ↑, S-albumin ↑ S-TIBC ↑	Ej us.	Ej us.
Katakity <i>et al.</i> , (186)	1983	Okontr	12	77	Nej	N-dryck	+ 204	+ 9	12 v	Ej us.	Muskstyrka ↑ (hand)	Ej us.
Lipschitz & Mitchell (187)	1982	Okontr	9	75	Ja	N-dryck/ Enteral (V-sond)	1800–2500		21 d	Vikt ↑ S-albumin ↑, S-TIBC ↑	Rörtlighet ↑	Ej us.

Diskussion

Basal vs "medicinsk" nutrition

Behandlingsrekommendationer ska så långt som möjligt baseras på resultat från randomiserade och kontrollerade studier (RCT). I vissa avseenden utgör nutritionsbehandling ett undantag från denna vetenskapliga truism. Näringstillförsel är en obestridlig förutsättning för livets fortbestånd hos såväl friska och sjuka individer och för att bekräfta detta behövs inga randomiserade studier. Däremot uppstår problem angående hur nutritionsbehandling bör drivas och värderas vid hotande eller etablerad sjukdomsassocierad undernäring, då nutritionsbehandling utöver den basala livsuppehållande funktionen även får betydelse som "medicinsk nutritionsbehandling".

Sjukdomsassocierad malnutrition orsakas av att sjukdomar i sig kan aktivera biokemiska (189–190) och fysiologiska mekanismer som påverkar individens aptit, kroppens vävnadssammansättning och de metabola systemens förmåga att omsätta energi och näringsämnen. Dessa patofysiologiska förändringar kan vara av adaptativ och homeostatisk karaktär.

Som framgår av denna litteratursammanställning är kunskapsunderlaget inom flertalet redovisade diagnosgrupper otillräckligt för att ge ett fast vetenskapligt underlag för rekommendationer och riktlinjer angående uppläggning av nutritionsbehandling.

Metodproblem

Det är viktigt att framhålla att de metodologiska problemen, såväl vad gäller att genomföra randomiserade, kontrollerade behandlingsstudier, som att tolka och jämföra resultaten mellan olika studier, är avsevärda. Definitionen av undernäring varierar mellan studierna, vilket är en följd av att det inte finns någon allmänt accepterad definition på tillståndet (se Del I, Kapitel 2, "Bedömning av näringstillstånd"). Tolkning av resultaten försvåras också av heterogen nutritionsbehandling, oklar följsamhet till behandlingen, förekomst av flera andra samtidiga interagerande behandlingsåtgärder, små och ofta heterogena patientmaterial, kort behandlingstid samt brist på kliniskt relevanta utfallsvariabler. Dessutom bör poängteras att undernäring som regel är förenad med kroniska sjukdomar och katabola processer vars naturalförlopp är svåra att kontrollera. Positiva effekter kan vara svåra att detektera i den komplexa situation som råder i samband med nutritionsbehandling.

Dessutom redovisas som regel resultaten av interventionen endast på gruppnivå. Eftersom det ofta föreligger stora intra- och interindividuella variationer i energiintaget finns det därmed risk att eventuella positiva effekter av nutritionsbehandlingen i vissa subgrupper inte noteras.

Struktur-funktion

En viktig aspekt att diskutera är betydelsen av behandlingsinducerade ökning av antropometriska eller biokemiska variabler. Sjunkande vikt och hypoalbuminemi är bägge starkt korrelerade till ökad dödlighet hos sjuka individer. Eftersom kausalitetssambanden ofta är oklara är det inte givet att nutritionsbehandlingsinducerad ökning av antropometriska, t.ex. kroppsvikt, och biokemiska, t.ex. serumalbumin, variabler förbättrar patienternas funktionsförmåga, livskvalitet eller prognos.

Flera studier har visat att balanserad nutritionsbehandling påverkar kroppssammansättningen i en given tidssekvens. Först ökar totalkroppsvatten, därefter fett och slutligen lean body mass, dvs. muskel- och proteinmassa (191, 192). En viktig målsättningen med nutritionsbehandling är att återställa kroppscellmassa (lean body mass). Många av de redovisade studierna har dock visat att nutritionsbehandling främst leder till en ökad fettinlagring. Huruvida ett sådant tecken utgör en indirekt markör av samtidigt pågående muskelanabola processer eller är ett fynd av mindre klinisk relevans är oklart. Å andra sidan behöver inte förbättring av klinisk funktion vara relaterad till ökad kroppsvikt, eftersom nutritionsbehandling kan påverka ett organs funktion snabbare än dess storlek och massa (193). Det kan inte uteslutas att även en optimalt driven näringstillförsel med de medel vi förfogar över idag, endast har en begränsad potential att förbättra hälsotillståndet hos patienter med undernäringstillstånd, särskilt om undernäringen är kopplad till katabolism och ökad energiomsättning snarare än till nedsatt energi- och näringsintag. Fysisk träning och farmakologiska åtgärder av såväl anabol som anti-katabol art kan komma att bli kompletterande behandlingsmetoder, bl.a. för att åstadkomma muskeltillväxt. Studier på detta område pågår.

En potentiell svaghet i de flesta behandlingsstudier är att det totala energiintaget sällan kan anges. Nutritionsbehandlingen motsvarar ofta ett energitillskott om 200–500 kcal/dag vilket inte automatiskt betyder att det totala intaget ökar i motsvarande mängd. Behandling med näringstillägg kan hämma aptiten och medföra att patienterna äter mindre av den normala kosten (22, 27, 173, 184). Äldre patienters förmåga att följa ordinationer om näringstillägg varierar (171, 174). Flytande näringstillägg i högre doser har rapporterats ge biverkningar i form av uppspändhet och gaser (22). Å andra sidan rapporterar många studier att supplementering eller berikning kan öka det totala energiintaget (66, 166, 169, 170, 180, 194).

Fettkvalitet

Ytterligare en oklar faktor är i vad mån kvaliteten på det tillförda fettet har några hälsomässiga effekter utöver att vara en tät energikälla. Energiberikning av måltider görs idag vanligtvis med tillsats av mejeriprodukter, dvs. mättade fettsyror. Huruvida detta är förenat med negativa effekter, t.ex. ökad trombogenaktivitet, behöver utredas.

Forskning – reguljär sjukvård

Behandlingsstudier genomförs som regel av specialiserade forskargrupper under standardiserade studiebetin-gelser. Resultaten kan därför inte o-reser-verat överföras på behandling inom reguljär sjukvård. Som exempel kan nämnas en sex månaders undersökning av den rutinmässiga handläggningen och evalueringen av artificiell nutrition på ett undervisningssjukhus i Skottland. Man fann att nutritionsordinationerna varken var adekvata eller levererades till patienterna enligt ordination och konkluderade att nutritionstillförseln blev inadekvat (148). I en retrospektiv studie från sjukhem beskrevs användningen av kosttillägg som en ospecifik intervention mot viktförlust utan hänsyn till diagnostik av underliggande orsaker och utan registrering av hur mycket av tillägget som konsumerades och vad det ledde till (195). Sådana erfarenheter talar för att vårdpersonalens medvetenhet och kunskap om nutritionens betydelse behöver bli större, dvs. utbildning och nutritionsrutiner behöver förbättras.

Konklusion

Sammantaget redovisar vi 65 nutritionsbehandlingsstudier (32 RCT) med i första hand orala flytande näringstillägg. I fem av dessa 65 studier (8 procent) har man noterat mortalitetsvinster, i 23 funktionsförbättring (35 procent) och i 42 antropometrisk/biokemisk förbättring (65 procent). I sex studier har man inte funnit någon förbättring jämfört med kontroller-na (9 procent). Ingen studie redovisar allvarliga biverkningar. Även om det föreligger många osäkra faktorer i de redovisade studierna talar tillgängliga behandlingsdata för att näringstillägg, t.ex. i form av flytande balanserade eller proteinrika näringsdrycker, givet till patienter med manifesterad eller risk för undernäring vid vissa kroniska sjukdomar, kan ge positiva effekter. Motsvarande slutsats dras i en nyligen publicerad metaanalys över 32 studier med 2 286 randomiserade patienter som fick oralt eller enteralt kosttillägg (196). Man fann inga tecken till att behandlingsförde-larna var begränsade till speciella diagnoskategorier. Positiva behandlingsresultat har framför allt rapporterats hos undernärda patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom (förbättrad andningsfunktion), hos äldre kvinnor efter fraktur i höftleden (påskyndad rehabilitering och därmed förkortad vårdtid) och hos äldre icke-undernärda multisjuka individer (ökad funktionsförmåga). Litteraturen är dock inte konklusiv och för vissa sjukdomstillstånd saknas behandlingsstudier. Likartade slutsatser har dragits i två helt nyligen publicerade reveiwartiklar (197, 198).

I enlighet med författarna till ovan nämnda metaanalyser och review-artiklar kan vi också konkludera att det finns ett stort behov av randomiserade och (helst placebo-) kontrollerade långtidsstudier av effekten av definierade nutritionsbehandlingsprogram vid såväl specifika sjukdomstillstånd som vid multipla sjukdomar hos äldre patienter. Utöver bestäm-

ning av biokemiska och antropometriska utfallsvariabler bör fokus riktas mot bestämning av kliniskt relevanta funktionsmått som sjuklighet, funktionsförmåga, hälsorelaterad livskvalitet, vårdtider och dödlighet. Dessutom behöver vi såväl experimentella studier som randomiserade behandlingsstudier för att utveckla nya behandlingsmetoder för att bromsa katabola processer och stimulera anabola processer och aptit. Det är också angeläget att inrikta forskningen på att utveckla nutritionsbehandlingsprogram som är integrerade med annan klinisk behandling samt att studera effekten av långsiktig nutritionsbehandling bedriven i patienternas boendemiljö.

Referenser

1. Wilson DO, Rogers RM, Hoffman RM. Nutrition and chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 1347–65.
2. Pape GS, Friedman M, Underwood LE, Clemmons DR. The effect of growth hormone on weight gain and pulmonary function in patients with chronic obstructive lung disease. *Chest* 1991; 99: 1495–500.
3. Schols AMWJ, Soeters PB, Dingemans AMC et al. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1151–6.
4. Hunter AMB, Carey MA, Larsh HW. The nutritional status of patients with chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 376–81.
5. Ryan CF, Road JD, Buckley PA, Ross C, Whittaker JS. Energy balance in stable malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1993; 103: 1038–44.
6. Palange P, Forte S, Felli A, Galassetti P, Serra P, Carlone S. Nutritional state and exercise tolerance in patients with COPD. *Chest* 1995; 107: 1206–12.
7. Baarends EM, Schols AMWJ, Pannemans DLE, Westerterp KR, Wouters EFM. Total free living energy expenditure in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 549–54.
8. Green JH, Muers MF. Comparisons between basal metabolic rate and diet-induced thermogenesis in different types of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci* 1992; 83: 109–16.
9. Di Francia M, Barbier D, Mege JL, Orehek J. Tumor necrosis factor-alpha levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1453–5.
10. Schols A. TNF-alpha and hypermetabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nutr* 1999; 18: 255–7.
11. Nguyen LT, Bedu M, Caillaud D, Beaufriere B, Beaujon G, Vasson M-P, Coudert J, Ritz J. Increased resting energy expenditure is related to plasma

- TNF-alpha concentration in stable COPD patients. *Clin Nutr* 1999; 18: 269–274.
12. Engelen MPKJ, Schols AMWJ, Baken WC, Wesseling GJ, Wouters EFM. Nutrition depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patients with COPD. *Eur Respir J* 1994; 7: 1793–7.
 13. 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: 1791–8.
 14. Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1435–8.
 15. Vandenberghe E, Van de Woestijne KP, Gyselen A. Weight changes in the terminal stages of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1967; 95: 556–66.
 16. Ganzoni A, Heilig P, Schonenberger K, Hugli O, Fitting JW, Brandii O. High-caloric nutrition in chronic obstructive lung disease. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1994; 83: 13–6.
 17. Rogers RM, Donahoe M, Costantino J. Physiologic effects of oral supplemental feeding in malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, control study. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1511–7.
 18. Fuenzalida CE, Petty TL, Jones ML, Jarrett S, Harbeck RJ, Terry RW, Hambidge KM. The immune response to short-term nutritional intervention in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 49–56.
 19. Whittaker JS, Ryan CF, Buckley PA, Road JD. The effects of refeeding on peripheral and respiratory muscle function in malnourished chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 283–8.
 20. Otte KE, Ahlburg P, D'Amore F, Stellfeld M. Nutritional repletion in malnourished patients with emphysema. *J Parenteral Enteral Nutr* 1989; 13: 152–6.
 21. Efthimiou J, Fleming J, Gomes C, Spiro SG. The effect of supplementary oral nutrition in poorly nourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1075–82.
 22. Lewis MI, Belman MJ, Dorr-Uyemura L. Nutritional supplementation in ambulatory patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1062–8.
 23. Ferreira IM, Verreschi IT, Nery LE, Goldstein RS, Zamel N, Brooks D, Jardim JR. The influence of 6 months of oral anabolic steroids on body mass and respiratory muscles in undernourished COPD patients. *Chest* 1998; 114: 19–28.
 24. Burdet L, de Muralat B, Schutz Y, Pichard C, Fitting J-W. Administration of growth hormone to underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, randomized, controlled study. *Am J Crit Care Med* 1997; 156: 1800–6.
 25. Schols AM, Soeters PB, Mostert R, Pluymers RJ, Wouters EFM. 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.
26. Saudny-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: 794–9.
 27. Knowles JB, Fairbairn MS, Wiggs BJ, Chan-Yan C, Pardy RL. Dietary supplementation and respiratory muscle performance in patients with COPD. *Chest* 1988; 93: 977–83.
 28. Sridhar MK, Galloway A, Lean MEJ, Banham SW. An out-patient nutritional supplementation programme in COPD patients. *Eur Respir J* 1994; 7: 720–4.
 29. Pittman JG, Cohen P. The pathogenesis of cardiac cachexia. *N Engl J Med* 1964; 271: 403–9.
 30. Pittman JG, Cohen P. The pathogenesis of cardiac cachexia (concluded). *N Engl J Med* 1964; 271: 453–60.
 31. Blackburn GL, Gibbons GW, Bothe A, Benotti PN, Harken DE, McEnany TM. Nutritional support in cardiac cachexia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 73: 489–96.
 32. Heymsfield SB, Smith J, Redd S, Whitworth Jr HB. Nutritional support in cardiac failure. *Surg Clin North Am* 1981; 61: 635–52.
 33. Carr JG, Stevenson LW, Walden JA, Heber D. Prevalence and hemodynamic correlates of malnutrition in severe congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1989; 63: 709–13.
 34. Cederholm T, Hellström K. Nutritional status in recently hospitalized and free-living elderly subjects. *Gerontology*. 1992; 38: 105–10.
 35. Cederholm T, Jägrén C, Hellström K. Nutritional status and performance capacity in internal medical patients. *Clin Nutr* 1993; 12: 8–14.
 36. Broqvist M, Arnqvist H, Dahlström U, Larsson J, Nylander E, Permert J. Nutritional assessment and muscle energy metabolism in severe chronic congestive heart failure – effects of long-term dietary supplementation. *Eur Heart J* 1994; 15: 1641–50.
 37. Anker S, Coats A. Cardiac Cachexia. A syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation. *Chest* 1999; 115: 836–847.
 38. Berkowitz D, Croll MN, Likoff W. Malabsorption as a complication of congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1963; 11: 43–7.
 39. Webb JG, Kiess MC, Chan-Yan CC. Malnutrition and the heart. *Can Med Ass J* 1986; 135: 753–8.
 40. Riley M, Elborn JS, McKane WR, Bell N, Stanford CF, Nicholls DP. Resting energy expenditure in chronic cardiac failure. *Clin Sci* 1991; 80: 633–9.
 41. Freeman LM, Roubenoff R. The nutrition implications of cardiac cachexia. *Nutr Rev* 1994; 52: 340–7.

42. 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.
43. McMurray J, Abdullah I, Dargie HJ, Shapiro D. Increased concentrations of tumour necrosis factor in "cachectic" patients with severe chronic heart failure. *Br Heart J* 1991; 66: 356–8.
44. Anker SD, Volterrani M, Egerer KR, Felton CV, Kox, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Tumour necrosis factor alpha as a predictor of impaired peak leg blood flow in patients with chronic heart failure. *Quart J Med* 1998; 91: 199–203.
45. Poehlman ET, Scheffers J, Gottlieb SS, Fisher ML, Vaitekevicius P. Increased resting metabolic rate in patients with congestive heart failure. *Ann Int Med* 1994; 121: 860–2.
46. Davis D, Baily R, Zelis R. Abnormalities in systemic norepinephrine kinetics in human congestive heart failure. *Am J Physiol* 1988; 254: E760–6.
47. Toth MJ, Gottlieb SS, Goran MI, Fisher ML, Poehlman ET. Daily energy expenditure in free-living heart failure patients. *Am J Physiol*. 1997;272: E469–75.
48. Heymsfield SB, Bethel RA, Ansley JD, Gibbs DM, Felner JM, Nutter DO. Cardiac abnormalities in cachectic patients before and during nutritional repletion. *Am Heart J* 1978; 95: 584–94.
49. Chhetri MK, Panja M, Pahari D. Systolic time intervals in adult malnutrition. *J Assoc Physicians India* 1982; 30: 875–846.
50. Pointdexter SM, Dear WE, Dudrick SJ. Nutrition in congestive heart failure. *Nutr Clin Pract* 1986; 1: 83–8.
51. Cederholm T, Jägrén C, Hellström K. Outcome of protein-energy malnutrition in elderly medical patients. *Am J Med* 1995; 98: 67–74.
52. Anker S, Ponikowski P, Varney S et al.. Wasting as independent risk factor of survival in chronic heart failure. *Lancet* 1997; 349: 1050–53.
53. Heymsfield SB, Casper K. Congestive heart failure: clinical management by use of continuous nasoenteric feeding. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 539–44.
54. Klein LW, Visocan BJ. The role of restriction of sodium intake in the treatment of heart failure in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1984; 32: 353–5.
55. Axelsson K, Asplund K, Norberg A, Alafuzoff I. Nutritional status in patients with acute stroke. *Acta Med Scand* 1988; 224: 217–24.
56. Unosson M, Ek AC, Bjurulf P, von Schenck H, Larsson J. Feeding dependence and nutritional status after acute stroke. *Stroke* 1994; 25: 366–71.
57. Davalos A, Ricart W, Gonzalez-Huix F, Soler S, Marrugat J, Molins A, Suner R, Genis D. Effect of malnutrition after acute stroke on clinical outcome. *Stroke* 1996; 27: 1028–32.
58. Axelsson K, Asplund K, Norberg A, Eriksson S. Eating problems and nutritional status during hospital stay of patients with severe stroke. *J Am Diet Assoc* 1989; 89: 1092–6.

59. Finestone HM, Greene-Finestone LS, Wilson ES, Teasell RW. Malnutrition in stroke patients on the rehabilitation service and at follow-up: prevalence and predictors. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76: 310–6.
60. Gordon C, Hewer RL, Wade D. Dysphagia in acute stroke. *Br Med J* 1987; 295: 411–4.
61. Gariballa SE, Sinclair AJ. Assessment and treatment of nutritional status in stroke patients. *Postgrad Med J* 1998; 74: 395–9.
62. Barer DH . The natural history and functional consequences of dysphagia after hemispheric stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 236–41.
63. Hayes JC. Current feeding policies for patients with stroke. *Br J Nurs* 1998; 7:580–8.
64. Gariballa SE, Parker SG, Taub N, Castleden M. Nutritional status of hospitalized acute stroke patients. *Br J Nutr* 1998; 79: 481–7.
65. Gariballa SE, Parker SG, Taub N, Castleden CM. Influence of nutritional status on clinical outcome after acute stroke. *Am J Clin Nutr* 1998;68:275–81.
66. Gariballa SE, Parker SG, Taub N, Castleden CM. A randomized controlled single-blind trial of nutritional supplementation after acute stroke. *J Parenteral Enteral Nutr* 1998; 22: 315–19.
67. Norton B, Homer-Ward M, Donnelly MT, Long RG, Holmes GK. A randomised prospective comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding after acute dysphagic stroke. *Br Med J* 1996; 312: 13–6.
68. Wanklyn P, Cox N, Belfield P. Outcome in patients who require a gastrostomy after stroke. *Age Ageing* 1995; 24: 510–4.
69. Nyswonger GD, Helmchen RH. Early enteral nutrition and length of stay in stroke patients. *J Neurosci Nurs* 1992; 24: 220–3.
70. Elmstahl S, Bulow M, Ekberg O, Petersson M, Tegner H. Treatment of dysphagia improves nutritional conditions in stroke patients. *Dysphagia* 1999; 14: 61–6.
71. Bath PMW, Bath FJ, Smithard DG. Interventions for dysphagia in acute stroke. *The Cochrane Library* 1999.
72. Sandman P-O, Adolfsson R, Nygren C, Hallmans G, Winblad B. Nutritional status and dietary intake in institutionalized patients with Alzheimers disease and multiinfarct dementia. *J Am Geriatr Soc* 1987; 35: 31–38.
73. Burns A, Marsh A, Bender DA. Dietary intake and clinical, anthropometric and biochemical indices of malnutrition in elderly demented patients and non-demented subjects. *Psychol Med* 1989; 19: 383–91.
74. Carver AD, Dobson AM. Effects of dietary supplementation of elderly demented hospital residents. *J Hum Nutr Diet* 1995; 8: 389–94.
75. Singh S, Mulley GP, Losowsky MS. Why are Alzheimer patients thin? *Age Ageing* 1988; 17: 21–8.
76. Gray GE. Nutrition and dementia. *J Am Diet Assoc* 1989; 89: 1795–1802.

77. Norberg A, Hirschfeld M, Davidson B, Davis A, Lauri S, Lin JY, Phillips L, Pittman E, Vander Laan R, Ziv L. Ethical reasoning concerning the feeding of severely demented patients: an international perspective. *Nurs Ethics* 1994; 1: 3–13.
78. Winograd CH, Jacobson DH, Butterfield GE, Cragen E, Edler LA, Taylor BS, Yesavage JA. Nutritional intake in patients with senile dementia of the Alzheimer type. *Alzheim Dis Assoc Disord* 1991; 5: 173–80.
79. Hu TW, Huang LF, Cartwright WS. Evaluation of the costs of caring for the senile demented elderly: a pilot study. *Gerontologist* 1986; 26: 158–63.
80. Barrett-Connor E, Edelman SL, Corey-Bloom J, Wiederholt WC. Weight loss precedes dementia in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 1147–52.
81. Rheume Y, Riley ME, Volcier L. Meeting nutritional needs of Alzheimer patients who pace constantly. *J Nutr Elderly* 1987; 7:43–52.
82. Donaldson KE, Carpenter WH, Toth MJ, Goran MI, Newhouse P, Poehlman ET. No evidence for a higher resting metabolic rate in noninstitutionalized Alzheimer's disease patients. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 1232–4.
83. Wolf-Klein GP, Silverstone FA, Lansey SC, Tesi D, Ciampaglia C, O'Donnell M, Galkowski J, Jaeger A, Wallenstein S, Leleiko NS. Energy requirements in Alzheimer's disease patients. *Nutrition* 1995; 11: 264–8.
84. Poehlman ET, Toth MJ, Goran MI, Carpenter WH, Newhouse P, Rosen CJ. Daily energy expenditure in free-living non-institutionalized Alzheimer's patients: a doubly labeled water study. *Neurology* 1997; 48: 997–1002.
85. Finley B. Nutritional needs of the person with Alzheimers disease: Practical approaches to quality care. *J Am Diet Assoc* 1997; 97: 177–80.
86. Eikelenboom P, Veerhuis R. Alzheimer's disease and inflammation: a review of cellular and therapeutic mechanisms. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000; 27:1–8.
87. Halliday G, Robinson SR, Shepherd C, Kril J. The importance of inflammatory mechanisms for the development of Alzheimer's disease. *Exp Gerontol* 1999; 34:453–61.
88. Fillit H, Ding W, Buee L, Kalman J, Altstiel L, Lawlor B, Wolf-Klein G. Elevated circulating tumor necrosis factor levels in Alzheimers disease. *Neurosci Lett* 1991; 129: 318–20.
89. Tarkowski E, Blennow K, Wallin A, Tarkowski A. Intracerebral production of tumor necrosis factor-alpha, a local neuroprotective agent, in Alzheimer disease and vascular dementia. *J Clin Immunol* 1999; 19: 223–30.
90. Garlind A, Brauner A, Höjeberg B, Basun H, Schultzberg M. Soluble interleukin-1 receptor type II levels are elevated in cerebrospinal fluid in Alzheimers disease patients. *Brain Res* 1999; 826: 112–16.
91. Chouinard J, Lavigne E, Villeneuve C. Weight loss, dysphagia and outcome in advanced dementia. *Dysphagia* 1998; 13: 151–5.

92. White H, Pieper C, Schmader K. The association of weight change in Alzheimer's disease with severity of disease and mortality: a longitudinal analysis. *J Amer Ger Soc* 1998; 46: 1223–7.
93. Mitchell S, Kiely D, Lipsitz L. The risk factors and impact on survival of feeding tube placement in nursing home residents with severe cognitive impairment. *Arch Intern Med* 1997; 157: 327–32.
94. Dreblow DM, Anderson CF, Moxness K. Nutritional assessment of orthopedic patients. *Mayo Clin Proc* 1981; 56: 51–4.
95. Lumbars M, Driver L, Howland R, Older M, Williams C. Nutritional status and clinical outcome in elderly female surgical orthopedic patients *Clin Nutr* 1996; 15: 101–7.
96. Ponzer S, Tidermark J, Brismar K, Söderqvist A, Cederholm T. Nutritional status, insulin-like growth factor-1 and quality of life in elderly women with hip fracture. *Clin Nutr* 1999; 18: 241–46.
97. Bruun LI, Bosaeus I, Bergstad I, Nygaard K. Prevalence of malnutrition in surgical patients: evaluation of nutritional support and documentation. *Clin Nutr* 1999;18:141–7.
98. Vellas BJ, Wayne SJ, Romero LJ, Baumgartner RN, Garry PJ. Fear of falling and restriction of mobility in elderly fallers. *Age Ageing* 1997; 26: 189–93.
99. Lotz JC, Hayes WC. The use of quantitative computed tomography to estimate risk of fracture of the hip from falls. *J Bone Joint Surg* 1990;72A:689–700.
100. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS et al.. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995; 332: 767–73.
101. Schurch MA, Rizzoli R, Slosman D, Vadas L, Vergnaud P, Bonjour JP. Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-I levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 801–9.
102. Sullivan DH, Nelson CL, Bopp MM, Puskarich-May CL, Walls RC. Nightly enteral nutrition support of elderly hip fracture patients: a phase I trial. *J Am Coll Nutr* 1998; 17: 155–61.
103. Tkatch L, Rapin CH, Rizzoli R, Slosman D, Nydegger V, Vasey H, Bonjour JP. Benefits of oral protein supplementation in elderly patients with fracture of the proximal femur. *J Am Coll Nutr* 1992; 11: 519–25.
104. Delmi M, Rapin CH, Bengoa JM, Delmas PD, Vasey H, Bonjour JP. Dietary supplementation in elderly patients with fractured neck of the femur. *Lancet* 1990; 335: 1013–6.
105. Williams CM, Driver LT, Older J, Dickerson JW. A controlled trial of sip-feeding supplements in elderly orthopaedic patients. *Eur J Clin Nutr* 1989; 43: 267–74.
106. Bastow MD, Rawlings J, Allison SP. Benefits of supplementary tube feeding after fractured neck of femur: a randomised controlled trial. *Br Med J* 1983; 287: 1589–92.

107. Sloan JP, Wing P, Dian L, Meneilly GS. A pilot study of anabolic steroids in elderly patients with hip fractures. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 1105–11.
108. Avenell A, Handoll HHG. Nutritional supplementation for hip fracture after-care in the elderly. *Cochrane Library* 1999.
109. Bilbrey GL, Cohen TL. Identification and treatment of protein-calorie malnutrition in chronic hemodialysis patients. *Dial Transplant* 1989; 18: 669–700.
110. Young GA, Kopple JD, Lindholm B, Vonesh EF, De Vecchi A, Scalamogna A, Castelnova C, Oreopoulos DG, Anderson GH, Bergstrom J, et al.. Nutritional assessment of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: an international study. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 462–71.
111. Cianciaruso B, Brunori G, Traverso G, Panarello G, Enia G, Strippoli P, de Vecchi A, Querques M, Viglino E, Vonesh E et al.. Nutritional status in the elderly patient with uremia. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 Suppl. 6: 65–8.
112. Ikizler TA, Hakim RM. Nutrition in end-stage renal disease. *Kidn Int* 1996; 50: 343–357.
113. Hakim RM, Levin N. Malnutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 125–37.
114. Walser M. Does prolonged protein restriction preceding dialysis lead to protein malnutrition at the onset of dialysis? *Kidney Int* 1993; 44: 1139–44.
115. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalussy U, Wang T, Berglund L, Jogestrand T. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 1899–1911.
116. Bergström J. Why are dialysis patients malnourished? *Am J Kidn Dis* 1995; 26: 229–41.
117. Ballmer PE, Imoberdorf R. Influence of acidosis on protein metabolism. *Nutrition* 1995; 11: 462–8.
118. Monteon FJ, Laidlaw SA, Shaib JK, Kopple JD. Energy expenditure in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1986; 30: 741–7.
119. Schneeweiss B, Graninger W, Stockenhuber F, Druml W, Ferenci P, Eichinger S, Grimm G, Laggner AM, Lenz K. Energy metabolism in acute and chronic renal failure. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 596–601.
120. Harty J, Conway L, Keegan M, Curwell J, Venning M, Campbell I, Gokal R. Energy metabolism during CAPD: a controlled study. *Adv Perit Dial* 1995; 11: 229–33.
121. Ikizler TA, Wingard RL, Sun M, Harvell J, Parker RA, Hakim RM. Increased energy expenditure in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2646–53.
122. Kopple JD. Dietary protein and energy requirements in ESRD patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:S97–S104.
123. Acchiardo SR, Moore LW, Latour PA. Malnutrition as the main factor in morbidity and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int* 1983; 24, suppl 16: S199–S203.
124. Klahr S, Alleyne GAO. Effects of chronic protein-calorie malnutrition of the kidney. *Kidney Int* 1973; 3: 129–41.

125. Tietze IN, Pedersen EB. Effect of fish protein supplementation on amino acid profile and nutritional status in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 948–54.
126. Chertow GM, Ling J, Lew NL, Lazarus JM, Lowrie EG. The association of intradialytic parenteral nutrition administration with survival in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 912–20.
127. Capelli JP, Kushner H, Camiscioli TC, Chen S-M, Torres MA. Effect of intradialytic parenteral nutrition on mortality rates in end-stage renal disease care. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 808–16.
128. Hecking E, Kohler H, Zobel R, Lemmel EM, Mader H, Opferkuch W, Prellwitz W, Keim HJ, Muller D. Treatment with essential amino acids in patients on chronic hemodialysis: a double blind cross-over study. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 1821–6.
129. Milano MC, Cusumano AM, Navarro ET, Turín M. Energy supplementation in chronic hemodialysis patients with moderate and severe malnutrition. *J Renal Nutr* 1998; 8: 212–7.
130. Elias RA, McArdle AH, Gagnon RF. The effectiveness of protein supplementation on the nutritional management of patients on CAPD. *Adv Perit Dial* 1989; 5: 177–80.
131. Acchiardo S, Moore L, Cockrell S. Effect of essential amino acids (EAA) on chronic hemodialysis (CHD) patients (PTS). *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1982; 28: 608–14.
132. Johansson G, Bengtsson BA, Ahlmen J. Double-blind, placebo-controlled study of growth hormone treatment in elderly patients undergoing chronic hemodialysis: anabolic effect and functional improvement. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 709–17.
133. Iglesias P, Diez JJ, Fernandez-Reyes MJ, Aguilera A, Burgues S, Martinez-Ara J, Miguel JL, Gomez-Pan A, Selgas R. Recombinant human growth hormone therapy in malnourished dialysis patients: a randomized controlled study. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 454–63.
134. Ikizler TA, Wingard RL, Breyer JA, Schulman G, Parker RA, Hakim RM. Short-term effects of recombinant human growth hormone in CAPD patients. *Kidney Int* 1994; 46: 1178–83.
135. Schulman G, Wingard RL, Hutchison RL, Lawrence P, Hakim RM. The effects of recombinant human growth hormone and intradialytic parenteral nutrition in malnourished hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 527–34.
136. Chertow GM. Modality-specific nutrition support in ESRD; weighing the evidence. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 193–7.
137. Smolle K-H, Kaufmann P, Holzer H, Druml W. Intradialytic parenteral nutrition in malnourished patients on chronic haemodialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1411–6.
138. Helliwell M, Coombes EJ, Moody BJ, Batstone GF, Robertson JC. Nutritional status in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 386–90.

139. Collins Jr R, Dunn TL, Walthaw J, Harrell P, Alarcon GS. Malnutrition in rheumatoid arthritis. *Clin Rheum* 1987; 6: 391–8.
140. Roubenoff R, Roubenoff RA, Ward LM, Holland SM, Hellman DB. Rheumatoid cachexia: Depletion of lean body mass in rheumatoid arthritis. Possible association with tumor necrosis factor. *J Rheumatol* 1992; 19: 1505–10.
141. Kalla AA, Brown GM, Meyers OL. Nutritional status in rheumatoid arthritis. Effects of disease activity, corticosteroid therapy and functional impairment. *S Afr Med J* 1992; 82: 411–4.
142. Rall L, Rosen C, Dolnikowski G, Hartman W, Lundgren N, Abad L, Dinarollo C, Roubenoff R. Protein metabolism in rheumatoid arthritis and aging. *Arthrit Reumat* 1996; 39: 1115–24.
143. Hernandez-Beriain JA, Segura-Garcia C, Rodriguez-Lozano B, Bustabad S, Gantes M, Gonzalez T. Undernutrition in rheumatoid arthritis patients with disability. *Scand J Rheumatol* 1996; 25: 383–7.
144. Darlington LG. Dietary therapy for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheum* 1994; 12: 235–9.
145. Maini RN, Feldmann M. Cytokine therapy in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1996;348:824–5.
146. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, Jackson CG, Lange M, Burge DJ. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340: 253–9.
147. Mowé M, Bohmer T, Kindt E. Reduced nutritional status in an elderly population (>70 y) is probably before disease and possibly contributes to the development of disease. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 317–24.
148. McWhirter JP, Pennington CR. Incidence and recognition of malnutrition in hospital. *Br Med J* 1994; 308:945–8.
149. Elmstahl S, Persson M, Andren M, Blabolil V. Malnutrition in geriatric patients: a neglected problem? *J Adv Nurs* 1997; 25: 851–5.
150. Pinchofsky-Devin GD, Kaminski MV. Incidence of protein calorie malnutrition in the nursing home population. *J Am Coll Nutr* 1987;6:109–12.
151. Saletti A, Yifter-Lindgren E, Johansson L, Cederholm T. Nutritional status according to Mini Nutritional Assessment in an institutionalized elderly population in Sweden. *Gerontology* 2000; 46: 139–145.
152. Saletti A, Johansson L, Cederholm T. Mini Nutritional Assessment in elderly subjects receiving home nursing care. *J Human Nutr Diet* 1999; 12: 381–387.
153. Näringsproblem bland äldre med hemtjänst. Socialstyrelsen. *Äldreuppdraget* 99:5.
154. Harris T, Francis Cook E, Garrison R, Higgins M. Body mass index and mortality among nonsmoking older persons. *JAMA* 1988; 259: 1520–1524.
155. Sullivan DH, Walls R, Lipschitz D. Protein-energy undernutrition and the risk of mortality within 1 y of hospital discharge in a select population of geriatric rehabilitation patients. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 599–605.

156. Thomas DR, Verdery RB, Gardner L, Kant A, Lindsay J. A prospective study of outcome from protein-energy malnutrition in nursing home residents. *J Parent Ent Nutr* 1991; 15: 400–4.
157. Rumpel C, Harris TB, Madans J. Modification of the relationship between Quetelet index and mortality by weight-loss history among older women. *Ann Epidemiol* 1993; 3: 343–350.
158. Losonczy KG, Harris TB, Cornoni-Huntley J, Simonsick EM. Does weight loss from middle age explain the inverse weight mortality relation in old age? *Am J Epidemiol* 1995; 141: 312–321.
159. Seidell JC, Verschuren WM, van Leer EM, Kromhout D. Overweight, underweight, and mortality. A prospective study of 48,287 men and women. *Arch Intern Med* 1996; 156: 958–963.
160. Allison DB, Gallagher D, Heo M, Pi-Sunyer FX, Heymsfield SB. Body mass index and all-cause mortality among people age 70 and over: the longitudinal study of aging. *Internat J Obes* 1997; 21: 424–431.
161. Galanos AN, Pieper CF, Kussin PS. Relationship of body mass index to subsequent mortality among seriously ill hospitalized patients. *Crit Care Med* 1997; 25: 1962–1968.
162. Beck AM, Ovesen L. At which body mass index and degree of weight loss should hospitalized elderly patients be considered at nutritional risk? *Clin Nutr* 1998; 17: 195–198.
163. Flodin L, Svensson S, Cederholm T. Body mass index as a predictor of one-year mortality in geriatric patients. *Clin Nutr* 2000; 19:121–5.
164. Keller HH. Weight gain impacts morbidity and mortality in institutionalized older persons. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 165–9.
165. Fiatarone Singh MA, Bernstein MA, Ryan AD, O’Neill EF, Clements KM, Evans WJ. The effect of oral nutritional supplements on habitual dietary quality and quantity in frail elders. *J Nutr Health Aging*. 2000;4:5–12.
166. Lauque S, Arnaud-Battandier F, Mansourian R, Guigoz Y, Paintin M, Nourhashemi F, Vellas B. Protein-energy oral supplementation in malnourished nursing-home residents. A controlled trial. *Age Ageing*. 2000;29:51–6.
167. Bourdel-Marchasson I, Barateau M, Rondeau V, Dequae-Merchadou L, Salles-Montaudon N, Emeriau JP, Manciet G, Dartigues JF. A multi-center trial of the effects of oral nutritional supplementation in critically ill older inpatients. GAGE Group. Groupe Aquitain Geriatrique d’Evaluation. *Nutrition*. 2000;16:1–5.
168. de Jong N, Paw MJ, de Groot LC, de Graaf C, Kok FJ, van Staveren WA. Functional biochemical and nutrient indices in frail elderly people are partly affected by dietary supplements but not by exercise. *J Nutr*. 1999;129:2028–36.
169. McWhirter JP, Pennington CR. A comparison between oral and nasogastric nutritional supplements in malnourished patients. *Nutrition* 1996; 12: 502–6.

170. Volkert D, Hubsch S, Oster P, Schlierf G. Nutritional support and functional status in undernourished geriatric patients during hospitalization and 6-month follow-up. *Aging* 1996;8:386–95.
171. Hogarth MB, Marshall P, Lovat LB, Palmer AJ, Frost CG, Fletcher AE, Nicholl CG, Bulpitt CJ. Nutritional supplementation in elderly medical in-patients: a double-blind placebo-controlled trial. *Age Ageing* 1996; 25: 453–7.
172. Gray-Donald K, Payette H, Boutier V. Randomised clinical trial of nutritional supplementation shows little effect on functional status among free-living frail elderly. *J Nutr* 1995; 125: 2965–71.
173. Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, Clements KM, Solares GR, Nelson ME, Roberts SB, Kehayias JJ, Lipsitz LA, Evans WJ. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med* 1994; 330: 1769–75.
174. Hankey CR, Summerbell J, Wynne HA. The effect of dietary supplementation in continuing-care elderly people: nutritional, anthropometric and biochemical parameters. *J Hum Nutr Diet* 1993; 6: 317–22.
175. Unosson M, Larsson J, Ek A-C, Bjurulf B. Effects of dietary supplement on functional condition and clinical outcome measured with a modified Norton scale. *Clin Nutr* 1992; 11: 134–9.
176. Larsson J, Unosson M, Ek A-C, Nilsson L, Thorslund S, Bjurulf P. Effect of dietary supplement on nutritional status and clinical outcome in 501 geriatric patients – a randomised study. *Clin Nutr* 1990; 9: 179–84.
177. McEvoy AW, James OFW. The effect of a dietary supplement (Build-up) on nutritional status in hospitalised elderly patients. *Hum Nutr Appl Nutr* 1982; 36A: 374–6.
178. Banerjee AK, Brocklehurst JC, Wainwright H, Swindell R. Nutritional status of long-stay geriatric in-patients: effects of a food supplement (Complan). *Age Ageing* 1978; 7: 237–43.
179. Bos C, Benamouzig R, Bruhat A, Roux C, Mahe S, Valensi P, Gaudichon C, Ferriere F, Rautureau J, Tome D. Short-term protein and energy supplementation activates nitrogen kinetics and accretion in poorly nourished elderly subjects. *Am J Clin Nutr*. 2000;71:1129–37.
180. Odlund Olin A, Osterberg P, Hådel K, Armyr I, Jerström S, Ljungqvist O. Energy-enriched hospital food to improve energy intake in elderly patients. *J Parenteral Enteral Nutr* 1996; 20: 93–7.
181. Cederholm T, Hellström K. Reversibility of protein-energy malnutrition in a group of chronically-ill elderly outpatients. *Clin Nutr* 1995; 14: 81–87.
182. Hebuterne X, Broussard JF, Rampal P. Acute renutrition by cyclic enteral nutrition in elderly and younger patients. *JAMA* 1995; 22: 638–43.
183. Gray-Donald K, Payette H, Boutier V, Page S. Evaluation of the dietary intake of homebound elderly and the feasibility of dietary supplementation. *J Am Coll Nutr* 1994 Jun;13(3):277–84.
184. Elmståhl S, Steen B. Hospital nutrition in geriatric long-term care medicine: II. Effects of dietary supplements. *Age Ageing* 1987; 16: 73–80.

185. Lipschitz DA, Mitchell CO, Steele RW, Milton KY. Nutritional evaluation and supplementation of elderly subjects participating in a "meals on wheels" program. *J Parenteral Enteral Nutr* 1985; 9: 343–7.
186. Katakity M, Webb JF, Dickerson JWT. Some effects of a food supplement in elderly hospital patients: a longitudinal study. *Hum Nutr Appl Nutr* 1983; 37A: 85–93.
187. Lipschitz DA, Mitchell CO. The correctability of the nutritional, immune and haematopoietic manifestations of protein-calorie malnutrition in the elderly. *J Am Coll Nutr* 1982; 1: 17–23.
188. Warnold I, Edén E, Lundholm K. The inefficiency of total parenteral nutrition to stimulate protein synthesis in moderately malnourished patients. *Ann Surg* 1988; 208: 143–9.
189. Cederholm T, Wretling B, Hellström K, Andersson B, Engström L, Brismar K, Scheynius A, Forslid J, Palmblad J. Enhanced generation of interleukins 1 and 6 may contribute to the cachexia of chronic disease. *Am J Clin Nutr* 1997;65:876–82.
190. Yeh S, Schuster M. Geriatric cachexia: the role of cytokines. *Am J Clin Nutr* 1999;70:183–97.
191. Barac-Nieto M, Spurr GB, Lotero H, Makrud MG, Dahners HW. Body composition during nutritional repletion of severely undernourished men. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 981–91.
192. Garrow JS. New approaches to body composition. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 1152–8.
193. Lopes J, Russell D, Whitwell J, Jeejeebhoy KN. Skeletal muscle function in malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 602–10.
194. Gall MJ, Grimble GK, Reeve NJ, Thomas SJ. Effect of providing fortified meals and between-meal snacks on energy and protein intake of hospital patients. *Clin Nutr* 1998;17:259–64.
195. Kayser-Jones J, Schell ES, Porter C, Barbaccia JC, Steinbach C, Bird WF, Redford M, Pengilly K. A prospective study of the use of liquid oral dietary supplements in nursing homes. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:1378–86.
196. Potter J, Langhorne P, Roberts M. Routine protein energy supplementation in adults: systematic review. *Br Med J* 1998; 317: 495–501.
197. Green CJ. Existence, causes and consequences of disease-related malnutrition in the hospital and the community, and clinical and financial benefits of nutritional intervention. *Clin Nutr* 1999; 18S2: 3–28.
198. Stratton RJ, Elia M. A critical, systematic analysis of the use of oral nutritional supplements in the community. *Clin Nutr* 1999; 18S2: 29–84.