



UHASSELT

KNOWLEDGE IN ACTION

Faculteit Revalidatiewetenschappen

master in de revalidatiewetenschappen en de kinesitherapie

Masterthesis

Effect van nutritionele supplementatie in combinatie met oefentherapie op de inspanningscapaciteit en spierfunctie bij patiënten met COPD

Michiel Allaerts

Sam Veugen

Eerste deel van het scriptie ingediend tot het behalen van de graad van master in de revalidatiewetenschappen en de kinesitherapie

PROMOTOR :

Prof. dr. Martijn SPRUIT

COPROMOTOR :

Mevrouw Jana DE BRANDT



UHASSELT

KNOWLEDGE IN ACTION

www.uhasselt.be

Universiteit Hasselt
Campus Hasselt:
Martelarenlaan 42 | 3500 Hasselt
Campus Diepenbeek:
Agoralaan Gebouw D | 3590 Diepenbeek

2018
2019



Faculteit Revalidatiewetenschappen

master in de revalidatiewetenschappen en de kinesietherapie

Masterthesis

Effect van nutritionele supplementatie in combinatie met oefentherapie op de inspanningscapaciteit en spierfunctie bij patiënten met COPD

Michiel Allaerts

Sam Veugen

Eerste deel van het scriptie ingediend tot het behalen van de graad van master in de revalidatiewetenschappen en de kinesietherapie

PROMOTOR :

Prof. dr. Martijn SPRUIT

COPROMOTOR :

Mevrouw Jana DE BRANDT

17/06/2019



NUTRITIONAL SUPPLEMENTATION IN COMBINATION WITH EXERCISE TRAINING IN PATIENTS WITH COPD

What are the effects of an add-on nutritional supplementation intervention to exercise training on exercise capacity and muscle function in patients with COPD?

Master thesis part one

Allaerts Michiel & Veugen Sam

Promotor: Prof Dr. Spruit Martijn

Co-promotor: Drs De Brandt Jana

Hasselt University

Highlights:

1. Add-on nutritional supplementation intervention with L-carnitine and whey protein to exercise training seem to have a beneficial effect on the exercise capacity and peripheral muscle function in patients with COPD.
2. Carbohydrates, creatine, polyunsaturated fatty acids, leucine, vitamin D, omega-3 fatty acids, vitamin B12 and TJ-41 seem to have no beneficial effect on the exercise capacity and peripheral muscle function in patients with COPD.

Context of master thesis

This master thesis is part of the domain of pulmonary rehabilitation. Our focus lies on patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Common symptoms for COPD are dyspnea, poor exercise tolerance, chronic cough with or without sputum and wheezing (Qaseem et al., 2011). Secondary to airway obstruction one-third of patients with COPD also suffers from muscle dysfunction, with the result exercise performance is lower compared to healthy controls (Barreiro et al., 2015). We already understand that exercise training is the cornerstone within the rehabilitation of patients with COPD. Therefore, patients diagnosed with COPD should be participating in a pulmonary rehabilitation program including counselling on tobacco, nutrition, education and exercise training in combination with drug therapies based on individual GOLD classification (Ahmed-Sarwar, Pierce, & Holub, 2015).

Having this knowledge, it is favourable to identify what the effects are of an add-on nutritional supplementation intervention to exercise training on exercise capacity and muscle function in patients with COPD. To find all the eligible articles to answer this research question, an accurate search strategy was developed in cooperation with co-promoter Drs. De Brandt Jana.

To give a concrete answer on the presupposed research question, all the eligible studies that examined the effect of add-on nutritional supplementation intervention to exercise training on exercise capacity and muscle function in patients with COPD were included in this systematic review. This was the first part of our master thesis that took place at Hasselt University. The second part of our master thesis is part of a recently finished double blind, placebo-controlled randomized trial of co-promotor Drs. De Brandt focusing on the effects of oral beta-alanine supplementation on exercise capacity, muscle function and intramuscular changes in patients with COPD. The tests are performed at ReGo (Revalidatie- en Gezondheidscentrum of Jessa Hospital) in Hasselt and at REVAL (Rehabilitation Research Centre) in Diepenbeek.

This master thesis is a central format and supervised by promotor Dr. Spruit Martijn and co-promotor Drs. De Brandt Jana. We would like to thank promotor Prof. Dr. Spruit Martijn for his expertise and support. Thanks to co-promotor Drs. De Brandt Jana for the useful feedback and the great follow up during the entire master thesis

Table of contents

PART 1: OVERVIEW OF THE LITERATURE

1. Abstract.....	5
2. Introduction.....	6
3. Methods.....	8
3.1 Research question	8
3.2 Literature search	8
3.3 Selection criteria.....	10
3.4 Quality assessment.....	10
3.5 Data extraction	10
4. Results	11
4.1 Results study selection	11
4.3 Results data extraction (tables 8 & 9)	20
4.3.1 Overview of identified studies	20
4.3.2 Carbohydrates (CHO).....	21
4.3.3 Creatine	21
4.3.3 L-Carnitine	22
4.3.4 Leucine, vitamin D & omega 3 fatty acids	23
4.3.5 Protein	23
4.3.6 polyunsaturated fatty acids (PUFA)	24
4.3.7 Herbal Japanese medicine (TJ-41).....	25
4.3.8 Vitamin B12 and D.....	25
5. Discussion	40
5.1 Reflection quality studies	40
5.2 Reflection findings in function of research question	40
5.3 Reflection strengths/weaknesses literature study.....	42
5.4 Recommendations.....	42
6. Conclusion	42
7. References	43
8. Appendix.....	46

PART 2: RESEARCH PROTOCOL

- 1. Introduction 57
- 2. Aim of study 59
 - 2.1 Research question 59
 - 2.2 Hypothesis 59
- 3. Method 59
 - 3.1 Research design 59
 - 3.2 Participants 59
 - 3.2.1 Inclusion criteria 59
 - 3.2.2 Exclusion criteria 59
 - 3.2.3 Recruiting 59
 - 3.3 Ethical approval 60
 - 3.4 Intervention 60
 - 3.5 Outcome measures 60
 - 3.5.1 Primary outcome measures 60
 - 3.5.2 Secondary outcome measures 61
 - 3.6 Data analysis 62
- 4. Time planning 62
- 5. References 62
- 6. Appendix 64

PART 1: OVERVIEW OF THE LITERATURE

1. Abstract

Background: Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) have lower exercise tolerance compared to healthy individuals. Pulmonary rehabilitation (PR) is known to improve exercise capacity and muscle function in patients with COPD. Our objective was to examine if add-on nutritional supplementation in combination with PR improves the exercise capacity and muscle function compared to only PR or PR + placebo in COPD.

Method: Two databases were examined namely, PubMed and Web of Science. 563 articles were elected for screening, after screening 14 articles were included. Quality assessment of all articles were performed with the National Institute of Health (NIH) checklist. Afterwards study data was extracted and summarized.

Results: Add-on nutritional supplementation intervention with L-carnitine and whey protein to exercise training have a beneficial effect on the exercise capacity and peripheral muscle function in patients with COPD. Carbohydrates, creatine, polyunsaturated fatty acids, leucine, vitamin D, omega-3 fatty acids, vitamin B12 and TJ-41 have no beneficial effect on the exercise capacity and peripheral muscle function in patients with COPD.

Discussion and conclusion: Some studies give conflicting results using nutritional supplementation in PR. Reasons for these inconsistencies seem to be PR intensity, kind of nutritional supplement and duration of study. Further research on the possible effects of the implemented supplements is necessary.

Goal research question: To discover the effects of 12-week oral beta-alanine supplementation on muscle function in patients with COPD.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), nutritional supplementation, pulmonary rehabilitation, exercise capacity, muscle function

2. Introduction

“Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a common, preventable and treatable disease that is characterized by persistent respiratory symptoms and airflow limitation that is due to airway and/or alveolar abnormalities usually caused by significant exposure to noxious particles or gases” (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, 2019). Common symptoms for COPD are dyspnea, poor exercise tolerance, chronic cough with or without sputum and wheezing (Qaseem et al., 2011). The main risk factor for COPD is smoking but also occupational factors, infections, genetics and air pollution play an important role for developing COPD (Raheison & Girodet, 2009). The prevalence of COPD increased from 1990 to 2015 by 44.2% to 174.5 million (Soriano et al., 2017). COPD is expected to be the fifth leading cause of combined mortality and disability by the year 2020 (Anto, Vermeire, Vestbo, & Sunyer, 2001). To confirm the diagnosis of COPD a spirometry is necessary, post bronchodilator forced expiratory volume in one second/forced vital capacity (FEV_1/FVC) < 0.70 confirms the presence of an airflow obstruction (Vogelmeier et al., 2017). Patients with COPD are classified with the GOLD classification system, which is based on percentage of predicted FEV_1 for the severity of the airflow obstruction. Classification goes from mild, moderate, severe to very severe airflow obstruction (Vestbo et al., 2013). Further classification is based on two questionnaires, namely the Modified British Medical Research Council (mMRC) questionnaire for breathlessness and/or the COPD Assessment Test (CAT) for the assessment of symptoms. Based on the assessment of breathlessness and/or symptoms and exacerbation risk the classification A to D is formed (GOLD, 2019).

Secondary to airflow obstruction one-third of the COPD patients suffer from skeletal muscle dysfunction, particularly of the peripheral locomotor muscles (Man, Kemp, Moxham, & Polkey, 2009b). Causes of skeletal muscle dysfunction can be explained by 2 different phenomena: 1) intrinsic net loss of muscle mass, 2) dysfunction or malfunction of the remaining muscle (A. G. Agusti, 2005). The most important changes in the muscles of patients with COPD is the fact that they seem to undergo a fiber type shift from fiber type I to fiber type II, leading to a lower fraction of type I fibers and more type II fibers. Oxygen-uptake at rest is not different in COPD compared to healthy controls but at the start of exercise oxygen extraction is delayed more compared to healthy controls and constitutes to an oxygen debt, these findings would predict a poorer aerobic function (Casaburi, 2000). At this moment the practical therapeutic intervention that is used to reverse some of the skeletal muscle dysfunction is exercise training during PR (Man et al., 2009b). Therefore, patients diagnosed with COPD should be participating in a pulmonary rehabilitation program including counselling on tobacco, nutrition, education and exercise training in combination with drug therapies based on individual GOLD classification (Ahmed-Sarwar, Pierce, & Holub, 2015).

Malnutrition is an important and frequently encountered problem in COPD patients. Spirometric values of patients with low body mass index (BMI) and who suffer from malnourishment are significantly lower than COPD patients with a higher BMI (Mete, Pehlivan, Gulbas, & Gunen, 2018). Malnutrition is also known to be a factor contributing to muscle dysfunction and wasting, possibly caused by circulating leptin affecting dietary intake and consequently muscle mass and function (Wüst & Degens, 2007). There is moderate-quality evidence that nutritional supplementation improves weight gain in COPD (fat mass and muscle mass), especially in malnourished patients (Ferreira, Brooks, White, & Goldstein, 2012). Disuse and malnutrition are two potential causes of muscle dysfunction and wasting, in PR they strive to reverse this with exercise training and nutrition (Wüst & Degens, 2007). The disuse can be explained by the so-called dyspnea spiral: patients don't exert themselves too hard to avoid episodes of dyspnea, this results in a decline of fitness level so the occurrence of dyspnea rises and patients will do less and less activity (Wüst & Degens, 2007). Patients with COPD using nutritional support improved significantly on several outcomes including respiratory and limb muscle strength compared to patient with COPD who didn't used nutritional support (Collins, Elia, & Stratton, 2013). Also the combination of different nutritional supplementations could be useful as a cheap and simple method to improve clinical outcomes in COPD patients (M. J. Hsieh, Yang, & Tsai, 2016). At this moment most studies don't provide the appropriate study design to investigate the additional value of nutritional supplementation. A double-blind placebo-controlled randomized design is the golden standard to express the additional value of nutritional supplementation.

In overall there isn't much evidence that add-on interventions to exercise training have beneficial effects on functional outcomes in COPD, but in some studies we can see significant improvements in COPD patients using nutritional supplementation (Camillo et al., 2016). We want to create a structured overview where only studies using the accurate design, consisting of 2 groups where one group takes the nutritional supplementation and the second group placebo or only exercise training will be included. Operating this method, a grounded statement can be formulated of the effects of nutritional add-on therapy in combination with exercise training on exercise capacity and muscle function in patients with COPD.

3. Methods

3.1 Research question

What are the effects of an add-on nutritional supplementation intervention to exercise training on exercise capacity and muscle function in patients with COPD?

The research question is converted in the following PICO:

P: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients

I: Nutritional supplementation and exercise training

C: Exercise training with or without placebo

O: Exercise capacity (primary outcome) and peripheral muscle function (secondary outcome)

3.2 Literature search

We performed multiple searches in Pubmed and Web of Science to find articles which described the effect of nutritional supplementation and exercise training in patients with COPD. The following search strategy was used for Pubmed (see appendix table 1):

```
((((((((((Chronic obstructive pulmonary disease*[Title/Abstract]) OR COPD[MeSH Terms]) OR COPD[Title/Abstract]) OR Chronic bronchitis[Title/Abstract]) OR Pulmonary emphysema[Title/Abstract]) OR Chronic airflow obstruction*[Title/Abstract]) OR Chronic obstructive lung disease*[Title/Abstract]) OR Chronic obstructive airway disease*[Title/Abstract]) OR COAD[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((((((Nutritional support[MeSH Terms]) OR Nutritional support[Title/Abstract]) OR Nutrition therapy[MeSH Terms]) OR Performance enhancing substances[MeSH Terms]) OR Performance enhancing substance*[Title/Abstract]) OR Performance enhancing drug*[Title/Abstract]) OR Ergogenic substance*[Title/Abstract]) OR Dietary supplement[MeSH Terms]) OR Dietary supplement*[Title/Abstract]) OR Food supplement*[Title/Abstract]) OR Nutraceutical*[Title/Abstract]) OR Nutraceutical*[Title/Abstract]) OR Nutriceutical*[Title/Abstract]) OR Nutrition therapy[Title/Abstract]) OR Sports nutritional sciences[MeSH Terms]) OR Sport nutrition*[Title/Abstract]) OR Exercise nutrition*[Title/Abstract]) OR Protein supplement*[Title/Abstract]) OR Amino acid supplement*[Title/Abstract]) OR Vitamin supplement*[Title/Abstract]) OR Antioxidant supplement*[Title/Abstract]) OR Nutritional supplement*[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((((((Physical endurance[Title/Abstract]) OR Physical capacity[Title/Abstract]) OR Exercise performance[Title/Abstract]) OR Exercise endurance[Title/Abstract]) OR Exercise capacity[Title/Abstract]) OR Aerobic capacity[Title/Abstract]) OR Aerobic performance[Title/Abstract]) OR Physical endurance[MeSH Terms]) OR Exercise tolerance[MeSH Terms]) OR Exercise tolerance[Title/Abstract]) OR Physical exertion[Title/Abstract]) OR Physical effort[Title/Abstract]) OR Physical effort[MeSH Terms]) OR Exercise test[MeSH Terms]) OR Walk test[Title/Abstract]) OR Cardiopulmonary exercise test[Title/Abstract]) OR Incremental exercise test[Title/Abstract]) OR Maximal exercise test[Title/Abstract]) OR
```

Submaximal exercise test[Title/Abstract]) OR Cycle test[Title/Abstract]) OR Treadmill[Title/Abstract]) OR Constant work-rate test[Title/Abstract]) OR Shuttle walk test[Title/Abstract]) OR ISWT[Title/Abstract]) OR ESWT[Title/Abstract]) OR Incremental shuttle walk test[Title/Abstract]) OR Endurance shuttle walk test[Title/Abstract]) OR 6MWT[Title/Abstract]) OR 6MWD[Title/Abstract]) OR 6 minute walk test[Title/Abstract]) OR 6 minute walk distance[Title/Abstract]) OR VO2[Title/Abstract]) OR Maximal oxygen uptake[Title/Abstract]) OR Physical performance[Title/Abstract]) OR Aerobic endurance[Title/Abstract]) OR Biodex[Title/Abstract]) OR Cybex[Title/Abstract]) OR One repetition max[Title/Abstract]) OR Handheld dynamometry[Title/Abstract]) OR Isokinetic leg strength[Title/Abstract]) OR Isometric leg strength[Title/Abstract]) OR Ergospirometry[Title/Abstract]) OR Quadriceps[Title/Abstract]) OR Hamstrings[Title/Abstract]) OR Leg extension[Title/Abstract]) OR Leg flexion[Title/Abstract]) OR Peripheral muscle[Title/Abstract]) OR Locomotor muscle[Title/Abstract]) OR Strength[Title/Abstract]) OR Force[Title/Abstract]) OR Power[Title/Abstract]) OR Power[MeSH Terms])

For Web of Science the following search strategy was used (see appendix table 2):
TS=(Chronic obstructive pulmonary disease OR COPD OR Chronic bronchitis OR pulmonary emphysema OR chronic airflow obstruction OR chronic obstructive lung disease* OR chronic obstructive airway disease* OR COAD) AND TS=(protein supplement* OR amino acid supplement* OR vitamin supplement* OR antioxidant supplement* OR nutritional support OR nutrition therapy OR sports nutritional sciences OR sport* nutrition* OR exercise* nutrition* OR performance enhancing substance* OR performance enhancing drug* OR ergogenic substance* OR dietary supplement* OR food supplement* OR nutraceutical* OR nutraceutical* OR nutriceutical* OR nutritional supplement*) AND TS=(physical endurance OR physical capacity OR exercise performance OR exercise endurance OR exercise capacity OR aerobic capacity OR aerobic performance OR physical endurance OR exercise tolerance OR physical exertion OR physical effort OR exercise test OR walk test OR cardiopulmonary exercise test OR incremental exercise test or maximal exercise test or submaximal exercise test or cycle test OR treadmill OR constant work-rate test OR shuttle walk test OR ISWT OR ESWT OR incremental shuttle walk test OR endurance shuttle walk test OR 6MWT OR 6MWD OR 6 minute walk test OR 6 minute walk distance OR VO2 OR maximal oxygen uptake OR physical performance OR aerobic endurance OR biodex OR cybex OR one repetition max OR handheld dynamometry OR isokinetic leg strength OR isometric leg strength OR ergospirometry OR Quadriceps OR Hamstrings OR Leg extension OR Leg flexion OR Peripheral muscle OR Locomotor muscle OR Strength OR Force OR Power)*

The search results were first screened on title. Further screening based on abstract was applied for all the articles that were not excluded. The last step was to screen all the studies based on full text. The screening was performed individually by SV and MA and afterwards compared to discuss which studies would be included.

3.3 Selection criteria

Studies were included when they met the following inclusion criteria: 1) patients had to be diagnosed with COPD (post-bronchodilator $FEV_1 < 0.80$ & $FEV_1/FVC < 0.70$), 2) the intervention

had to consist of at least one nutritional supplementation therapy, an exercise training program and a control group to compare the outcomes, 3) exercise capacity and/or peripheral muscle function had to be an outcome measurement and 4) only original studies.

Exclusion criteria were the following: 1) the supplement was an anabolic steroid or hormone and 2) the article was not published in English or Dutch.

3.4 Quality assessment

To evaluate the quality of the individual articles we used the National Institutes of Health Quality Assessment of Controlled Intervention Studies. This checklist can be used to determine the internal validity and multiple sources of biases (e.g. selection bias, performance bias, detection bias, ...) of controlled studies. All our articles used an experimental design, thus the checklist was appropriate. This checklist consists of 11 components: described as randomized, treatment allocation, blinding, similarity of groups at baseline, dropout, adherence, avoid other interventions, outcome measures assessment, power calculation, prespecified outcomes and intention-to-treat analysis. To assess the risk of bias for each study, a quality rating is given: good, fair or poor. A poor study indicates a high risk of bias, whereas a good study indicates a low risk of bias. All the included studies were assessed individually by SV and MA and afterwards findings were compared.

3.5 Data extraction

We extracted the following data from the included studies: author, year of publication, sample size, severity of airflow obstruction (FEV_1 absolute and %predicted), age, BMI, study intervention, study duration, clinical outcomes and results. The articles were ordered alphabetically in function of the nutritional supplement that was used in the study. Data extraction is summarized in table 8 and 9.

4. Results

4.1 Results study selection

After completing the search strategy (see table 1) in both databases 563 articles were found, 139 were found on Pubmed and 424 on Web of Science (WOS). Secondly, 68 duplicates were removed so 495 articles were left for further screening based on the chosen inclusion criteria. Afterwards titles were screened for eligibility, this resulted in 106 articles for further screening by abstract screening. When abstracts were screened 21 articles were included. After reading the full text of every article seven more articles were excluded, so 14 articles were included in our systematic review. The flow diagram and excluded studies are summarized in respectively figure 1 and appendix table 3. All included articles are RCT's where the experimental group and control group received the same exercise training, the only difference was use of nutritional supplementation compared to placebo or exercise training alone.

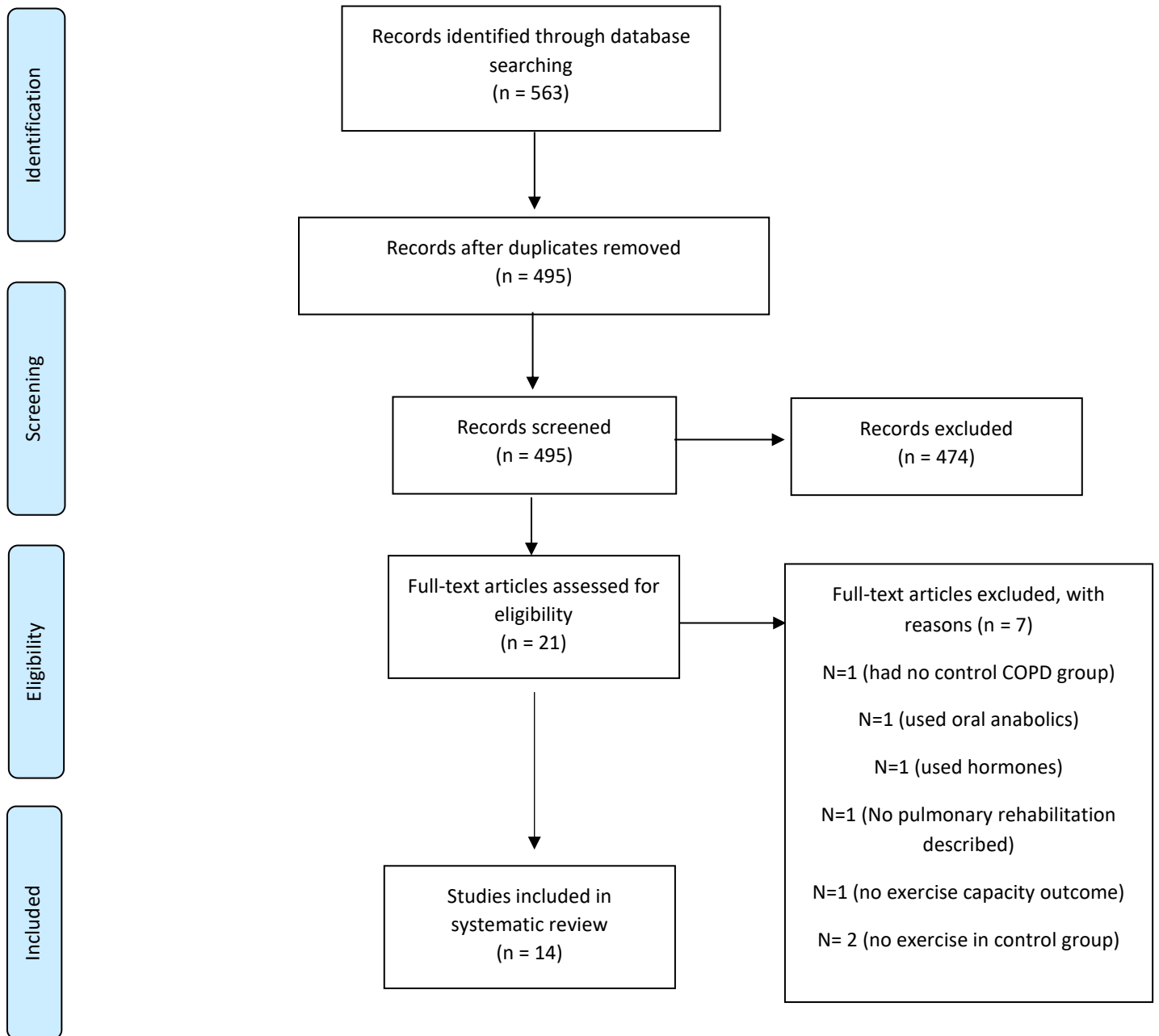


Figure 1: Prisma Flow diagram of our systematic review

4.2 Results quality assessment

The results of the quality assessment can be found in table 4. Three studies were of poor quality because they had a differential drop-out rate higher than 15% (Fuld et al. (2005), Steiner et al. (2003), Suguwara et al. (2012)). The study of Deacon et al. (2008) is also rated poor because they did not use an intention-to-treat analysis. Two more articles were assessed as poor because both articles did not report an adequate amount of criteria (Gurgun et al. (2013), Suguwara et al. (2010)). Four articles were assessed to be of good quality as they answer to ten or more criteria of the NIH checklist (Ahnfeldt-Mollerup et al. (2015), Laviolette et al. (2010), Paulin et al. (2016), van de Bool et al. (2017)). The other articles were assessed to be of fair quality (Borgh-Silva et al. (2006), Broekhuizen et al. (2005), Faager et al. (2006), Hamada et al. (2018), Hornikx et al. (2012)).

When looking at the overall criteria we found that only four articles reported that the sample size was sufficiently large to detect a difference with 80% power (Ahnfeldt-Mollerup et al (2015), Deacon et al (2008), Steiner et al. (2003), van de Bool et al. (2017)). The adherence to the intervention protocol was only assessed in four of the fourteen articles and was not reported in the other ten articles (Ahnfeldt-Mollerup et al (2015), Deacon et al (2008), Laviolette et al. (2010), Steiner et al. (2003)). Only two articles checked if other interventions were avoided (Suguwara et al. (2012), van de Bool et al (2017)), seven articles reported that this wasn't done (Ahnfeldt-Mollerup et al. (2015), Borghi-Silva et al (2006), Faager et al. (2006), Fuld et al (2005), Gurgun et al. (2013), Hamada et al (2018), Steiner et al. (2003)), and five articles did not report these criteria (Broekhuizen et al (2005), Deacon et al (2008), Hornikx et al. (2012), Laviolette et al. (2010), Paulin et al. (2016)). The strengths and weaknesses of each included study can be found in Table 5.

Table 4
NIH quality assessment

	RCT	RM	CA	BPP	BA	SB	Drop-out ≤20%	DD ≤15%	Adherence
Ahnfeldt-Mollerup P. et al (2015)	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	No	Yes	Yes
Borghi-Silva A. et al (2006)	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	NR
Broekhuizen R. et al (2005)	Yes	NR	CD	Yes	Yes	Yes	No	Yes	NR
Deacon S. et al (2008)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Faager G. et al (2006)	Yes	NR	CD	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	NR
Fuld J. et al (2005)	Yes	NR	CD	Yes	Yes	Yes	No	No	NR
Gurgun A. et al (2013)	Yes	Yes	Yes	NR	NR	Yes	NR	NR	NR
Hamada H. et al (2018)	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	NR
Hornikx M. et al (2012)	Yes	NR	NR	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	NR
Laviolette L. et al (2010)	Yes	NR	NR	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Paulin F. et al (2016)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	NR
Steiner M. et al (2003)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
Suguwara K. et al (2012)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	NR
van de Boel C. et al (2017)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	NR

	AOI	VRM	Power 80%	OR	ITT	OQ
Ahnfeldt-Mollerup P. et al (2015)	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Good
Borghi-Silva A. et al (2006)	No	Yes	No	Yes	Yes	Fair
Broekhuizen R. et al (2005)	NR	Yes	No	Yes	Yes	Fair
Deacon S. et al (2008)	NR	Yes	Yes	Yes	No	Poor
Faager G. et al (2006)	No	Yes	No	Yes	Yes	Fair
Fuld J. et al (2005)	No	Yes	No	Yes	No	Poor
Gurgun A. et al (2013)	No	Yes	No	Yes	Yes	Poor
Hamada H. et al (2018)	No	Yes	No	Yes	Yes	Fair
Hornikx M. et al (2012)	NR	Yes	No	Yes	Yes	Fair
Laviolette L. et al (2010)	NR	Yes	No	Yes	Yes	Good
Paulin F. et al (2016)	NR	Yes	No	Yes	Yes	Good
Steiner M. et al (2003)	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Poor
Suguwara K. et al (2012)	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Poor
van de Bool C. et al (2017)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Good

Definitions of abbreviations: NR = not reported; CD = cannot determine; RCT = randomized controlled trial; RM = randomization method; CA = concealed allocation; BPP = blinding participants and providers; BA = blinding assessors; SB = similar baseline; DD<15% = Differential drop-out rate <15%; AOI = avoiding other interventions; VRM = valid and reliable measurements; OR = outcomes reported; ITT = intention-to-treat analysis; OQ = overall quality

Table 5
Strength/weakness analysis

	Strength	Weakness
Ahnfeldt-Mollerup P. et al (2015)	<ul style="list-style-type: none"> Individualized exercise program Randomization method Appropriate inclusion and exclusion criteria Flow diagram Applicable statistical method Exercise compliance + safety measured (non) significant results reported Drop-out rate described 	<ul style="list-style-type: none"> Blinding not possible 9 weeks intervention High drop-out rate (33.9%) Sample size (N=53)
Borghi-Silva A. et al (2006)	<ul style="list-style-type: none"> Randomization method No significant different baseline characteristics Applicable statistical method (non) significant results reported 	<ul style="list-style-type: none"> Sample size (N=16) Single blinding 6 weeks intervention No flow chart Drop-out not reported No ventilatory and metabolic measurements
Broekhuizen R. et al (2005)	<ul style="list-style-type: none"> Double blind Sample size (N=80) Flow diagram Drop-out reported Applicable statistical method (non) significant results reported 	<ul style="list-style-type: none"> 8 weeks intervention Randomization method not described

Deacon S. et al (2008)	<p>Sample size (N=100) Double blind Randomization method Flow chart Drop-out reported Compliance reported Loading and maintenance phase Feasible exercise program</p>	<p>No intention-to-treat analysis Significant difference BMI at baseline between the groups</p>
Faager G. et al (2006)	<p>Double blind Appropriate inclusion and exclusion criteria No significant different baseline characteristics Applicable statistical method (non) significant results reported</p>	<p>Sample size (N=33) Randomization method not reported Drop-out not reported No flow diagram 8 weeks intervention</p>
Fuld J. et al (2005)	<p>Double blind Study plan No significant different baseline characteristics Loading and maintenance phase Drop-out reported</p>	<p>Sample size (N=38) Randomization method not reported High drop-out rate (33%) Results unclear</p>
Gurgun A. et al (2013)	<p>Randomization method Appropriate inclusion and exclusion criteria No significant different baseline characteristics Applicable statistical method (non) significant results reported</p>	<p>Sample size (N=46) 8 weeks intervention No flow chart No placebo for control group Drop-out not reported</p>

Hamada H. et al (2018)	<p>Randomization method Appropriate inclusion and exclusion criteria 12 weeks intervention Adverse events measured No significant different baseline characteristics (non) significant results reported Drop-out reported</p>	<p>Sample size (N=33) No blinding No flow chart</p>
Hornikx M. et al (2012)	<p>Double blinded Flow chart Appropriate inclusion and exclusion criteria 12 weeks intervention Drop-out reported</p>	<p>Sample size (N=50) Randomization method not reported Quadriceps strength and maximal inspiratory strength significant lower in experimental group at baseline</p>
Laviolette L. et al (2010)	<p>Double blind Study design figured 16 weeks intervention Not significant different baseline characteristics Attendance reported Drop-out reported (non) significant results reported Clear tables to show results</p>	<p>Sample size (N=22) Randomization method not reported Actual work intensity not compiled</p>
Paulin F. et al (2016)	<p>Double blind Flow chart Appropriate inclusion and exclusion criteria 4 groups Drop-out reported Applicable statistical method</p>	<p>Sample size (N=32) 8 weeks intervention Duration CPET significantly different at baseline</p>

Steiner M. et al (2003)	<p>Sample size (N=85) Double blind Flow chart Randomization method Applicable statistical method Drop-out reported Compliance reported (non) significant results reported</p>	<p>7 weeks intervention High drop-out rate in experimental group (40%) 50 seconds difference at baseline for ESWT between groups</p>
Suguwara K. et al (2012)	<p>Double blind Randomization method Study protocol figured 12 weeks intervention</p>	<p>Sample size (N=36) Reasons drop-out not reported No placebo</p>
van de Boel C. et al (2017)	<p>Sample size (N=81) Double blind 12 weeks intervention Flow chart 16 weeks intervention Applicable statistical method (non) significant results reported Online supporting information Drop-out reported</p>	<p>Possible ceiling effect 6MWD (high baseline value)</p>

4.3 Results data extraction (tables 8 & 9)

4.3.1 Overview of identified studies

The investigators were unable to find multiple articles for each supplementation. An overview was made to show that CHO, Protein and Creatine had most investigations, but the other supplementations only had one usable article for this systematic review.

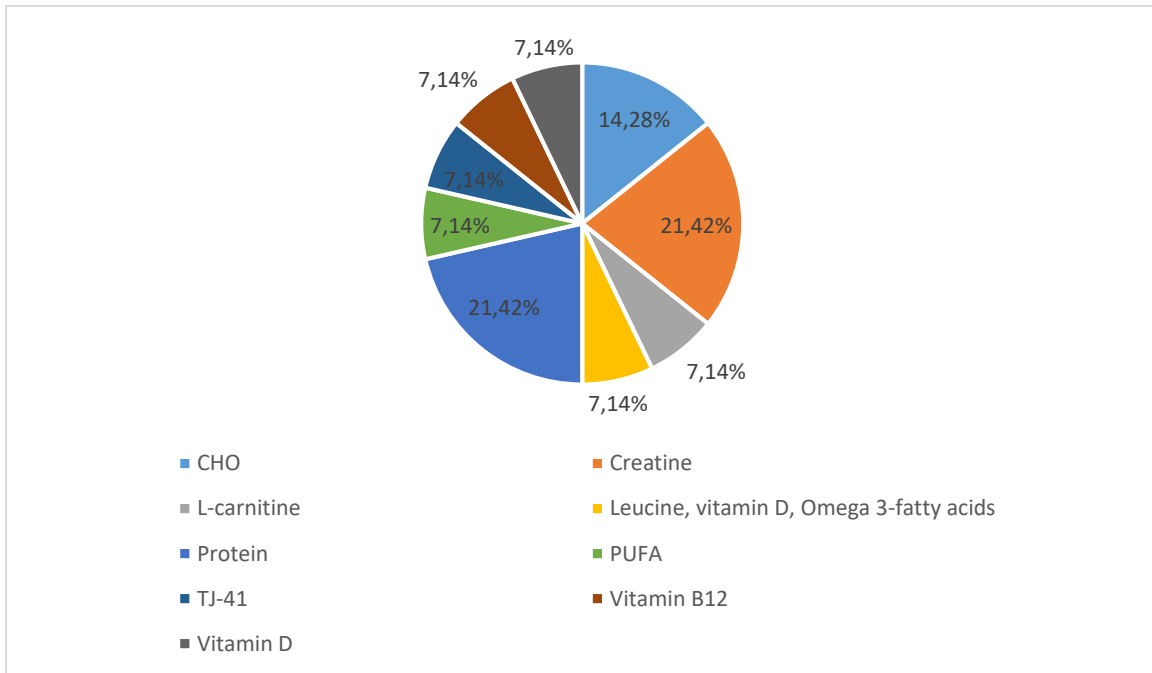


Figure 2 Overview of number of articles found for each supplement; CHO= Carbohydrates, TJ-41= Japanese Herbal Medicine, PUFA= polyunsaturated fatty acid

4.3.2 Carbohydrates (CHO)

Two articles made use of CHO as add-on therapy on exercise training intervention. Results make clear that exercise capacity in both groups receiving PR improve significantly, but no between-group differences are found between PR alone and PR in combination with CHO. Gurgun et al. showed a significant increase in the group receiving pulmonary rehabilitation and nutritional support (PRNS) compared with control ($P < 0.001$), but no significant differences in comparison with the group that only received pulmonary rehabilitation (PR) ($P = 0.020$). Comparable Steiner et al. showed a significant increase in incremental shuttle walk test (ISWT) and endurance shuttle walk test (ESWT) in both groups ($P < 0.01$), but no between group difference compared with placebo ($P = 0.174$). Mean changes in ISWT of the study of Gurgun et al. and Steiner et al. can be found in figure 1.

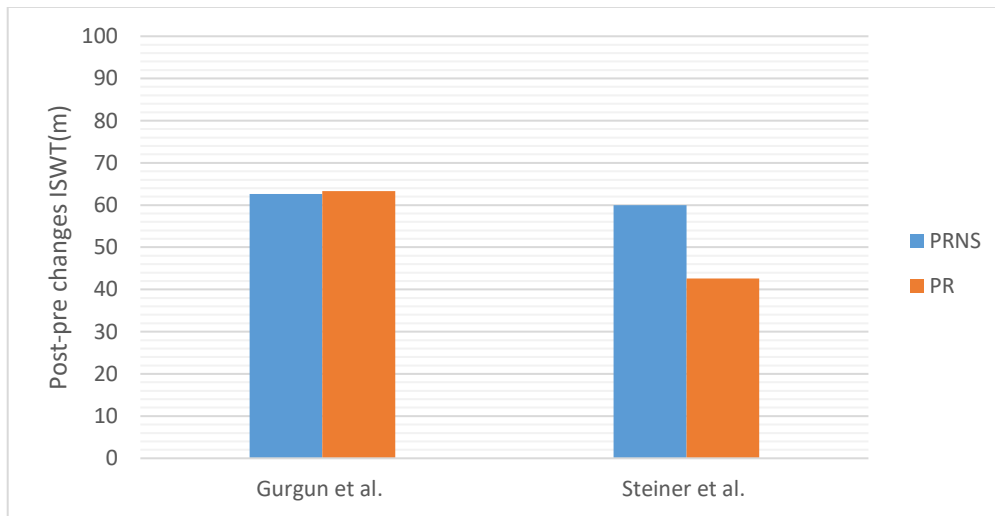


Figure 3 Changes post intervention – pre intervention on the ISWT in both groups in each study implementing CHO supplementation

4.3.3 Creatine

Creatine (Cr) supplementation have been used in three of the included studies. All three studies followed a different protocol for the ingestion of Cr (table 6). The exercise capacity improved in all three studies, but no between group differences were found compared with placebo. ISWT improved 72% in Cr group vs 45% in placebo (between-group difference, $P = 0.2$) (Deacon et al. (2007)). Faager et al. showed significant improvements in both groups in ESWT, Cr group improved 61% compared to 48% in placebo (between-group difference, $P = 0.8$). The investigation of Fuld et al. showed similar improvements in ISWT (Cr, 55m ($P < 0.05$); Placebo, 76m ($P < 0.05$) and ESWT (Cr, 365m ($P < 0.01$); Placebo, 275m ($P < 0.01$)). There were no significant between-group differences. Only Fuld et al. reported significant improvements in strength, when Cr group compared to placebo (lower-limb strength, $P < 0.05$; lower-limb endurance, $P < 0.05$; handgrip strength, $P < 0.05$; handgrip endurance, $P < 0.05$). Deacon et al. and Faager et al. however found no significant between-group improvements in strength. An overview of the results can be found in figure 3 and 4.

Table 6

Different protocols of creatine supplementation

	Deacon et al.		Faager et al.		Fuld et al.	
	Loading (5days)	Maintenance	Loading (7 days)	Maintenance	Loading (14 days)	Maintenance
Cr	22g of Cr/day (divided into four doses)	3.76g of Cr/day	0.3g Cr/kg body weight/day (divided into four doses) (21g for a person of 70kg)	0.07g Cr/kg body weight/day (4.9g for a person of 70kg)	3 doses/day (5g Cr and 35g glucose polymer per dose)	1 dose/day
Placebo	24g of Lactose/day (divided into four doses)	4g of lactose/day	glucose	glucose	3 doses/day (40.7g glucose polymer per dose)	1 dose/day

Cr= Creatine

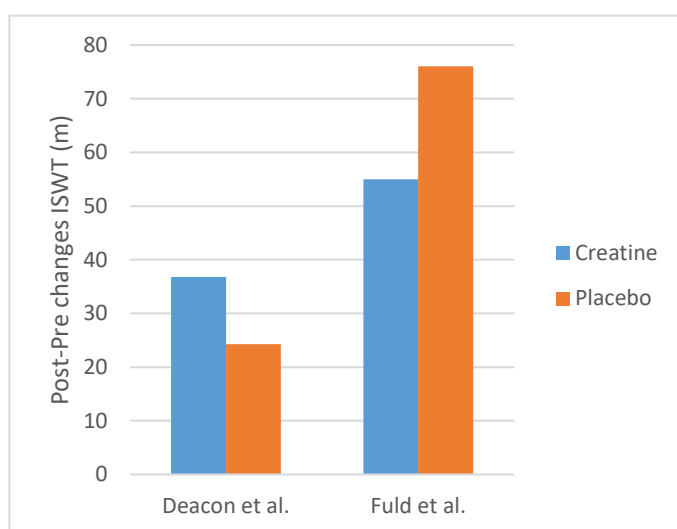


Figure 4 Changes post intervention – pre intervention on the ISWT in both groups in each study implementing creatine supplementation

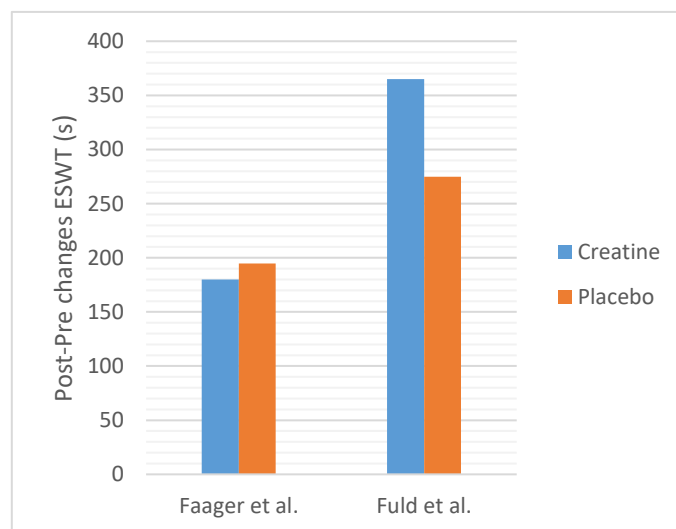


Figure 5 Changes post intervention – pre intervention on the ESWT in both groups in each study implementing creatine supplementation

4.3.3 L-Carnitine

Borgi-Silva et al. investigated the effect of L-carnitine in combination with pulmonary rehabilitation. They found significant improvements in the 6MWT in both groups, L-carnitine group improved 87m (P<0.001) and placebo improved 34m (P<0.05). Borghi-Silva et al. found a significant between-group difference when comparing L-carnitine to placebo (P<0.05).

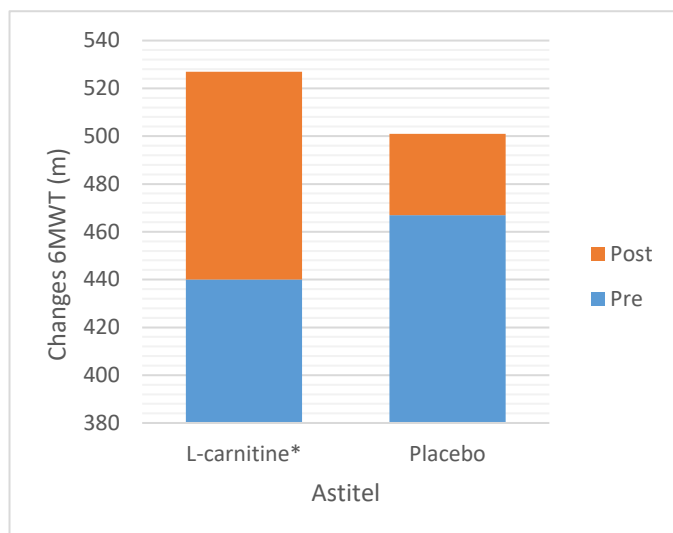


Figure 6 Results of the 6MWT in both groups before and after pulmonary rehabilitation, * indicates significant difference between groups

4.3.4 Leucine, vitamin D & omega 3 fatty acids

Van de Boel et al. investigated the effects of a supplement consisting of different food components (the exact composition can be found in table 8). After PR cycle endurance time improved significantly in both groups (Nutrition: from 323.2 to 467.2 seconds, $P < 0.001$; Placebo: from 237.9 to 482.4 seconds, $P < 0.001$), but there was no significant between-groups difference. Six minutes walking distance (6MWD) did not improve significantly in either group. In the nutrition group Quadriceps muscle strength (QMS) improved from 121.7 to 135.3 newton meter (Nm) ($P < 0.001$), placebo group improved from 121.2 to 132.0Nm ($P < 0.01$). There were no significant differences between groups.

4.3.5 Protein

The effects of protein supplementation were investigated in three articles. All three used different supplementation methods described in table 7. The study of Ahnfeldt-Mollerup et al. concluded that supplementing exercise with protein had no additional effect on any of the outcome measures at the end of nine weeks intervention compared to placebo. However, an effect of time was observed for shuttle walk time (SWT) ($P < 0.001$). Lavolette et al. showed after sixteen weeks a significant effect in cycling endurance time (CET) ($P < 0.05$), that was not found in control group, but the evolution of CET during the trial was not significant different between groups. Suguwara et al. showed that after 12 weeks of intervention, there was a significant increase from baseline in 6MWD ($P < 0.01$) and quadriceps muscle force when compared with the control group. In the control group there was a decrease of 7.1 meters in the 6MWD.

Table 7

Different protocols of protein supplementation

	Ahnfeldt-Mollerup et al.	Laviolette et al.	Suguwara et al.
Protein	2x/day protein bar consisting 9.3g protein	20g pressurized whey	2x/day 200 kcal supplement consisting of protein, fat, sugars and were enriched with omega-3 fatty acids and antioxidant vitamins
Placebo	Isocaloric placebo bar without protein	20g of casein	Dietary instructions

Kcal= kilocalories

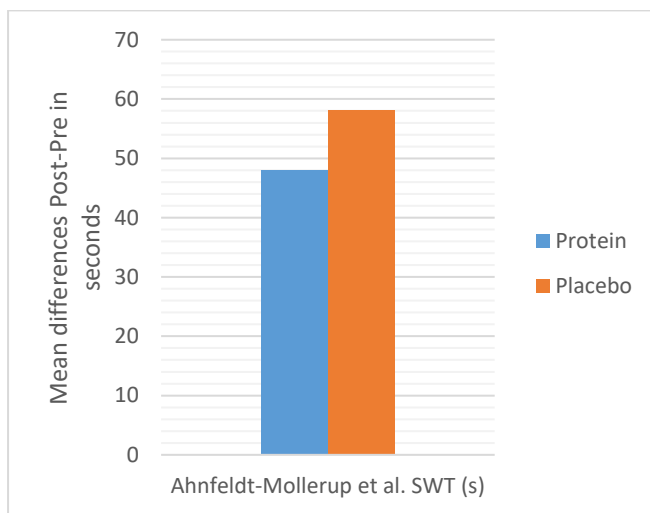


Figure 7 Mean differences in Shuttle walk time (SWT) in seconds.

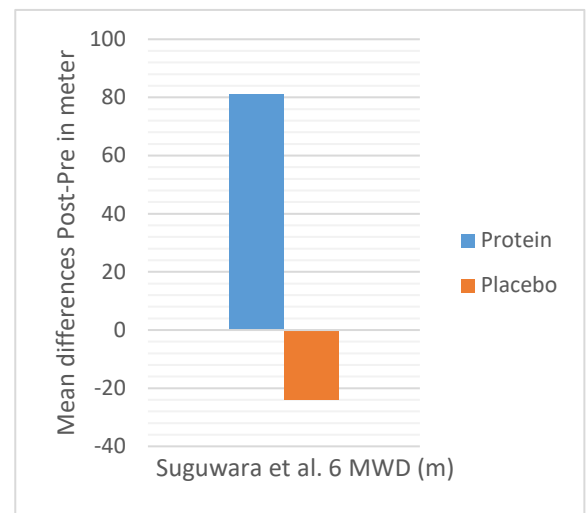


Figure 8 Mean differences in Six-minutes walking distance (6MWD) in meter.

4.3.6 polyunsaturated fatty acids (PUFA)

Broekhuizen et al. investigated the beneficial effects of polyunsaturated fatty acids (PUFA) in combination with an 8-week training program. Following 8 weeks of PUFA supplementation and exercise training the duration of the submaximal bicycle ergometry test was significantly higher compared to baseline in both groups ($P < 0.001$). There was no significant between-group difference ($P = 0.023$). No significant between-group difference was found in peak workload ($P = 0.09$), both groups did improve significantly compared to baseline ($P < 0.0001$). Isokinetic quadriceps strength improved significantly in both groups (within-group differences; PUFA: 9Nm, $P < 0.05$; Placebo: 12Nm, $P < 0.05$), no significant between-group differences were found.

4.3.7 Herbal Japanese medicine (TJ-41)

Hamada et al. investigated the effects of TJ-41. Hochu-ekki-to (TJ-41) is one of the herbal medicines prescribed for viral infections, bacterial infections or post-surgical shock (X. Q. Wang et al., 2004). No significant differences were noted in 6MWD and handgrip strength between baseline and 12 weeks treatment in either group.

4.3.8 Vitamin B12 and D

The effects of Vitamin B12 and Vitamin D were investigated respectively by Paulin et al. and Hornickx et al. Paulin et al. showed improvements in both PR groups cycle ergometry test (PR+S: $P < 0.006$; PR+P: $P < 0.022$). But no significant between-group difference was found between both PR groups. Hornickx et al. demonstrated that both groups improved their quadriceps strength (within group-differences; Vitamin B12: 15Nm; Placebo: 7Nm), but no statistical between-group difference ($P = 0.121$). Exercise performance improved more in the vitamin D group compared to placebo (6MWD within-group differences; Vitamin D: 40m; placebo: 11m) but did not reach statistical significance ($P = 0.130$).

Table 8
Baseline characteristics

Supplement	References	COPD status	Sample size (n) (male/female)	Mean age (y) Mean (SD)	BMI (kg/m ²) Mean (SD)	FEV ₁ (L) Mean (SD)	FEV ₁ (%predicted) Mean (SD)
Carbohydrate							
	Gurgun A et al (2013)	Severe to very severe COPD	PRNS: 15 (13/2) PR: 15 (15/0) CG: 16 (16/0)	PRNS: 64.0 (10.8) PR: 66.8 (9.6) CG: 67.8 (6.6)	PRNS: 17.8 (2.4) PR: 20.0 (1.5) CG: 19.1 (2.1)	PRNS: / PR: / CG: /	PRNS: 41.9 (10.8) PR: 41.9 (13.2) CG: 39.3 (9.3)
	Steiner M et al (2003)	Severe to very severe COPD	EG: 42 (26/16) CG: 43 (27/16)	EG: 66 (9.0) CG: 68 (8.0)	EG: 23.9 (3.5) CG: 23.5 (3.8)	EG: 0.91 (0.4) CG: 0.84 (0.3)	EG: 34.7 (13.6) CG: 34.4 (14.3)

Creatine							
Deacon S et al (2007)	Severe to very severe COPD	EG: 38 (19/19) CG: 42 (31/11)	EG: 67.6 (7.4) CG: 68.3 (8.2)	EG: 28.1 (5.4) CG: 25.7 (5.2)	EG: 1.1 (0.6) CG: 1.1 (0.5)	EG: 45.2 (21.8) CG: 43.0 (19.0)	
Faager G et al (2006)	Stable COPD patients	EG: 13 (6/7) CG: 10 (4/6)	EG: 64 (6) CG: 67 (6)	EG: 25 (4) CG: 22 (3)	EG: / CG: /	EG: 44.0 (21.0) CG: 42.0 (12.0)	
Fuld J et al (2005)	Moderate to severe COPD	EG: 18 (10/8) CG: 20 (13/7)	EG: 61.7 (8.0) CG: 63.7 (9.7)	EG: 23.2 (3.6) CG: 24.3 (6.6)	EG: 1.12 (0.3) CG: 1.13 (0.5)	EG: 45.4 (14.0) CG: 45.4 (16.0)	
L-carnitine							
Borghi-Silva A et al (2006)	Stable COPD patients with FEV ₁ <50%	EG: 8 CG: 8 (Total: 10/6)	EG: 69 (9) CG: 65 (7)	EG: 22 (5) CG: 23 (5)	EG: 0.85 (0.3) CG: 0.87 (0.3)	EG: 38.0 (16.0) CG: 36.0 (12.0)	
Leucine, vitamin D & omega 3 fatty acids							
van de Bool C et al (2017)	Moderate COPD	EG: 42 (18/24) CG: 39 (23/16)	EG: 62.8 (1.3) CG: 62.2 (1.3)	EG: 22.9 (0.4) CG: 22.6 (0.5)	EG: / CG: /	EG: 57.0 (3.3) CG: 53.0 (2.8)	

Protein							
Ahnfeldt-Mollerup P et al (2015)	Majority moderate to severe COPD	EG: 28 (10/18) CG: 25 (13/12)	EG: 67 (9.7) CG: 70 (7.3)	EG: 23.4 (4.3) CG: 24.3 (3.9)	EG: / CG: /	EG: / CG: /	
Laviolette L et al (2010)	Stable COPD patients with FEV ₁ <70%	EG: 12 (10/2) CG: 10 (4/6)	EG: 62.9 (10.1) CG: 67.6 (4.4)	EG: 29.7 (3.6) CG: 26.7 (4.1)	EG: 1.31 (0.4) CG: 1.21 (0.4)	EG: 47 (14) CG: 54 (14)	
Suguwara K et al (2012)	Stable elderly COPD patients with %IBW <110% AND % FEV ₁ <80%	EG: 17 (15/2) CG: 14 (14/0)	EG: 77.4 (5.2) CG: 77.1 (5.8)	EG: / CG: /	EG: 1.0 (0.4) CG: 1.2 (0.4)	EG: 43.4 (18.1) CG: 48.6 (15.2)	
Polyunsaturated fatty acids							
Broekhuizen R et al (2005)	Moderate to very severe	EG: 51 (36/15) CG: 51 (35/16)	EG: 64 (10) CG: 62 (8)	EG: 22.5 (4.0) CG: 22.1 (3.6)	EG: / CG: /	EG: 38.2 (13.1) CG: 35.8 (15.1)	
TJ-41 (Japanese herbal medicine)							
Hamada H et al (2018)	Malnourished patients with moderate to severe COPD	EG: 18 (16/2) CG: 15 (14/1)	EG: 75.3 (6.1) CG: 74.7 (7.1)	EG: 18.9 (2.4) CG: 19.8 (1.4)	EG: 1.1 (0.5) CG: 1.1 (0.5)	EG: 46.9 (18.4) CG: 49.5 (15.8)	

Vitamin B12							
Paulin F et al (2016)	Moderate to severe COPD patients with FEV ₁ <60% of predicted value and exacerbation free in the previous 60 days	Ex + S: 8 (3/5) Ex + P: 8 (3/5) S: 8 (5/3) P: 8 (5/3)	Ex + S: 56.5 (5.0) Ex + P: 65.2 (6.0) S: 63.4 (5.2) P: 58.1 (10.3)	Ex + S: 24.5 (2.9) Ex + P: 25.1 (6.0) S: 24.5 (4.0) P: 28.3 (5.5)	Ex + S: / Ex + P: / S: / P: /	Ex + S: 34.0 (11.0) Ex + P: 39.2 (6.8) S: 32.8 (7.6) P: 41.7 (12.3)	
Vitamin D							
Hornikx M et al (2012)	Current or former smoker above 50y diagnosed with COPD (FEV ₁ <80%)	EG: 25 (19/6) CG: 25 (19/6)	EG: 67 (8) CG: 69 (6)	EG: 25 (5) CG: 24 (6)	EG: 1.22 (0.5) CG: 1.06 (0.2)	EG: / CG: /	

Definition of abbreviations: BMI = body mass index; FEV₁ = forced expiratory volume in 1 second; FVC = forced vital capacity; %IBW = % of ideal body weight
EG = experimental group; CG = control group; PRNS = pulmonary rehabilitation and nutritional support; PR: pulmonary rehabilitation;
Ex + S = exercise + supplementation; Ex + P = exercise + placebo; S = supplementation; P = placebo

Table 9
Data extraction

References	Study duration	Study intervention	Outcome	Results
Carbohydrate				
Gurgun A et al (2013)	8w	<p>Group 1: PRNS (pulmonary rehabilitation + nutritional support) Daily 3 packages of 250ml nutritional drink: (83.3% CHO, 30% fat, 16.7% proteins)</p> <p>PR: 60-80 min/day, 2x/week; 15min cycle ergometer: 50-80% peakVO₂, 50% peak workload, 15 min treadmill training, 5-10 min upper & lower extremity strength training: 8-10 muscles, 8-12 repetitions, 15-20 min relaxation</p> <p>Group 2: PR Group 3: Control usual medical standard of care</p>	<p>- Exercise capacity (6MWT, ISWT, ESWT)</p> <p>- CSA Quadriceps</p>	<p>Exercise capacity</p> <p>In the PRNS and PR, 6MWT and ISWT increased significantly (62.6 ± 42.4 m and 43.3 ± 59.2 m both p = 0.001) and (63.3 ± 70.1 m and 69.3 ± 69m both p = 0.001, respectively). In the control group, 6MWT decreased significantly from baseline (-10.3 ± 16.5 m, p = 0.025). Exercise capacity in PRNS was significantly greater than the controls (P<0.001) but not significantly better in comparison with PR.</p>

Steiner M et al (2003)	7w	<p>Experimental group 3x/day 125ml nutritional supplementation (60% <i>CHO</i>, 20% fat, 20% <i>protein</i>) PR</p> <p>Control group Flavoured non-nutritive placebo PR (PR: 2x/w, 7w; endurance walking exercises, low impact condition exercises + educational sessions)</p>	<p>Primary outcomes Shuttle Walk Test (ISWT & ESWT)</p> <p>Secondary outcomes Muscle strength (IQS & IHGS)</p>	<p>In the experimental and control group, ISWT and ESWT increased significantly (60.0 m and 328 s, $p < 0.01$) and (42.6 m and 191 s, $p < 0.01$).</p> <p>Significant increase in QS for the experimental group (17.4 N, $p <$ 0.05).</p>
---------------------------	----	--	--	---

Creatine				
Deacon S et al (2007)	7w	<p>Experimental group Cr loading: 22g Cr/ 24g lactose daily for 5 days Maintenance: 3.76g Cr/ 4g lactose daily PR</p> <p>Control group Lactose supplementation PR (PR: 21 sessions of outpatient rehabilitation with endurance and resistance training; 60-70% 1RM)</p>	Whole body exercise testing (ISWT & ESWT) Peripheral muscle performance	<p>Loading phase Significant improvement in functional and muscle performance in either experimental (36.8 m and 6.5 Nm, both p <0.01) and control group (24.3 m and 9.9 Nm, both p <0.01).</p> <p>Maintenance phase Functional performance & strength significantly improved from baseline in both experimental (84.0 m and 19.2 Nm, both p <0.01) and control group (83.8 m and 19.5 Nm, both p <0.01). Greater nonsignificant improvement in ISWT in the EG</p>
Faager G et al (2006)	8w	<p>Experimental group 7 days creatine supplementation; 0.3g/kg BW/day (4 doses/day) Following 7 weeks; 0.07g/kg BW/day (1 dose) PR</p> <p>Control group Placebo supplementation (glucose) PR (PR: 2 sessions of 60-75 min/week supervised by a specially trained physiotherapist; 8 different</p>	<p>Primary outcomes Exercise capacity (ISWT & ESWT)</p> <p>Secondary outcomes Grip strength (Jamar dynamometer) Muscle strength Knee extensor fatigue (isokinetic dynamic dynamometer)</p>	<p>ESWT Patients in EG significantly increased average walking time in ESWT (195 s, p <0.01) after training program but not statically significant (p = 0.8) between groups. The median rated leg fatigue tended to decrease in either experimental (3 to 2, p = 0.06) and control group (2 to 0.25, p = 0.36). In comparison between groups there was no significant difference.</p> <p>Muscle strength and force No significant differences in muscle strength between EG and CG (148 Nm and 133 Nm, p = 0.0820) No differences in maximal knee extensor strength within or between groups</p>

*exercises (15 reps & 3 sets),
instructions pursed lip
breathing*

Fuld J et al
(2005)

12
w

Experimental group

Creatine with glucose
polymer; 5.7g creatine
monohydrate (=5g creatine
and 35g glucose)
Loading phase: 3d/day for
14 days
Maintenance: 1x/day, 10w
PR

Control group

Glucose polymer (=40.7g)
PR
*(PR: 16 sessions 2x/w for
1h; warm-up, mobility
training, UL & LL dynamic
strength training, 20 min
cycle ergometry &
stretching exercises)*

Primary outcome

ISWT (distance)

Secondary outcome

ESWT
Incremental cycle
ergometry test
Constant work load cycle
ergometry
Peripheral muscle function
(isokinetic dynamometer)

No significant difference between EG & CG in terms of ISWT distance
(55 m and 76 m, both $p < 0.05$) after the training phase.
Significant increase in muscle function in EG compared to the CG (15.6
reps to 8.4 reps, $p < 0.05$).
Lactate threshold increased from baseline in EG, but not significant
compared with CG (0.11 l/min and 0.04 l/min, $p > 0.05$).

L-carnitin				
Borghi-Silva A et al (2006)	6w	<p>Experimental group 2x/day 1g oral L-carnitine PR</p> <p>Control group Placebo (saline) PR <i>(PR: 1h sessions 3x/w; 30 min walking exercises and inspiratory muscle training. Individual training supervised by physiotherapist)</i></p>	<p>Respiratory muscle strength (MIP & MEP)</p> <p>Exercise capacity (maximal incremental test & 6MWT)</p>	<p>Physiological parameter & performance</p> <p>Significant increase in speed and time in either experimental (0.7 ± 0.4 and 2.8 ± 1.5, both $p < 0.01$) and control group (0.6 ± 0.5 and 2.4 ± 2.1, both $p < 0.05$).</p> <p>Significant improvement in walking distance on 6MWT in either experimental (253 ± 141, $p < 0.01$) and control group (196 ± 186, $p < 0.01$) but EG significant > CG</p> <p>Significant increase in inspiratory muscle strength in both experimental (49 ± 12 to 89 ± 22 cmH₂O, $p < 0.01$) and control group (69 ± 26 to 81 ± 25 cmH₂O, $p < 0.01$).</p>
Leucine, vitamin D & omega 3 fatty acids				
van de Bool C et al (2017)	16w	<p>Experimental group 2-3x/day supplementation (187.5 kcal; 20% protein, 60% CHO and 20% fat with leucine, n-3 PUFA and vitamin D) PR</p> <p>Control group 2-3x/day non-caloric aqueous solution PR <i>(PR: 40 sessions 2-3x/w supervised by trained physiotherapist; high intensity endurance)</i></p>	<p>Primary outcome Quadriceps muscle strength</p> <p>Secondary outcome Cycle endurance time (CET) Inspiratory muscle strength Daily steps 6MWD</p>	<p>Lower limb strength</p> <p>Comparable improvements in quadriceps muscle strength and CET in both experimental (135.3 Nm \pm 8.2, $p < 0.001$ and 468.2 s \pm 54.7, $p < 0.001$) and control group (132.0 ± 7.2, $p < 0.01$ and 482.4 ± 62.5, $p < 0.001$)</p> <p>No difference found in 6MWD within or between groups (EG: 504.0 ± 14.5 to 500.3 ± 17.9 and CG: 492.5 ± 14.0 to 492.0 ± 16.6).</p> <p>Inspiratory muscle strength</p> <p>Significant improvement in EG (7.2 ± 0.4, $p < 0.01$).</p>

exercises and progressive resistance exercises for UL & LL (75% 1RM) + education, healthy nutrition and smoking cessation support)

Protein

Ahnfeldt-Mollerup P et al (2015)	9w	<p>Experimental group Protein bar 2x/day (134.8 kcal; 9.3g protein, 14.6g CHO and 4.2g fat) PR + nurse supervised education</p> <p>Control group PR + nurse supervised education <i>(PR: supervised exercise 1h 2x/w + unsupervised home-based exercises 1x/w; 30min endurance (>60% intensity), resistance & interval training)</i></p>	<p>Primary outcome SWT Maximal muscle strength (iMVC)</p>	<p>EG did not improve more than CG in any of the outcomes. however effect of time was observed in shuttle walk time in EG (p <0.001)</p>
----------------------------------	----	---	--	---

Laviolette L et al (2010)	16 w	<p>Experimental group 20g pressurized whey daily Supplementation phase: 8w Supplementation + exercise phase: 8w</p> <p>Control group Placebo (casein) Supplementation phase: 8w Supplementation + exercise phase: 8w <i>(Exercise training: 3x/w 90min endurance and resistance training + education)</i></p>	<p>Exercise tolerance (CET) Peripheral muscle fatigue (MVC, MTCSA)</p>	<p>Exercise tolerance At week 16 EG showed statistically significant improvement in CET time (p <0.05) this was not seen in the CG.</p> <p>Peripheral muscle function Load (25.8 ± 4.3 vs. 23.7 ± 7.2 kg for EG and CG, respectively; p = 0.42) and time to exhaustion (606.4 ± 347.4 vs. 602.5 ± 362.9 seconds for EG and CG, respectively; p = 0.98) were not different between experimental and control group. No difference in MVC, TWqre, TWQ10 and MTCSA for both groups</p>
Suguwara K et al (2012)	12 w	<p>Experimental group 2x/day whey peptide (200 kcal; 20% protein, 25% lipids ,53.2% sugars and 1.8% fibers) Low-intensity exercise program</p> <p>Control group Normal meals with dietary instructions Low-intensity exercise program</p>	<p>Skeletal muscle strength (MIP & MEP) Exercise tolerance (6MWD)</p>	<p>MIP (39.2 ± 38.9 vs. 0.1 ± 24.1 for EG and CG, respectively; p = 0.003), 6MWD (19.7 ± 24.7 vs. -7.1 ± 50.8 for EG and CG, respectively; p = 0.0137) and quadriceps muscle force significantly increased from baseline through week 12 in the EG compared to CG</p>

Polyunsaturated fatty acids

Broekhuizen R et al (2005)	8w	<p>Experimental group 9 capsules/day (9g PUFA; 3.4g active FA, 400 mg STA, 760 mg GLA, 1200 mg ALA, 700 mg EPA & 340 mg DHA + 3.5 mg /g vitamin E) PR</p> <p>Control group 9 capsules placebo/day (80% palm oil & 20% sunflower oil) Depleted or recent weight loss; 3x daily liquid nutritional supplementation (3.4 g PUFA & 0.6 g ALA) PR (PR: supervised endurance and strength exercise training)</p>	<p>Primary outcome Exercise capacity (ICET, SCET) Skeletal muscle strength Respiratory muscle function (MIP)</p>	<p>Exercise capacity Max load on ICET significantly increased in both groups (EG sign > CG, p = 0.009) Duration of SCET significantly improved in both groups (EG sign > CG, p = 0.023)</p> <p>Peripheral muscle strength Quadriceps muscle strength increased in both experimental (9 ± 21 Nm, p <0.05) and control group (12 ± 24 Nm, p <0.05)</p>
----------------------------	----	--	--	---

TJ-41				
Hamada H et al (2018)	12 w	<p>Experimental group 3x/day 2.5 g TJ-41 powder Low-intensity exercise</p> <p>Control group Low-intensity exercise (<i>Low-intensity exercise: daily at home; UL & LL exercises, respiratory muscle stretching, 20min walking, breathing retraining+ relaxation and stair-climbing exercises under supervision of respiratory therapist</i>)</p>	<p>Primary outcome Exercise capacity (6MWD)</p> <p>Secondary outcome Peripheral muscle strength (MVC)</p>	No significant differences in 6MWD (341.8 ± 103.8 m vs. 359.0 ± 125.1 m for EG and CG, respectively; $p > 0.05$) and peripheral muscle strength (28.2 ± 6.1 kg vs. 28.7 ± 8.0 kg for EG and CG, respectively; $p > 0.05$) in both groups.
Vitamin B12				
Paulin F et al (2016)	8w	<p>Group 1: Supplementation (daily 500 mg vitamin D) PR</p> <p>Group 2: Placebo PR</p> <p>Group 3: Supplementation (daily 500 mg vitamin D)</p> <p>Group 4: placebo (<i>PR: 40min/session, 3x/w; aerobic training: 70% max</i>)</p>	<p>Primary outcome Cycle ergometry endurance (CPET)</p>	<p>Aerobic performance Significant increase on cycle ergometer for T_{lim} in the exercise + supplementation group (410 ± 311 s to 690 ± 481 s, $p = 0.006$), significant increase on cycle ergometer for T_{lim} in the exercise + placebo group (314 ± 230 s to 690 ± 495 s, $p = 0.022$). Non-significant increase in cycle ergometer for T_{lim} in the supplementation group (259 ± 110 s to 312 ± 208 s, $p = 0.234$) and a non-significant decrease on cycle ergometer for T_{lim} in de placebo group (436 ± 143 s to 353 ± 148 s, $p = 0.106$).</p> <p>Significant improvement on cycle ergometer for T_{lim} in supplemented groups compared to non-supplemented groups ($p = 0.044$).</p>

load in incremental CPET
resistance training: flexion
& extension exercises of
large muscle groups (1-
2kg ,3x12 reps)

Vitamin D

Hornikx M
etal
(2012)

12
w

Experimental group

Monthly dose vitamin D
(100 000 IU of
cholecalciferol)
PR

Control group

Placebo (4 ml arachidis
oleum)
PR

(PR: 90 min sessions,
3x/w; cycling, walking,
stair climbing, UL & LL
strength exercises (3x8
reps) + arm cranking)

Respiratory muscle strength
(MIP & MEP)

Functional exercise capacity
(6MWD)

Max exercise capacity (ICET)

Muscle strength

Statistical significantly higher increase in max inspiratory strength (-11 ± 12 cmH₂O vs. 0 ± 14 cmH₂O for EG and CG, respectively; $p = 0.004$) in EG compared to CG .

More improvement in quadriceps muscle strength (15 ± 16 Nm vs. 7 ± 19 Nm for EG and CG, respectively; $p = 0.121$) and max expiratory strength (13 ± 35 cmH₂O vs 6 ± 41 cmH₂O for EG and CG, respectively; $p = 0.511$) in EG compared to CG

Exercise performance

VO₂ max significant improved (110 ± 211 ml/min vs. -20 ± 187 ml/min for EG and CG, respectively; $p = 0.029$) in EG compared to CG.

More improvement in max load (10 ± 13 W vs. 3 ± 13 W for EG and CG, respectively; $p = 0.053$) and 6MWD (40 ± 55 m vs. 11 ± 74 m for EG and CG, respectively; $p = 0.130$) EG compared to CG.

Definition of abbreviations: 6MWT = six minute walking test; 6MWD = six minute walking distance; ISWT = incremental shuttle walk test; ESWT = endurance shuttle walk test; CET = cycle ergometer test; ICET = incremental cycle ergometer test; SCET = submaximal cycle ergometer test; CPET = cardio pulmonary exercise test; 1RM = one repetition maximum; IQS = isometric quadriceps strength; IHGS = isometric handgrip strength; iMVC = isometric maximal voluntary contraction; MVC = maximal voluntary contraction; TWqre = twitch force quadriceps at rest; TWq10 = twitch force quadriceps at 10 minutes; MIP = maximal inspiratory pressure; MEP = maximal expiratory pressure; PRNS = pulmonary rehabilitation and nutritional support; PR: pulmonary rehabilitation; Ex + S = exercise + supplementation; Ex + P = exercise + placebo; S = supplementation; P = placebo

5. Discussion

5.1 Reflection quality studies

The NIH quality assessment for controlled studies is a checklist for studies with an experimental design but most studies didn't described their protocol in depth. For example, several studies mentioned that randomization and blinding were applied but not their used method. This resulted in a lower score on the checklist and therefore the quality of some studies might be underestimated. In almost all studies, the adherence in the different intervention protocols was not described. The most common weakness in the included studies were the low whole group sample size ($n = <60$), the study duration (< 12 weeks) and no description of the used randomization method.

5.2 Reflection findings in function of research question

Exercise intolerance arises not only from dyspnea but also from peripheral muscle fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). An alteration of high energy phosphate metabolism in muscles may contribute to exercise intolerance (Hamaoka et al. 2005). Previous studies have demonstrated that the adenosine triphosphate (ATP) concentration in patients with COPD is 7.1% lower compared to healthy individuals (Green et al, 2008), therefore creatine supplementation may be beneficial in patients with COPD. Creatine is a naturally occurring compound found principally in skeletal muscle, and in its free and phosphorylated forms it plays a pivotal role in the regulation and homeostasis of skeletal muscle energy metabolism (Bessman & Fony, 1966; Bessman & Geiger, 1981; Meyer, Sweeney & Kushmerick, 1984). It is now generally accepted that the maintenance of phosphocreatine availability is important to the continuation of muscle force production (Katz, Sahlin & Henriksson, 1986). It has recently been shown that ingestion of 20-30 g Cr/day for several days can lead to a $> 20\%$ increase in human skeletal muscle total Cr content, of which 20-30% is in the form of PCr. It also appears that muscle Cr uptake is augmented if submaximal exercise is performed during the period of supplementation (Harris, Soderlund & Hultman, 1992). Dietary creatine supplementation combined with 12 to 14 weeks of whole body resistance training programs in elderly has been shown to have an ergogenic effect, enhancing isometric muscle strength, lower body endurance and lean body mass, but not functional capacity (Chrusch, Chilibeck, Chad, Davison & Burke DG, 2001; Brose, Parise & Tarnopolsky, 2003). Patients with chronic heart failure have skeletal muscle abnormalities similar to those found in COPD and experience early exertional fatigue during exercise. Short-term creatine supplementation (10 days) in patients with chronic heart failure and low basal levels of Cr significantly increased quadriceps muscle strength (5%) and muscle endurance (10-20%) (Gordon et al., 1995). In our systematic review, only Fuld and colleagues showed a significant increase in muscle performance in the Cr, compared with placebo, after a two week loading phase (15 g daily) and a further significant improvement after maintenance supplementation (5 g daily) combined with eight weeks of exercise training (Fuld et al., 2005). Fuld et al used Cr with glucose polymer, which may increase gastrointestinal uptake (Deacon et al, 2008).

The importance of nutrition in improving performance in elite sport is now recognized. Athletes are advised to maximize carbohydrate intake during training and before competition (Devlin & Williams, 1991). Carbohydrate availability may be of even greater importance in physically deconditioned individuals including those with COPD because they are more reliant on carbohydrate sources as fuel for muscular contraction (Hurley et al, 1986). Moreover, exercise may impose greater energy costs in patients with COPD because of increases in the work of breathing and impaired oxidative metabolism in the peripheral muscles (Palange et al, 1995). We were unable to find a statistically significant difference in exercise capacity after carbohydrate supplementation combined with exercise training compared to exercise alone. However, in the study of Steiner et al, a significant increase in quadriceps strength in the experimental group was reported. This finding may be due to the exercise training rather than the add-on nutritional supplementation.

L-carnitine is an essential amine whose function has been related to lipid metabolism, sparing muscle glycogen, improving tolerance to physical activity exercise and reducing muscle fatigue (Brass, 2000). In an experimental study, L-carnitine directly improved the fatigue characteristics of muscles enriched in type 1 fibers when evaluated by the kinetics of contraction and relaxation during a stimulation protocol (Brass, Scarrow, Ruff, Masterson, & Van Lunteren, 1993). Some studies have shown improvement of exercise performance in patients with cardiovascular (Löster, Mieke, Punzel, Stiller, Pankau, & Schauer, 1999) and peripheral disease (Barker, Green, Askew, Green & Walker, 2001). In the study of Borghi-silva et al, beneficial effects of L-carnitine supplementation in enhancing physiological responses at identical levels of exercise, reducing lactate concentration, improving exercise tolerance and inspiratory muscle strength in COPD are reported. We advise to implement L-carnitine supplementation in patients with characteristics of muscle fatigue and decreased muscle strength in combination with exercise training to maximize the effect. However, it is important to now the adverse effects of L-carnitine supplementation. Song et al (2017) reported dry mouth, gastro-intestinal problems and rash as major adverse events in patients with chronic heart failure.

Oxidative stress is a prominent feature in COPD linked to disease progression, exercise tolerance and peripheral muscle dysfunction (Koechlin et al, 2004; Gosker et al, 2005). Whey is rich in cysteine and other essential amino acids (Nicodemo, Ismail, Lands, L & Kubow, 2000), which can increase the synthesis of glutathione, a crucial intracellular antioxidant (Zavorsky, Kubow, Grey, Riverin, & Lands, 2007). Previous studies demonstrated that supplementation with pressurized whey increased intracellular glutathione and improved pulmonary function and systemic markers of inflammation in patients with cystic fibrosis (Lands, Iskandar, Beaudoin, Meehan, Dauletbaev & Berthiame, 2010). These findings confirm the results of our systematic review. Laviolette et al reported a significant increase in constant work rate cycle endurance after 16 weeks of supplementation with pressurized whey in combination with exercise training. Whereas Suguwara et al reported a significant increase in six-minute walking distance after 12 weeks of supplementation with

whey peptide in combination with low-intensity exercise program. We advise to implement pressurized whey supplementation in patients with characteristics of increased systemic markers of inflammation in combination with exercise training to maximize the effect.

5.3 Reflection strengths/weaknesses literature study

A major strength of our study is the extensive search strategy. We tried to combine every relevant term in order to find all the eligible articles which could give an answer to our research question. Another strength is the comprehensive data extraction. This gives a clear overview of the different supplements in combination with exercise training. The quality assessment based on the NIH quality assessment was challenging. Some questions were unclear and therefore difficult to score. We described every type of nutritional supplementation that is known in the COPD literature. This gives a wide domain of nutritional supplements that can be used in patients with COPD. Because of the fact that not every supplement is beneficial in patients with COPD, further research in other pathologies is necessary. Most studies used a low proportion of women, therefore there is only limited generalizability of the results for women.

5.4 Recommendations

We have found a beneficial effect of add-on nutritional supplementation with L-carnitine and whey protein to exercise training on the exercise capacity and muscle function in patients with COPD. No beneficial effect of CHO, creatine, polyunsaturated fatty acids, leucine, vitamin D, omega-3 fatty acids, vitamin B12 and TJ-41 is found. A possible explanation for these findings is the low mean sample size (N = 53) and low mean study duration (nine weeks), therefore we recommend double-blind, placebo controlled trials with a higher whole group sample size (N >100) and longer study duration (>12 weeks).

6. Conclusion

We can conclude that add-on nutritional supplementation intervention with L-carnitine and whey protein to exercise training have a beneficial effect on the exercise capacity and muscle function in patients with COPD. Carbohydrates, creatine, polyunsaturated fatty acids, leucine, vitamin D, omega-3 fatty acids, vitamin B12 and TJ-41 have no beneficial effect on the exercise capacity and peripheral muscle function in patients with COPD. Further research on the possible effects of these supplements is necessary, therefore we recommend double-blind, placebo controlled trials with a higher whole group sample size (N >100) and longer study duration (>12 weeks).

7. References

1. Agusti, A. G. (2005). Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*, 2(4), 367-370; discussion 371-362. doi:10.1513/pats.200504-026SR
2. Ahmed-Sarwar, N., Pierce, D. P., & Holub, D. C. (2015). COPD: Optimizing treatment. *J Fam Pract*, 64(10), 610-623.
3. Ahnfeldt-Mollerup, P., Hey, H., Johansen, C., Kristensen, S., Brix Lindskov, J., & Jensahnfeldt-Mollerupen, C. (2015). The effect of protein supplementation on quality of life, physical function, and muscle strength in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Phys Rehabil Med*, 51(4), 447-456.
4. Anto, J. M., Vermeire, P., Vestbo, J., & Sunyer, J. (2001). Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 17(5), 982-994. ..
5. Barker, G. A., Green, S., Askew, C. D., Green, A. A., & Walker, P. J. (2001). Effect of propionyl-L-carnitine on exercise performance in peripheral arterial disease. *Med Sci Sports Exerc*, 33(9), 1415-1422.
6. Barreiro, E., Bustamante, V., Cejudo, P., Galdiz, J. B., Gea, J., de Lucas, P., . . . Rodriguez-Gonzalez Moro, J. M. (2015). Guidelines for the evaluation and treatment of muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol*, 51(8), 384-395. doi:10.1016/j.arbres.2015.04.011
7. Bessman, S. P., & Fonyo, A. (1966). The possible role of the mitochondrial bound creatine kinase in regulation of mitochondrial respiration. *Biochem Biophys Res Commun*, 22(5), 597-602.
8. Bessman, S. P., & Geiger, P. J. (1981). Transport of energy in muscle: the phosphorylcreatine shuttle. *Science*, 211(4481), 448-452.
9. Borghi-Silva, A., Baldissera, V., Sampaio, L. M., Pires-DiLorenzo, V. A., Jamami, M., Demonte, A., . . . Costa, D. (2006). L-carnitine as an ergogenic aid for patients with chronic obstructive pulmonary disease submitted to whole-body and respiratory muscle training programs. *Braz J Med Biol Res*, 39(4), 465-474. doi:/s0100-879x2006000400006
10. Brass, E. P. (2000). Supplemental carnitine and exercise. *Am J Clin Nutr*, 72(2 Suppl), 618s-623s. doi:10.1093/ajcn/72.2.618S
11. Brass, E. P., Scarrow, A. M., Ruff, L. J., Masterson, K. A., & Van Lunteren, E. (1993). Carnitine delays rat skeletal muscle fatigue in vitro. *J Appl Physiol* (1985), 75(4), 1595-1600. doi:10.1152/jappl.1993.75.4.1595
12. Broekhuizen, R., Wouters, E. F. M., Creutzberg, E. C., Weling-Scheepers, C., & Schols, A. (2005). Polyunsaturated fatty acids improve exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 60(5), 376-382. doi:10.1136/thx.2004.030858
13. Brose, A., Parise, G., & Tarnopolsky, M. A. (2003). Creatine supplementation enhances isometric strength and body composition improvements following strength exercise training in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 58(1), 11-19. doi:10.1093/gerona/58.1.b11
14. Camillo, C. A., Osadnik, C. R., van Remoortel, H., Burtin, C., Janssens, W., & Troosters, T. (2016). Effect of "add-on" interventions on exercise training in individuals with COPD: a systematic review. *ERJ Open Res*, 2(1). doi:10.1183/23120541.00078-2015
15. Casaburi, R. (2000). Skeletal muscle function in COPD. *Chest*, 117(5 Suppl 1), 267s-271s.
16. Chrusch, M. J., Chilibeck, P. D., Chad, K. E., Davison, K. S., & Burke, D. G. (2001). Creatine supplementation combined with resistance training in older men. *Med Sci Sports Exerc*, 33(12), 2111-2117.
17. Collins, P. F., Elia, M., & Stratton, R. J. (2013). Nutritional support and functional capacity in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respirology*, 18(4), 616-629. doi:10.1111/resp.12070
18. Deacon, S. J., Vincent, E. E., Greenhaff, P. L., Fox, J., Steiner, M. C., Singh, S. J., & Morgan, M. D. (2008). Randomized controlled trial of dietary creatine as an adjunct therapy to physical training in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 178(3), 233-239. doi:10.1164/rccm.200710-1508OC
19. Faager, G., Soderlund, K., Skold, C. M., Rundgren, S., Tollback, A., & Jakobsson, P. (2006). Creatine supplementation and physical training in patients with COPD: a double blind, placebo-controlled study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 1(4), 445-453.
20. Ferreira, I. M., Brooks, D., White, J., & Goldstein, R. (2012). Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(12). doi:10.1002/14651858.CD000998.pub3
21. Foods, nutrition and sports performance. (1991). *Journal of Sports Sciences*, 9(sup1), 3-3. doi:10.1080/02640419108729862

22. Fuld, J. P., Kilduff, L. P., Neder, J. A., Pitsiladis, Y., Lean, M. E., Ward, S. A., & Cotton, M. M. (2005). Creatine supplementation during pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, *60*(7), 531-537. doi:10.1136/thx.2004.030452
23. (GOLD), G.I.f.C.O.L.D., *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2019.
24. Gordon, A., Hultman, E., Kaijser, L., Kristjansson, S., Rolf, C. J., Nyquist, O., & Sylven, C. (1995). Creatine supplementation in chronic heart failure increases skeletal muscle creatine phosphate and muscle performance. *Cardiovasc Res*, *30*(3), 413-418.
25. Gosker, H. R., Bast, A., Haenen, G. R., Fischer, M. A., van der Vusse, G. J., Wouters, E. F., & Schols, A. M. (2005). Altered antioxidant status in peripheral skeletal muscle of patients with COPD. *Respir Med*, *99*(1), 118-125.
26. Green, H. J., Burnett, M. E., D'Arsigny, C. L., O'Donnell, D. E., Ouyang, J., & Webb, K. A. (2008). Altered metabolic and transporter characteristics of vastus lateralis in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* (1985), *105*(3), 879-886. doi:10.1152/jappphysiol.90458.2008
27. Gurgun, A., Deniz, S., Argin, M., & Karapolat, H. (2013). Effects of nutritional supplementation combined with conventional pulmonary rehabilitation in muscle-wasted chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, randomized and controlled study. *Respirology*, *18*(3), 495-500. doi:10.1111/resp.12019
28. Hamada, H., Sekikawa, K., Murakami, I., Aimoto, K., Kagawa, K., Sumigawa, T., . . . Hattori, N. (2018). Effects of Hochuekkito combined with pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Experimental and Therapeutic Medicine*, *16*(6), 5236-5242. doi:10.3892/etm.2018.6837
29. Hamaoka, T., Tatsumi, K., Saito, Y., Arai, Y., Horie, Y., Masuyama, S., . . . Kuriyama, T. (2005). Metabolic activity in skeletal muscles of patients with non-hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease studied by ³¹P-magnetic resonance spectroscopy. *Respirology*, *10*(2), 164-170. doi:10.1111/j.1440-1843.2005.00696.x
30. Harris, R. C., Soderlund, K., & Hultman, E. (1992). Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation. *Clin Sci (Lond)*, *83*(3), 367-374.
31. Hornikx, M., Van Remoortel, H., Lehouck, A., Mathieu, C., Maes, K., Gayan-Ramirez, G., . . . Janssens, W. (2012). Vitamin D supplementation during rehabilitation in COPD: a secondary analysis of a randomized trial. *Respir Res*, *13*, 84. doi:10.1186/1465-9921-13-84
32. Hsieh, M. J., Yang, T. M., & Tsai, Y. H. (2016). Nutritional supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Formos Med Assoc*, *115*(8), 595-601. doi:10.1016/j.jfma.2015.10.008
33. Hurley, B. F., Nemeth, P. M., Martin, W. H., 3rd, Hagberg, J. M., Dalsky, G. P., & Holloszy, J. O. (1986). Muscle triglyceride utilization during exercise: effect of training. *J Appl Physiol* (1985), *60*(2), 562-567. doi:10.1152/jappphysiol.1986.60.2.562
34. Katz, A., Sahlin, K., & Henriksson, J. (1986). Muscle ATP turnover rate during isometric contraction in humans. *J Appl Physiol* (1985), *60*(6), 1839-1842. doi:10.1152/jappphysiol.1986.60.6.1839
35. Koechlin, C., Couillard, A., Simar, D., Cristol, J. P., Bellet, H., Hayot, M., & Prefaut, C. (2004). Does oxidative stress alter quadriceps endurance in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med*, *169*(9), 1022-1027. doi:10.1164/rccm.200310-1465OC
36. Lands, L. C., Iskandar, M., Beaudoin, N., Meehan, B., Daultbaev, N., & Berthiaume, Y. (2010). Dietary supplementation with pressurized whey in patients with cystic fibrosis. *J Med Food*, *13*(1), 77-82. doi:10.1089/jmf.2008.0326
37. Lavolette, L., Lands, L. C., Daultbaev, N., Saey, D., Milot, J., Provencher, S., . . . Maltais, F. (2010). Combined effect of dietary supplementation with pressurized whey and exercise training in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled, double-blind pilot study. *J Med Food*, *13*(3), 589-598. doi:10.1089/jmf.2009.0142
38. Loster, H., Mieke, K., Punzel, M., Stiller, O., Pankau, H., & Schauer, J. (1999). Prolonged oral L-carnitine substitution increases bicycle ergometer performance in patients with severe, ischemically induced cardiac insufficiency. *Cardiovasc Drugs Ther*, *13*(6), 537-546.
39. Man, W. D., Kemp, P., Moxham, J., & Polkey, M. I. (2009). Skeletal muscle dysfunction in COPD: clinical and laboratory observations. *Clin Sci (Lond)*, *117*(7), 251-264. doi:10.1042/cs20080659
40. Mete, B., Pehlivan, E., Gulbas, G., & Gunen, H. (2018). Prevalence of malnutrition in COPD and its relationship with the parameters related to disease severity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, *13*, 3307-3312. doi:10.2147/copd.S179609
41. Meyer, R. A., Sweeney, H. L., & Kushmerick, M. J. (1984). A simple analysis of the "phosphocreatine shuttle". *Am J Physiol*, *246*(5 Pt 1), C365-377. doi:10.1152/ajpcell.1984.246.5.C365

42. National Heart, Lung and Blood Institute. Retrieved from <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>
43. Nicodemo, A., Ismail, A. A., Lands, L. C., & Kubow, S. (2000). The effects of whey proteins on lipoprotein metabolism and oxidative stress: a review of human and animal studies. *Recent research developments in lipids*, 4(2), 245-302.
44. Palange, P., Forte, S., Felli, A., Galassetti, P., Serra, P., & Carlone, S. (1995). Nutritional state and exercise tolerance in patients with COPD. *Chest*, 107(5), 1206-1212. doi:10.1378/chest.107.5.1206
45. Paulin, F. V., Zagatto, A. M., Chiappa, G. R., & Muller, P. T. (2017). Addition of vitamin B12 to exercise training improves cycle ergometer endurance in advanced COPD patients: A randomized and controlled study. *Respir Med*, 122, 23-29. doi:10.1016/j.rmed.2016.11.015
46. Qaseem, A., Wilt, T. J., Weinberger, S. E., Hanania, N. A., Criner, G., van der Molen, T., . . . Society, t. E. R. (2011). Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Annals of Internal Medicine*, 155(3), 179-191. doi:10.7326/0003-4819-155-3-201108020-00008
47. Raherison, C., & Girodet, P.-O. (2009). Epidemiology of COPD. *European Respiratory Review*, 18(114), 213-221. doi:10.1183/09059180.00003609
48. Song, X., Qu, H., Yang, Z., Rong, J., Cai, W., & Zhou, H. (2017). Efficacy and safety of l-carnitine treatment for chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BioMed research international*, 2017.
49. Soriano, J. B., Abajobir, A. A., Abate, K. H., Abera, S. F., Agrawal, A., Ahmed, M. B., . . . Collabor, G. B. D. C. R. D. (2017). Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respiratory Medicine*, 5(9), 691-706. doi:10.1016/s2213-2600(17)30293-x
50. Steiner, M. C., Barton, R. L., Singh, S. J., & Morgan, M. D. (2003). Nutritional enhancement of exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Thorax*, 58(9), 745-751.
51. Sugawara, K., Takahashi, H., Kashiwagura, T., Yamada, K., Yanagida, S., Homma, M., . . . Shioya, T. (2012). Effect of anti-inflammatory supplementation with whey peptide and exercise therapy in patients with COPD. *Respir Med*, 106(11), 1526-1534. doi:10.1016/j.rmed.2012.07.001
52. van de Bool, C., Rutten, E. P. A., van Helvoort, A., Franssen, F. M. E., Wouters, E. F. M., & Schols, A. (2017). A randomized clinical trial investigating the efficacy of targeted nutrition as adjunct to exercise training in COPD. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 8(5), 748-758. doi:10.1002/jcsm.12219
53. Vestbo, J., Hurd, S. S., Agustí, A. G., Jones, P. W., Vogelmeier, C., Anzueto, A., . . . Rodriguez-Roisin, R. (2013). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*, 187(4), 347-365. doi:10.1164/rccm.201204-0596PP
54. Vogelmeier, C. F., Criner, G. J., Martinez, F. J., Anzueto, A., Barnes, P. J., Bourbeau, J., . . . Agustí, A. (2017). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J*, 49(3). doi:10.1183/13993003.00214-2017
55. Wang, X. Q., Takahashi, T., Zhu, S.-J., Moriya, J., Saegusa, S., Yamakawa, J. i., . . . Kanda, T. (2004). Effect of Hochu-ekki-to (TJ-41), a Japanese Herbal Medicine, on Daily Activity in a Murine Model of Chronic Fatigue Syndrome. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 1(2), 203-206. doi:10.1093/ecam/neh020
56. Wüst, R. C., & Degens, H. (2007). Factors contributing to muscle wasting and dysfunction in COPD patients. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 2(3), 289-300.
57. Zavorsky, G. S., Kubow, S., Grey, V., Riverin, V., & Lands, L. C. (2007). An open-label dose-response study of lymphocyte glutathione levels in healthy men and women receiving pressurized whey protein isolate supplements. *Int J Food Sci Nutr*, 58(6), 429-436. doi:10.1080/09637480701253581

8. Appendix

Table 1

Hits Pubmed

	Mesh-Terms and key words in Pubmed	Hits January 2019	Hits May 2019
#1	Chronic obstructive pulmonary disease*[Title/Abstract]	43 112	44 591
#2	COPD [MeSH Terms]	50 255	51 566
#3	COPD [Title/Abstract]	40 606	42 007
#4	Chronic bronchitis [Title/Abstract]	9 678	9 702
#5	Pulmonary emphysema [Title/Abstract]	5 121	5 151
#6	Chronic airflow obstruction*[Title/Abstract]	567	568
#7	Chronic obstructive lung disease*[Title/Abstract]	4 232	4 288
#8	Chronic obstructive airway disease*[Title/Abstract]	360	362
#9	COAD[Title/Abstract]	277	296
#A	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	86 413	88 444
#10	Nutritional support [MeSH Terms]	42 968	43 432
#11	Nutritional support [Title/Abstract]	7 706	7 831
#12	Nutrition therapy [MeSH Terms]	93 987	98 331
#13	Performance enhancing substances [MeSH Terms]	754	815
#14	Performance enhancing substance*[Title/Abstract]	147	149
#15	Performance enhancing drug*[Title/Abstract]	325	335
#16	Ergogenic substance*[Title/Abstract]	28	29
#17	Dietary supplement [MeSH Terms]	66 272	68 631
#18	Dietary supplement*[Title/Abstract]	16 862	17 462
#19	Food supplement*[Title/Abstract]	3 273	3 414
#20	Neutraceutical*[Title/Abstract]	166	171
#21	Nutraceutical*[Title/Abstract]	5 380	5 775
#22	Nutriceutical*[Title/Abstract]	158	163
#23	Nutrition therapy [Title/Abstract]	1 577	1 632
#24	Sports nutritional sciences [MeSH Terms]	42	45
#25	Sport nutrition*[Title/Abstract]	132	133
#26	Exercise nutrition*[Title/Abstract]	334	361
#27	Protein supplement*[Title/Abstract]	2 109	2 137
#28	Amino acid supplement*[Title/Abstract]	999	1 014
#29	Vitamin supplement*[Title/Abstract]	2 908	2 963
#30	Antioxidant supplement*[Title/Abstract]	1 922	1 954
#31	Nutritional supplement*[Title/Abstract]	5 703	5 892
#B	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	186 892	191 882
#32	Physical endurance [Title/Abstract]	422	439
#33	Physical capacity [Title/Abstract]	1 748	1 798
#34	Exercise performance [Title/Abstract]	5 539	5 648
#35	Exercise endurance [Title/Abstract]	583	550
#36	Exercise capacity [Title/Abstract]	11 800	12 087
#37	Aerobic capacity [Title/Abstract]	4 787	4 901

#38	Aerobic performance [Title/Abstract	666	679
#39	Physical endurance [MeSH Terms]	31 264	31 783
#40	Exercise tolerance [MeSH Terms]	11 397	11 698
#41	Exercise tolerance [Title/Abstract]	7 781	7 894
#42	Physical exertion [Title/Abstract]	2 047	2 098
#43	Physical effort [Title/Abstract]	1 188	1 215
#44	Physical effort [MeSH Terms]	55 620	55 786
#45	Exercise test [MeSH Terms]	60 671	61 561
#46	Walk test [Title/Abstract]	6 690	6 992
#47	Cardiopulmonary exercise test [Title/Abstract]	1 358	1 427
#48	Incremental exercise test [Title/Abstract]	783	795
#49	Maximal exercise test [Title/Abstract]	801	820
#50	Submaximal exercise test [Title/Abstract]	335	340
#51	Cycle test [Title/Abstract]	469	476
#52	Treadmill [Title/Abstract]	29 713	30 287
#53	Constant work-rate test [Title/Abstract]	26	26
#54	Shuttle walk test [Title/Abstract]	323	339
#55	ISWT [Title/Abstract]	177	184
#56	ESWT [Title/Abstract]	814	846
#57	Incremental shuttle walk test [Title/Abstract]	186	198
#58	Endurance shuttle walk test [Title/Abstract]	66	69
#59	6MWT [Title/Abstract]	2 515	2 440
#60	6MWD [Title/Abstract]	1 470	1 427
#61	6 minute walk test [Title/Abstract]	2 922	2 437
#62	6 minute walk distance [Title/Abstract]	1 300	1 141
#63	VO2 [Title/Abstract]	12 772	13 611
#64	Maximal oxygen uptake [Title/Abstract]	4 445	4 513
#65	Physical performance [Title/Abstract]	7 880	8 208
#66	Aerobic endurance [Title/Abstract]	570	580
#67	Biodex [Title/Abstract]	762	787
#68	Cybox [Title/Abstract]	804	807
#69	One repetition max [Title/Abstract]	7	7
#70	Handheld dynamometry [Title/Abstract]	106	112
#71	Isokinetic leg strength [Title/Abstract]	35	35
#72	Isometric leg strength [Title/Abstract]	24	23
#73	Ergospirometry [Title/Abstract]	208	205
#74	Quadriceps [Title/Abstract]	14 487	14 637
#75	Hamstrings [Title/Abstract]	2 315	2 588
#76	Leg extension [Title/Abstract]	973	1 019
#77	Leg flexion [Title/Abstract]	142	153
#78	Peripheral muscle [Title/Abstract]	953	961
#79	Locomotor muscle [Title/Abstract]	221	224
#80	Strength [Title/Abstract]	295 993	263 809
#81	Force [Title/Abstract]	303 473	233 529
#82	Power [Title/Abstract]	289 250	289 159
#83	Power [MeSH Terms]	12 146	12 281
#C	#32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54	918 492	923 577

	OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83		
#	#A AND #B AND #C	139	144

Table 2
Hits Web of Science

	Mesh-Terms and key words in Web of Science	Hits January 2019	Hits May 2019
#1	Chronic obstructive pulmonary disease*[TS]	49 351	50 610
#2	COPD[TS]	55 265	57 213
#3	Chronic bronchitis[TS]	10 953	11 016
#4	Pulmonary emphysema[TS]	12 293	12 464
#5	Chronic airflow obstruction*[TS]	2 338	2 379
#6	Chronic obstructive lung disease*[TS]	23 055	23 456
#7	Chronic obstructive airway disease*[TS]	11 570	11 727
#8	COAD[TS]	546	567
#A	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	91 659	94 197
#9	Protein supplement*[TS]	73 432	75 618
#10	Amino acid supplement*[TS]	18 237	18 750
#11	Vitamin supplement*[TS]	53 714	55 188
#12	Antioxidant supplement*[TS]	29 596	30 832
#13	Nutritional support[TS]	18 307	18 820
#14	Nutrition therapy[TS]	15 189	15 542
#15	Sports nutritional sciences[TS]	86	94
#16	Sport* nutrition*[TS]	3 561	3 715
#17	Exercise* nutrition*[TS]	12 770	13 320
#18	Performance enhancing substance*[TS]	2 807	2 954
#19	Performance enhancing drug*[TS]	8 274	8 513
#20	Ergogenic substance*[TS]	216	226
#21	Dietary supplement*[TS]	72 598	74 826
#22	Food supplement*[TS]	36 707	37 836
#23	Neutraceutical*[TS]	283	288
#24	Nutraceutical[TS]	6 065	6 388
#25	Nutriceutical*[TS]	219	221
#26	Nutritional supplement*[TS]	25 489	26 307
#B	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #25 OR #25 OR #26	196 882	251 999
#27	Physical endurance [TS]	10 960	11 375
#28	Physical capacity [TS]	56 961	59 513
#29	Exercise performance [TS]	61 644	63 846
#30	Exercise endurance [TS]	23 647	24 340
#31	Exercise capacity [TS]	41 690	43 161
#32	Aerobic capacity [TS]	14 718	15 198
#33	Aerobic performance [TS]	17 521	18 220
#34	Physical endurance [TS]	11 011	11 375
#35	Exercise tolerance [TS]	14 569	14 921
#36	Physical exertion [TS]	4 911	5 100

#37	Physical effort [TS]	32 529	33 836
#38	Exercise test [TS]	96 047	99 150
#39	Walk test [TS]	37 693	39 131
#40	Cardiopulmonary exercise test [TS]	5 646	5 882
#41	Incremental exercise test [TS]	5 585	5 692
#42	Maximal exercise test [TS]	15 058	15 372
#43	Submaximal exercise test [TS]	4 204	4 276
#44	Cycle test [TS]	172 516	177 976
#45	Treadmill [TS]	30 479	31 244
#46	Constant work-rate test [TS]	493	507
#47	Shuttle walk test [TS]	848	882
#48	ISWT [TS]	176	188
#49	ESWT [TS]	823	878
#50	Incremental shuttle walk test [TS]	373	394
#51	Endurance shuttle walk test [TS]	208	215
#52	6MWT [TS]	2 283	2 410
#53	6MWD [TS]	1 282	1 330
#54	6 minute walk test [TS]	6 664	6 864
#55	6 minute walk distance [TS]	4 162	4 305
#56	VO2 [TS]	16 169	16 738
#57	Maximal oxygen uptake [TS]	8 437	8 601
#58	Physical performance [TS]	153 008	160 196
#59	Aerobic endurance [TS]	5 862	6 068
#60	Biodex [TS]	861	902
#61	Cybex [TS]	670	674
#62	One repetition max [TS]	140	145
#63	Handheld dynamometry [TS]	141	148
#64	Isokinetic leg strength [TS]	1 340	1 382
#65	Isometric leg strength [TS]	1 595	1 657
#66	Ergospirometry [TS]	193	194
#67	Quadriceps [TS]	15 721	15 974
#68	Hamstrings [TS]	8 595	8 728
#69	Leg extension [TS]	5 736	5 815
#70	Leg flexion [TS]	4 580	4 653
#71	Peripheral muscle [TS]	34 621	34 798
#72	Locomotor muscle [TS]	4 450	4 501
#73	Strength [TS]	1 033 492	1 054 618
#74	Force [TS]	1 237 946	1 256 342
#75	Power [TS]	1 950 388	1 988 079
#C	#30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OF #67 OF #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75	3 306 893	4 621 546
#	#A AND #B AND #C	424	428

Table 3

Excluded studies

Reason of exclusion	Number of articles	Reference of articles
Language	14	(Candemir et al., 2018; Fahndrich, Guttman, & Bals, 2011; Gayan-Ramirez & Decramer, 2009; Guillemainault, Rolland, & Didier, 2018; Kohut, Christodoulou, Soguel, Roulet, & Berger, 2005; Maltais, Leblanc, Jobin, & Casaburi, 2002; Planas, Raskin, Rudick, Katz, & Askanazi, 1995; R. Rabinovich, Vilaro, & Roca, 2001; Riario Sforza & Incorvaia, 2010; Sauleda Roig, 2006; Vargas et al., 1995a; Villiger, 1999; Yoneda et al., 1992; Yoshikawa & Kimura, 2007)
No COPD	31	(Ashby, Choi, & Bloom, 2008; Barry et al., 2008; Bauer et al., 2013; Bhasin, Woodhouse, & Storer, 2001; Bradley et al., 2013; Budnevsky, Isaeva, Malysh, & Kozhevnikova, 2016; Cornelissen et al., 2010; Forli, Bjortuft, Vatn, Kofstad, & Boe, 2001; Hanson et al., 2016; Islas et al., 2017; Jantarakupt & Porock, 2005; Kyle et al., 2013; Langer, 2015; LeFevre & LeFevre, 2018; J. Liu, Ren, Yu, Chen, & Xu, 2017; Mathew et al., 2004; Mulrennan et al., 2018; Nagaya et al., 2005; Oliveira et al., 2016; Perttila et al., 2017; C. M. Pison et al., 2011; Shin, Shim, Lee, & Lee, 2015; Sun, 2016; Thibault, Meyer, & Cano, 2014; Tomayko, Kistler, Fitschen, & Wilund, 2015; Vancampfort et al., 2014; Vellas et al., 2016; Verleden et al., 2012; Weber, 1991; Willey et al., 2018; Yamasaki et al., 2017)
No supplementation	160	(Abbatecola et al., 2014; AbdelHalim & AboElNaga, 2018; Ambrosino, Di Giorgio, & Di Paco, 2007; An et al., 2010; Ansari, Keaney, Taylor, Burns, & Farrow, 2012; Ausin et al., 2017; Baarends, Schols, Lichtenbelt, & Wouters, 1997; Baarends, Schols, Mostert, & Wouters, 1997; Baarends, Schols, Pannemans, Westerterp, & Wouters, 1997; Baarends, Schols, Westerterp, & Wouters, 1997; Battaglia et al., 2017; Bernard et al., 1998; Betancourt-Pena, Torres-del Castillo, Avila-Valencia, & Benavides-Cordoba, 2018; Blanchette, Berry, & Lane, 2011; Boucher, Lands, Hay, & Hornby, 1997; Brug, Schols, & Mesters, 2004; Budweiser et al., 2007; Bunker et al., 2012; Butts, Belfer, & Gebke, 2013; Cano et al., 2015; Carone et al., 2007; Carter, Tiep, & Tiep, 2008; Cekerevac et al., 2010; Cekerevac et al., 2017; Cervera, Damia, Fabregas, Gutierrez, & Torrego, 2010; Chang et al., 2010; K. R. Chapman, 1991; Clarke & Voss, 2016; Congleton, 1999; Cooper, 2001; Cote, 2006; Cunha, Rozov, de Oliveira, & Jardim, 2006; de Blasio et al., 2018; de Blasio et al., 2017; de Oca et al., 2008; Decramer, De Benedetto, Del Ponte, & Marinari, 2005; Di Marco et al., 2014; Dietrich, Garcia, de

		<p>Pablo, Schulze, & Hoffmann, 2007; M. Donahoe & Rogers, 1990; Donini et al., 2013; Eisner et al., 2007; Elkhateeb, Elhadidi, Masood, & Mohammed, 2015; Emtner, Hallin, Arnardottir, & Janson, 2015; Farooqi, Nordstrom, Lundgren, Sandstrom, & Haglin, 2011; Ferrari et al., 2011; Fischer, Stegemann, Scheuch, & Siekmeier, 2009; Florian et al., 2013; Fonseca, Karloh, de Araujo, dos Santos, & Mayer, 2016; Force, 2008; F. M. Franssen, Broekhuizen, Janssen, Wouters, & Schols, 2004; F. M. E. Franssen, Sauerwein, Rutten, Wouters, & Schols, 2008; French, Balfe, Mirocha, Falk, & Mosenifar, 2015; Frey et al., 1998; Gambazza et al., 2018; Garcia-Aymerich et al., 2011; Garcia-Rio et al., 2014; Gea, Orozco-Levi, & Barreiro, 2006; Goh, Card, Fogarty, & McKeever, 2014; Gruet, Brisswalter, Vallier, Mely, & Vallier, 2013; Guglielmo et al., 2007; Hamnegard, Bake, Moxham, & Polkey, 2002; Heijdra et al., 2003; Hensch, Strang, Lofdahl, & Ekberg-Jansson, 2016; Higashimoto et al., 2016; Hitzl, Jorres, Heinemann, Pfeifer, & Budweiser, 2010; Ho et al., 2015; Hwang et al., 2017; Jolliffe et al., 2018; Jonker, Deutz, Erbland, Anderson, & Engelens, 2016; Jonker et al., 2018; Ju & Chen, 2014; Kneppers et al., 2017; Kobak et al., 2018; Kobayashi et al., 2000; Kuniaki et al., 2018; Kutsuzawa, Shioya, Kurita, & Haida, 2009; Lainscak, Gosker, & Schols, 2013; C. C. Lan et al., 2011; Landi et al., 2012; Larson, Covey, & Corbridge, 2002; Lee et al., 2013; J. Liu et al., 2017; LoMauro et al., 2016; MacIntyre, 2008; Malaguti et al., 2011; Man, Kemp, Moxham, & Polkey, 2009a; Mannino, Gagnon, Petty, & Lydick, 2000; Mason, Morrison, McConell, & Wadley, 2016; Mattson & Martin, 2005; Mendes de Oliveira et al., 2010; Menier, Talmud, Kruse, Klahr, & Mugica, 1997; Miki et al., 2013; Mineo, Ambrogi, Lauriola, Pompeo, & Mineo, 2010; Mohan et al., 2016; Muers & Green, 1993; Nezu et al., 2000; Nici, 2000; Nishimura, Nakata, Tsutsumi, Maeda, & Yokoyama, 1997; Odencrants, Ehnfors, & Grobe, 2005; Oga et al., 2002; Olopade, Beck, Viggiano, & Staats, 1992; Orozco-Levi et al., 1999; Palange et al., 1995; Palange et al., 1998; Pelegrino et al., 2009; Pichard, Jolliet, Chevrolet, Romand, & Slosman, 1996; Pinet et al., 2003; C. Pison, Cano, Cherion, Roth, & Pichard, 2004; C. Pison et al., 2012; Postma & Boezen, 2006; Pouw, Schols, van der Vusse, & Wouters, 1998; Quittan, 2016; Quon et al., 2015; R. A. Rabinovich et al., 2015; Regnis, Alison, Henke, Donnelly, & Bye, 1991; Rivinius et al., 2018; Rutten, Wouters, & Franssen, 2013; Sabino, Silva, & Brunetto, 2010; Sahebhami & Sathianpitayakul, 2000; Saito et al., 2015; Salepci et al., 2007; San Pedro, 1999; Sarinas et al., 1998; Scannapieco & Ho, 2001; A. Schols, 1997, 2001; Amwj Schols, 2003; A. Schols, Mostert, Soeters, Greve, & Wouters, 1989; A. Schols, Mostert, Soeters,</p>
--	--	--

		<p>& Wouters, 1991; Sehgal, Dhooria, & Agarwal, 2017; Sergi et al., 2006; Serres, Hayot, Prefaut, & Mercier, 1998; Shan et al., 2015; Silva, Marrara, Marino, Di Lorenzo, & Jamami, 2008; Sin, Stafinski, Ng, Bell, & Jacobs, 2002; Solanes et al., 2007; Stein et al., 2003; Sumida et al., 2017; Supinski & Callahan, 2007; Suzuki et al., 2018; Takayama et al., 2003; Theander, Jakobsson, Jorgensen, & Unosson, 2009; Troosters, Janssens, & Decramer, 2013; Tumer, Mercanligil, Uzun, & Aygun, 2009; Tunsupon & Mador, 2017; Ulubay, Ulasli, Bozbas, Ozdemirel, & Karatas, 2012; van Wetering et al., 2010; Viola et al., 2008; Vivodtzev et al., 2006; Vivodtzev & Simon, 2016; von Leupoldt et al., 2008; K. Wang et al., 2017; Waschki et al., 2011; Woo et al., 2006; R. Yquel, Tessonneau, Pillet, Moinard, & Manier, 2004; R. J. Yquel et al., 2006; Zanotti et al., 2012; Zhang, Zuo, Tian, Ouyang, & Wang, 2018; Zhao, Peng, Wu, Bu, & Wang, 2016; ZuWallack & Hedges, 2008)</p>
No original article	37	<p>(Al-Ghimlas & Todd, 2010; Anker et al., 2006; Atlantis & Cochrane, 2016; Barreiro et al., 2015; Barreiro & Gea, 2015; Beck, Iepsen, Tobberup, & Jorgensen, 2015; Camillo et al., 2016; Collins et al., 2013; Collins, Stratton, & Elia, 2012; Corsonello et al., 2015; Deane et al., 2017; Doherty, 2008; Fernandes & Bezerra, 2006; I. Ferreira, D. Brooks, Y. Lacasse, & R. Goldstein, 2001; Ferreira, Brooks, Lacasse, & Goldstein, 2000a, 2000b, 2000c; I. M. Ferreira, D. Brooks, Y. Lacasse, & R. S. Goldstein, 2001; Ferreira et al., 2012; Garvey, Fromer, Saver, & Yawn, 2010; Gayan-Ramirez, 2018; Horacek, Kral, Bures, & Pidrman, 1995; M. J. Hsieh et al., 2016; Mallampalli, 2004; McIvor, Tunks, & Todd, 2011; Molfino, Gioia, Rossi Fanelli, & Muscaritoli, 2013; Puhan, Schunemann, Frey, & Bachmann, 2004; Rawal & Yadav, 2015; Ries, 2008; Ries et al., 2007; A. M. Schols, 2000, 2002; Thomsen, 1997; van de Bool, Steiner, & Schols, 2012; Vargas et al., 1995b; Villaca, Lerario, Dal Corso, & Neder, 2006; Zhu, Zhu, Xiao, & Zheng, 2015)</p>
Does not fit research question	182	<p>(Agacdiken et al., 2004; A. Agusti et al., 2010; Akrabawi, Mobarhan, Stoltz, & Ferguson, 1996; Albert & Calverley, 2008; Almagro & Castro, 2013; Ambrosino & Clini, 2004; Arvidsson, Slinde, Nordenson, Larsson, & Hulthen, 2006; Behnia, Wheatley, Avolio, & Johnson, 2018; Berry et al., 2015; Broekhuizen, Wouters, Creutzberg, & Schols, 2006; Burdet, deMuralt, Schutz, Pichard, & Fitting, 1997; Calverley, 2001; Carson et al., 2018; Cassano et al., 2015; Celli, Cote, Lareau, & Meek, 2008; K. M. Chapman & Winter, 1996; Chua, Lee, & Lim, 2005; Chuang & Lin, 2014; Chung, Hwang, Kim, & Kim, 2016; Cochrane & Afolabi, 2004; Cremers et al., 2013; Curtis et al., 2015; DeBellis & Fetterman, 2012; Deuschle et al., 2011; M. P. Donahoe, 1996; Donesky, 2012; Efthimiou et al., 1992; Engelen,</p>

		<p>Deutz, Mostert, Wouters, & Schols, 2003; Engelen et al., 2007; Engelen & Schols, 2003; Evans & Lambert, 2007; Faerk, Colak, Afzal, & Nordestgaard, 2018; Fernandez, Park, & Make, 1993; Gaki et al., 2011; Gale et al., 2011; Garcia-Aymerich et al., 2009; Garrod, Ansley, Canavan, & Jewell, 2007; Gea, Sancho-Munoz, & Chalela, 2018; Giron et al., 2009; Gold et al., 2016; Goldstein, Thomashow, & Askanazi, 1986; Goldstein et al., 1988; Gouda, Zidan, Gharraf, Younan, & Mohamed, 2016; GrayDonald, Gibbons, Shapiro, Macklem, & Martin, 1996; Graydonald, Gibbons, Shapiro, & Martin, 1989; Griffiths & Proud, 2005; Guazzi & Fuso, 2009; Guell Rous et al., 2014; Gunay et al., 2013; Gungen et al., 2017; Harada et al., 2013; Hatley & Byrne, 2017; Hogan, Lan, Diep, Gallegos, & Collins, 2017; Hoogendoorn, van Wetering, Schols, & Rutten-van Molken, 2010; Horvath & Wanner, 2011; L. C. Hsieh, Chien, Huang, Tseng, & Chang, 2006; Hsu, Ho, Kuo, Wang, & Tsai, 2014; Hu et al., 2018; Hussein, Nielsen, Dolberg, & Dahl, 2015; Incalzi et al., 1998; Ischaki et al., 2007; Islam, Yadav, & Yadav, 2017; Ito, Kohzuki, Takahashi, & Ebihara, 2014; Itoh, Tsuji, Nemoto, Nakamura, & Aoshiba, 2013; Janssens et al., 2010; Johnson & Theurer, 2014; Jung et al., 2015; Kamiide, Inomata, Furuya, & Yada, 2015; Kao et al., 2012; Karakoc et al., 2016; Katsura, Yamada, & Kida, 2005; Kaul et al., 2017; Kentson, Leanderson, Jacobson, & Persson, 2018; Kesten, 1997; V. Kim et al., 2012; Y. S. Kim et al., 2016; King, Cordova, & Scharf, 2008; Kiongera & Houde, 2015; Kirschvink, Art, et al., 2002; Kirschvink, Fievez, et al., 2002; Kodama, Ashitani, Matsumoto, Kangawa, & Nakazato, 2008; Kollert et al., 2011; Kruis et al., 2014; Kubo et al., 2006; Kurosaki et al., 2009; Laaban, 2000; Lacasse, Maltais, & Goldstein, 2002; Lameu, Gerude, Campos, & Luiz, 2004; Lan, Nici, & Wallack, 2011; Leong et al., 2015; P. Lewis, Sheehan, Soares, Coelho, & O'Halloran, 2016; P. Lewis, Sheehan, Soares, Varela Coelho, & O'Halloran, 2015; K. Lin, Watkins, Johnson, Rodriguez, & Barton, 2008; W. Liu et al., 2018; Luo et al., 2016; MacIntyre, 2008, 2009; Mahlin et al., 2014; Martin-Ontiyuelo et al., 2019; F. D. Martinez et al., 2001; F. J. Martinez et al., 2006; Mathur, Brooks, & Carvalho, 2014; Matkovic et al., 2017; Matsumura et al., 2015; Matsuyama et al., 2005; Maury et al., 2015; Mazolewski, Turner, Baker, Kurtz, & Little, 1999; McDonald et al., 2016; McKeever et al., 2008; McKenzie & Gray-Donald, 2009; Mendy, Forno, Niyonsenga, Carnahan, & Gasana, 2018; Menier, Talmud, Laplaud, & Bernard, 2001; Meral, Araz, Yilmazel Ucar, Yilmaz, & Mirici, 2012; Miki et al., 2013; Mkacher, Tabka, & Trabelsi, 2016; Monso et al., 1998; Morrow, Brink, Grace, Pritchard, & Lupton-Smith, 2016; Mostert, Goris, Weling-Scheepers, Wouters, & Schols, 2000; Muller, Jungblut,</p>
--	--	---

		<p>Frickmann, & Bargon, 2006; Na et al., 2013; Nakatsuka et al., 2018; Neo, Xu, Wu, & Hum, 2017; Ng, Niti, Yap, & Tan, 2014; Nici et al., 2009; Noh et al., 2015; Novkovic et al., 2019; Oga, Nishimura, Tsukino, Sato, & Hajiro, 2003; Okuro, Ribeiro, Ribeiro, Minsky, & Schivinski, 2017; Paiva et al., 1996; Pal et al., 2016; Pansters, Langen, Wouters, & Schols, 2013; Pingleton, 2001; Pistelli, Ferrara, Misuraca, & Bustacchini, 2011; Pollack et al., 2017; Poole, Burnley, Vanhatalo, Rossiter, & Jones, 2016; Poulouse et al., 2013; Prescott et al., 2002; Radin & Cote, 2008; Rahman, Swarska, Henry, Stolk, & MacNee, 2000; Rambod et al., 2012; Ringbaek et al., 2011; Rogers, Donahoe, & Costantino, 1992; Romme et al., 2013; Rous et al., 2014; Rutten et al., 2008; Rutten & Wouters, 2009; Sadaka, Montgomery, Mourad, Polkey, & Hopkinson, 2018; Sansone, Aquino, Del Gaudio, Colombo, & Russo, 2009; Saudny-Unterberger, Martin, & Gray-Donald, 1997; A. Schols, 2003; A. Schols, 2013; A. Schols, Broekhuizen, Weling-Scheepers, & Wouters, 2005; A. Schols et al., 1993; A. Schols, Soeters, Mostert, Saris, & Wouters, 1991; A. Schols & Wouters, 2000; A. M. Schols et al., 2014; Schwartz, 2000; Singh, 2014; Sivori et al., 2004; "Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. A statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society," 1999; Snider et al., 2015; Stamatis, Teschler, Greschuchna, & Konietzko, 1996; Teopompi et al., 2014; Thevis, Krug, & Schanzer, 2013; Thorsdottir, Gunnarsdottir, & Eriksen, 2001; Torchio et al., 2010; Travassos et al., 2017; Troosters, Donner, Schols, & Decramer, 2006; Trotta et al., 2016; Valenza et al., 2016; van Helvoort et al., 2006; Verma, Singh, Gupta, & Tripathi, 2015; Vermeeren, Wouters, Geraerts-Keeris, & Schols, 2004; Vieira et al., 2007; Villaca et al., 2008; Vitacca, Clini, Porta, Foglio, & Ambrosino, 1996; Wee, Leung, & Coates, 2013; Weekes, Emery, & Elia, 2009; Whittaker, Ryan, Buckley, & Road, 1990; Wieboldt et al., 2012; Wouters, 2000; Wouters, Creutzberg, & Schols, 2002; Yentes et al., 2011; Yoshikawa et al., 1999; Zanella, Avila, & de Souza, 2018)</p>
No control group	5	<p>(Broekhuizen, Creutzberg, Weling-Scheepers, Wouters, & Schols, 2005; Constantin et al., 2013; Creutzberg, Wouters, Mostert, Weling-Scheepers, & Schols, 2003; Marinari, Manigrasso, & De Benedetto, 2013; Said & Abd-Elnaem, 2015)</p>
Use of anabolics/hormones	7	<p>((Berry et al., 2015; Creutzberg, Wouters, Mostert, Pluymers, & Schols, 2003; Daga et al., 2014; Felbinger, Suchner, Goetz, Briegel, & Peter, 1999; Ferreira et al., 1998; Hopkinson et al., 2004; McKeever et al., 2008; Miki et al., 2013; Mulligan & Schambelan, 2002; Oliveira et al., 2016; C. M. Pison et al., 2011; Sharma et al., 2008; Velema, Kwa, & de Ronde, 2012)</p>

Study protocol	2	(Fulton et al., 2013; Rafiq et al., 2017)
No exercise	43	(Beijers et al., 2018; Bialek-Gosk et al., 2018; Bjerk, Edgington, Rector, & Kunisaki, 2013; Brockwell et al., 2014; Cai et al., 2003; Calder et al., 2018; Dal Negro et al., 2012; De Benedetto et al., 2018; Degirmenci, Sahin, & Soylu, 2018; do Amaral et al., 2012; do Amaral, Rodrigues, Terra, Vannucchi, & Martinez, 2008; Forli, Bjortuft, & Boe, 2009; Friis, Steenholt, Lokke, & Hansen, 2017; Fulton et al., 2017; Genc et al., 2012; Herrejon et al., 2011; Jiang, Wang, Liu, Ji, & Zhang, 2017; Kerley et al., 2015; Kerley, James, McGowan, Faul, & Cormican, 2019; Khan, Kumar, & Daga, 2016; Kirkil et al., 2012; Kirkil, Muz, Seckin, Sahin, & Kucuk, 2008; Knowles, Fairbarn, Wiggs, Chan-Yan, & Pardy, 1988; Kuo, Shiao, & Lee, 1993; M. I. Lewis, Belman, & Dorr-Uyemura, 1987; Y. C. Lin, Lin, Wu, Cheng, & Yeh, 2016; Lum et al., 2007; M. P. B. Martinez et al., 2017; Pirabbasi, Shahar, Manaf, Rajab, & Manap, 2016; Planas et al., 2005; Pourrashid, Dastan, Salamzadeh, Eslaminejad, & Edalatifard, 2018; Rafiq et al., 2017; Rezk, Aly, & Hewidy, 2015; Sanjari, Soltani, Khorasani, & Zareinejad, 2016; A. Schols, Soeters, Mostert, Pluymers, & Wouters, 1995; Shepherd et al., 2015; Sluyter et al., 2017; M. K. Sridhar, A. Galloway, M. E. Lean, & S. W. Banham, 1994; M. K. Sridhar, A. Galloway, M. E. J. Lean, & S. W. Banham, 1994; Sugawara et al., 2010; Vermeeren et al., 2001; Weisberg et al., 2002; Wilson, Rogers, Sanders, Pennock, & Reilly, 1986)

PART TWO: RESEARCH PROTOCOL

1. Introduction

“Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a common, preventable and treatable disease that is characterized by persistent respiratory symptoms and airflow limitation that is due to airway and/or alveolar abnormalities usually caused by significant exposure to noxious particles or gases” (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2019). Secondary to airflow obstruction one-third of the patients with COPD suffer from skeletal muscle dysfunction, particularly of the peripheral locomotor muscles (Man, Kemp, Moxham, & Polkey, 2009b). The muscles in patients with COPD have a lower fraction of type I fibers and more type II fibers. The oxygen-uptake at rest is no different in COPD compared to healthy controls but at the start of exercise the oxygen extraction is delayed and constitutes an oxygen debt, these findings would predict a poorer aerobic function (Casaburi, 2000). At this moment exercise training is the cornerstone of pulmonary rehabilitation (PR) (Man, Kemp, Moxham, & Polkey, 2009). It has been shown that exercise training can cause beneficial changes in peripheral muscles in patients who can tolerate higher training intensity, consisting the combination of resistance and dynamic exercise (Neder et al., 2019). A study reported the effects of PR on hospital admission and hospital days before and after PR, results showed significant decrease of hospital days after PR (Katajisto & Laitinen, 2017). Healthcare costs will decrease as effect of the decrease in hospital days.

There is moderate-quality evidence that nutritional supplementation improves weight gain in COPD, especially in malnourished patients, also respiratory muscle strength improved significantly in malnourished patients with COPD (Ferreira, Brooks, White, & Goldstein, 2012). Patients with COPD using nutritional support improved significantly on several outcomes including respiratory and limb muscle strength compared to patient with COPD who didn't used nutritional support (Collins, Elia, & Stratton, 2013). Also the combination of different nutritional supplementations could be useful as a cheap and simple method to improve clinical outcomes in COPD patients (Hsieh, Yang, & Tsai, 2016). In the past years more interest appeared on the effects of add-on nutritional supplementation, but most studies don't apply the accurate design (double blind, randomized placebo-controlled trial), so the nutritional supplement wasn't the only independent variable. In our systematic review we concluded that only two supplements appear to have beneficial effects to exercise training: whey and L-Carnitine. Other supplements didn't appear to have beneficial effects.

The goal of this research is to discover whether or not beta-alanine supplementation has an add-on effect on exercise training in patients with COPD. Beta-alanine is a non-essential amino acid that can be synthesized in the liver or be obtained from diet, particularly in red and white meat (Berti Zanella, Donner Alves, & Guerini de Souza, 2017). Beta-alanine has been identified as the rate-limiting precursor to carnosine synthesis and shows consistently to increase levels of carnosine in human skeletal muscle (Trexler et al, 2015). There is moderate to high quality evidence that beta-alanine improves power output and performance capacity, decrease the feeling of exhaustion and fatigue and has a positive effect on body composition and carnosine

levels (Quesnele, Laframboise, Wong, Kim, & Wells, 2014). Carnosine is especially interesting for patients with COPD because carnosine acts not only as a pH buffer but also improves contractility by improved calcium handling, also carnosine is known to improve the antioxidant capacity by elevating the antioxidant enzymes (Blancquaert, Everaert, & Derave, 2015; Cong et al., 2017). The three factors above might have the ability to improve the muscle function in patients with COPD. The investigation will provide information whether or not oral beta-alanine supplementation provide beneficial improvements in muscle function in patients with COPD.

2. Aim of study

2.1 Research question

What is the effect of 12 weeks oral beta-alanine supplementation on the muscle function in patients with COPD?

2.2 Hypothesis

Oral beta-alanine supplementation will increase the concentration of carnosine. Having this knowledge ingestion of this supplement can increase the level of carnosine, which might improve muscle function in patients with COPD.

3. Method

3.1 Research design

Our master thesis is part of a double blind, randomized placebo-controlled trial of co-promotor Drs De Brandt concentrating on the effects of oral beta-alanine supplementation on muscle function in patients with COPD. The intervention group receives oral beta-alanine and the control group receives a placebo. The tests are performed examined at ReGo (Revalidatie- en Gezondheidscentrum of Jessa Hospital) in Hasselt and at REVAL (Rehabilitation Research Centre) in Diepenbeek.

3.2 Participants

All the participants in our study are diagnosed with COPD and are equally divided in either the beta-alanine group or the placebo group. The following criteria will be implemented:

3.2.1 Inclusion criteria

- Diagnosis of COPD based on the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease guidelines (GOLD): post-bronchodilator $FEV_1 < 0.80$ and $FEV_1/FVC < 0.70$
- Patient is clinically stable in last 6 weeks (No acute exacerbation or change in medication)

3.2.2 Exclusion criteria

- Vegetarians
- Not able to understand the Dutch language
- Unstable cardiac disease
- Diagnosis of cancer
- Neurological or orthopedic diseases which affect the physical testing
- Alcohol and drugs misuse
- Intake of performance enhancing supplements
- No pulmonary or cardiovascular rehabilitation in the last 12 months

3.2.3 Recruiting

The patients are invited by a group of pneumologists (Dr. Joseph Aumann, Dr. Koenraad Demuyne and Dr. Karin Pat) from the Jessa Hospital in Hasselt to receive information about the study. After patients agreement, Drs. De Brandt Jana called them personally.

3.3 Ethical approval

This study is approved by the Medical Ethics Committee of the UHasselt and the Medical Ethics Committee of the Jessa hospital. The approval is encoded as B243201628086 and is registered in clinicaltrials.gov (NCT02770417). In the appendix the informed consent is added.

3.4 Intervention

During the 12-week trial, the participants have to take beta-alanine supplementation or a placebo supplement. The intervention group receives daily 3,2 gram beta-alanine supplementation whereas the control group receives a placebo (maltodextrin). The participant has to take a total dosage of four supplements of 800 mg per day. It may be taken in four times or twice two supplements per day according to the preference of the patient. It is recommended to take the supplement accompanied with a meal to enhance the uptake of carnosine (Stegen et al, 2013). The physical assessment is performed on two test days, both pre and posttest are performed. The participants are asked to complete a supplementation diary. Every two weeks the participants are called by the assessor to check if there are any problems or changes. At week 6, the participants get a visit of the assessor, but this was optionally.

3.5 Outcome measures

3.5.1 Primary outcome measures

Biodex

Before testing, the investigator measures the patients range of motion (ROM). Afterwards the patient has to perform a general cardiovascular warm up for at least ten minutes concentrating on the body parts to be tested. The participants are seated on a backward-inclined (5°) chair. A strap is applied across the thigh on the test side and the hips and shoulders are stabilized with safety belts to avoid additional movements. The rotational axis of the dynamometer is aligned with the transversal knee-joint axis and connected to the point of force application at the distal end of the tibia (i.e. 5cm above the lateral malleolus) using a length-adjustable rigid lever arm. Range of motion is set from a knee joint angle of 90° to 160°. Isometric strength of the knee extensors are assessed at a knee joint angle of 90°. Participants are instructed to avoid an explosive contraction, but to extend their leg as hard as possible during five seconds with maximal strength. Three maximal isometric knee extensions are performed separated by a 20 second rest interval. Isokinetic knee extensor muscle endurance is tested by performing 20 consecutive repetitions at a velocity of 180°/second.

3.5.2 Secondary outcome measures

Lung function

Spirometry

Spirometry is a noninvasive diagnostic instrument for pulmonary function. With spirometry the lung volume can be determined, and the time needed to exhale this volume. The volumes are measured with the use of a mouthpiece with a spirometry sensor. A flow-volume loop of the test gives a graphical summary of the test and can be used to check if the test is executed correctly (Schlegelmilch, R. & Kramme, R., 2017). The patient starts with a normal breathing pattern. At the signal of the investigator, the participant must inhale maximal followed by an fast exhale as quick as possible until a the patient cannot longer exhale. At the end of the test the participant must inhale one more time.

Questionnaires

Anamnesis

In the anamnesis we ask the patient to report their age, weight, length, smoking status, exacerbations and number of hospitalizations in the last year and pack-years.

CAT

The COPD assessment test (CAT) is a recently developed questionnaire to quantify the impact of COPD on a patient's life and how these changes over time (Jones, 2009). It consists of eight ordinal items; the patient must score each item from zero to five. All items will be combined for a total score, the lower the score, all the better the patient feels.

mMRC

Modified medical research council or mMRC is one of the questionnaires for determine the severity of COPD in patients. The mMRC a subjective ordinal measurement of rate of dyspnea in patients with COPD. Scores are arranged between zero and four (Rajalla et al, 2017).

Dual-energy X-ray Absorptiometry (Dexa scan)

The dexa-scan will be used to measure the T-score, muscle and fat mass of all participants. With this method osteoporosis can be discovered. A T-score between -1 and 1 means that there is no osteoporosis. When the score is between -1 and -2,5, a decrease in bone mass is found. When the score exceeds -2,5 tells us that the patients suffer from osteoporosis (Tarantino et al, 2017).

3.6 Data analysis

The following analysis will be performed. The data analysis is performed by a mixed ANOVA model. Before we can start with the analysis, we must check the assumptions. The effect within and between groups will be analyzed.

1) Analysis of the assumptions:

- Normality residuals:
 - o Normal Quantile plot of residual
 - o Goodness-of-Fit (Shapiro-Wilk)

- Homoscedasticity (constant variance of residuals)
 - o Residual by predicted plot
 - o Brown-Forsythe

- Independent data:
 - o NO: repeated measures

- Linearity of the residuals

2) Determining the appropriate test for data analysis for differences between two groups on two different moments → Repeated measures design → JMP: fit model

Fixed effect: time Random effect: patient

4. Time planning

The recruitment of the patients and the intervention took place from October 2016 and ended in February 2019.

5. References

1. Berti Zanella, P., Donner Alves, F., & Guerini de Souza, C. (2017). Effects of beta-alanine supplementation on performance and muscle fatigue in athletes and non-athletes of different sports: a systematic review. *J Sports Med Phys Fitness*, 57(9), 1132-1141. doi:10.23736/s0022-4707.16.06582-8.
2. Blancquaert, L., Everaert, I., & Derave, W. (2015). Beta-alanine supplementation, muscle carnosine and exercise performance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 18(1), 63-70. doi:10.1097/mco.000000000000127
3. Casaburi, R. (2000). Skeletal muscle function in COPD. *Chest*, 117(5 Suppl 1), 267s-271s.
4. Collins, P. F., Elia, M., & Stratton, R. J. (2013). Nutritional support and functional capacity in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respirology*, 18(4), 616-629. doi:10.1111/resp.12070
5. Cong, J., Zhang, L., Li, J., Wang, S., Gao, F., & Zhou, G. (2017). Effects of dietary supplementation with carnosine on growth performance, meat quality, antioxidant capacity and muscle fiber characteristics in broiler chickens. *J Sci Food Agric*, 97(11), 3733-3741. doi:10.1002/jsfa.8236
6. Ferreira, I. M., Brooks, D., White, J., & Goldstein, R. (2012). Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 12, Cd000998. doi:10.1002/14651858.CD000998.pub3
7. (GOLD), G.I.f.C.O.L.D., Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018.
8. Hsieh, M. J., Yang, T. M., & Tsai, Y. H. (2016). Nutritional supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Formos Med Assoc*, 115(8), 595-601. doi:10.1016/j.jfma.2015.10.008
9. Jones, P. W., Harding, G., Berry, P., Wiklund, I., Chen, W. H., & Kline Leidy, N. (2009). Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*, 34(3), 648-654. doi:10.1183/09031936.00102509
10. Katajisto, M., & Laitinen, T. (2017). Estimating the effectiveness of pulmonary rehabilitation for COPD exacerbations: reduction of hospital inpatient days during the following year. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 12, 2763-2769. doi:10.2147/COPD.S144571
11. Man, W. D., Kemp, P., Moxham, J., & Polkey, M. I. (2009). Skeletal muscle dysfunction in COPD: clinical and laboratory observations. *Clin Sci (Lond)*, 117(7), 251-264. doi:10.1042/cs20080659
12. Neder, J. A., Marillier, M., Bernard, A. C., James, M. D., Milne, K. M., & O'Donnell, D. E. (2019). The Integrative Physiology of Exercise Training in Patients with COPD. *Copd*, 1-14. doi:10.1080/15412555.2019.1606189
13. Puente-Maestu, L., Palange, P., Casaburi, R., Laveneziana, P., Maltais, F., Neder, J. A., ... & Rossiter, H. B. (2016). Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement. *European Respiratory Journal*, 47(2), 429-460.
14. Quesnele, J. J., Laframboise, M. A., Wong, J. J., Kim, P., & Wells, G. D. (2014). The effects of beta-alanine supplementation on performance: a systematic review of the literature. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 24(1), 14-27. doi:10.1123/ijsnem.2013-0007
15. Rajala, K., Lehto, J. T., Sutinen, E., Kautiainen, H., Myllärniemi, M., & Saarto, T. (2017). mMRC dyspnoea scale indicates impaired quality of life and increased pain in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ open research*, 3(4), 00084-2017. doi:10.1183/23120541.00084-2017.
16. Saenz, A., Avellanet, M., Hijos, E., Chaler, J., Garreta, R., Pujol, E., ... & Farreny, A. (2010). Knee isokinetic test-retest: a multicentre knee isokinetic test-retest study of a fatigue protocol. *European journal of physical and rehabilitation medicine*, 46(1), 81-88.
17. Schlegelmilch, R.M., & Kramme, R. (2017). Pulmonary Fu 8 . Pulmonary Function Testing.
18. Stegen, S., et al., Meal and beta-alanine coingestion enhances muscle carnosine loading. *Med Sci Sports Exerc*, 2013. 45(8): p. 1478-85.
19. Tarantino, U., Iolascon, G., Cianferotti, L., Masi, L., Marcucci, G., Giusti, F., ... Brandi, M. L. (2017). Clinical guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis: summary statements and recommendations from the Italian Society for Orthopaedics and Traumatology. *Journal of orthopaedics and traumatology : official journal of the Italian Society of Orthopaedics and Traumatology*, 18(Suppl 1), 3-36. doi:10.1007/s10195-017-0474-7
20. Trexler, E. T., Smith-Ryan, A. E., Stout, J. R., Hoffman, J. R., Wilborn, C. D., Sale, C., ... Antonio, J. (2015). International society of sports nutrition position stand: Beta-Alanine. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 12, 30. doi:10.1186/s12970-015-0090-y
21. Van Driessche, S., Van Roie, E., Vanwanseele, B., & Delecluse, C. (2018). Test-retest reliability of knee extensor rate of velocity and power development in older adults using the isotonic mode on a Biodex System 3 dynamometer. *PloS one*, 13(5), e0196838.

6. Appendix

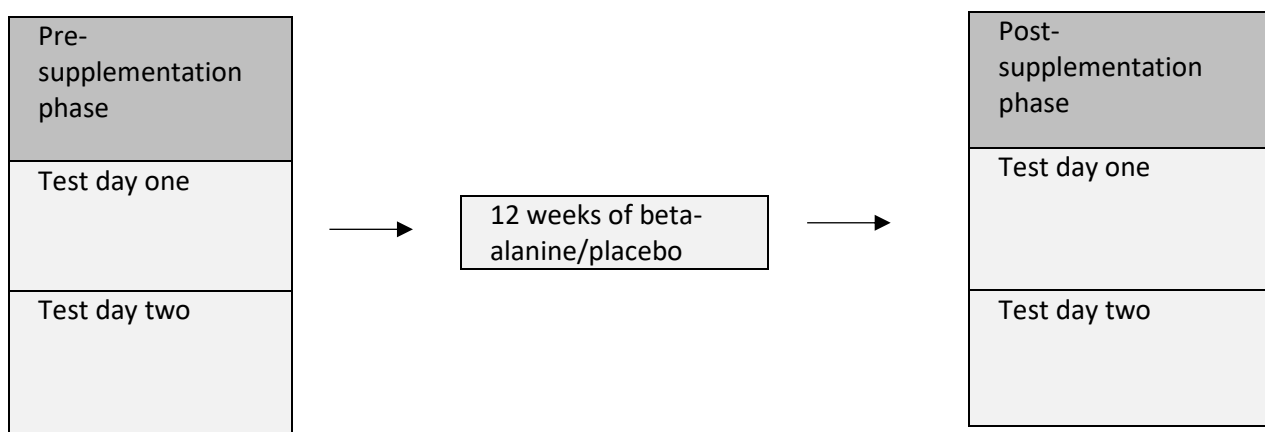


Figure 1: Design

Table 1

Test days

Day	Tests
Day one	Informed consent Anamnesis Questionnaires (mMRC & CAT) Pulmonary function test Body composition (DEXA) Biodex
Day two	Spirometry Biodex
Day three	Spirometry Biodex

Bijlagen

1. Informed consent
2. COPD assessment test (CAT)
3. Modified medical research council (mMRC)
4. National Institutes of Health Quality Assessment of Controlled Intervention Studies
5. Zelfevaluatie
6. Voortgangsformulier

1. Informed consent

Geïnformeerde toestemming

Titel van de studie: Orale beta-alanine suppletie in patiënten met COPD: structurele, metabole en functionele adaptaties.

Opdrachtgever: Universiteit Hasselt, Agoralaan, gebouw D, Diepenbeek

Onderzoeksinstelling: REVAL – Rehabilitation Research Center

Comité voor Medische Ethiek: Ethische toetsingscommissie Jessa Ziekenhuis en Commissie Medische Ethiek van de Universiteit Hasselt

Lokale arts-onderzoekers:

1. Universitaire Campus, Universiteit Hasselt, gebouw A

Naam lokale onderzoekers revalidatiewetenschappen: prof. Martijn Spruit, Jana

De Brandt E-mailadres lokale onderzoeker: jana.debrandt@uhasselt.be

2. Jessa Ziekenhuis, campus Virga Jesse, Hasselt

Naam lokale onderzoekers arts/specialist: Paul Dendale

E-mailadres lokale onderzoeker: paul.dendale@uhasselt.be

I. Noodzakelijke informatie voor uw beslissing om deel te nemen

Inleiding

U wordt uitgenodigd om deel te nemen aan een klinische studie waarbij zal gekeken worden naar het effect van toediening van een voedingssupplement, genaamd beta-alanine, op de concentratie van carnosine in de spier en verschillende andere spierkarakteristieken van uw bovenbeenspier, uw inspanningscapaciteit en uw levenskwaliteit.

Voordat u beslist over uw deelname aan deze studie willen we u wat meer informatie geven over wat dit betekent op organisatorisch vlak en wat de eventuele voordelen en risico's voor u zijn. Zo kan u een beslissing nemen op basis van de juiste informatie. Dit wordt "geïnformeerde toestemming" genoemd.

Wij vragen u de volgende pagina's met informatie aandachtig te lezen. Hebt u vragen, dan kan u terecht bij de onderzoeker of zijn of haar vertegenwoordiger. Dit document bestaat uit 3 delen: essentiële

informatie die u nodig heeft voor het nemen van uw beslissing, uw schriftelijke toestemming en bijlagen waarin u meer details terugvindt over bepaalde onderdelen van de basisinformatie.

Als u aan deze klinische studie deelneemt, dient u het volgende te weten:

- Deze klinische studie wordt opgestart na evaluatie door de ethische toetsingscommissie van het Jessa Ziekenhuis en de Commissie Medische Ethiek van de Universiteit Hasselt.
- Uw deelname is vrijwillig; er kan op geen enkele manier sprake zijn van dwang. Voor deelname is uw ondertekende toestemming nodig. Ook nadat u hebt getekend, kan u de onderzoeker laten weten dat u uw deelname wilt stopzetten.
- De gegevens die in het kader van uw deelname worden verzameld, zijn vertrouwelijk. Bij de publicatie van de resultaten is uw anonimiteit verzekerd.
- Er worden u geen kosten aangerekend voor specifieke behandelingen, bezoeken / consultaties, onderzoeken in het kader van deze studie.
- Er is een verzekering afgesloten voor het geval dat u schade zou oplopen in het kader van uw deelname aan deze klinische studie.
- Indien u extra informatie wenst, kan u altijd contact opnemen met de arts-onderzoeker of een medewerker van zijn of haar team.

Aanvullende informatie over “Rechten van de deelnemer aan een klinische studie” vindt u in bijlage 2.

Doelstelling van de studie

Het eerste doel van de studie is om spierkarakteristieken, inspanningscapaciteit en levenskwaliteit te meten bij patiënten met chronisch obstructief longlijden (COPD) zodat die vergeleken kunnen worden met die van gezonde ouderen. Het voornaamste doel is om een dipeptide genaamd carnosine, die zich in elke spiercel bevindt, in de bovenbeenspier te bekijken. Carnosine speelt een belangrijke rol in de spiercel op vlak van energievoorziening en het elimineren van schadelijke stoffen. Een pilootstudie heeft aangetoond dat de concentratie van deze dipeptide verlaagd is bij patiënten met COPD in vergelijking met gezonde subjecten. Het uitvoeren van dit onderzoek op grotere schaal is nodig om deze bevindingen te bevestigen. Verder zal er ook onderzocht worden of er een verband is tussen de hoeveelheid carnosine in de spier en met andere spierkarakteristieken, inspanningscapaciteit en levenskwaliteit. Het tweede doel van de studie is om carnosine in de spier te verhogen d.m.v. toediening van een voedingssupplement, genaamd beta-alanine, en om de effecten na te gaan die dit heeft op de inspanningscapaciteiten en levenskwaliteit van COPD patiënten. Toediening van beta-alanine bij gezonde mensen heeft een positieve invloed op de inspanningscapaciteit. Met deze supplementie studie willen we nagaan of we dezelfde effecten kunnen bereiken bij patiënten met COPD. Bij deze studie heeft u de kans dat u in de supplement groep of in de placebo groep terecht komt. Dit betekent dat u ofwel het echte beta-alanine supplement zult innemen of een namaak supplement dat geen werking heeft. Enkel op deze manier kunnen er conclusies getrokken worden over het effect van beta-alanine op inspanningscapaciteit en levenskwaliteit.

Verloop van de studie

De studie bestaat uit vier testdagen die gespreid worden over 1 à 2 weken die doorgaan in het Jessa Ziekenhuis en/of aan de UHasselt op Campus Diepenbeek gebouw A (REVAL). Na 12 weken supplementie van beta-alanine of placebo zal u opnieuw gevraagd worden om de hele testbatterij te doorlopen. Op de testdagen zullen gegevens voor onze studie verzameld worden, waaronder lengte, gewicht, longfunctie en het invullen van enkele vragenlijsten.

Uw fysiek functioneren zal eveneens gemeten worden o.a. via vier testen: de 4 meter wandel test (u wordt gevraagd om vier meter te stappen aan een normale wandelsnelheid – uw snelheid wordt genoteerd) en de 6 minuten wandeltest (u wordt gevraagd om in 6 minuten zo ver mogelijk te wandelen

– uw gewandelde afstand wordt genoteerd) en via twee inspanningstesten (maximaal en submaximaal) op de fiets met veneuze bloedafname voor en na de inspanning. Tijdens beide inspanningstesten op de

fiets zal uw ademhaling, hartritme en bloeddruk gemonitord worden. Tijdens de maximale inspanningstest zal u het gevoel hebben dat u fietst op een helling die steeds steiler wordt. Hier probeert u te fietsen tot u het gevoel hebt dat u niet meer kan. Tijdens de submaximale inspanningstest zal u fietsen tegen een bepaalde onveranderlijke weerstand (75% van de maximale bepaalde weerstand gebaseerd op de maximale inspanningstest) en fietst u opnieuw tot u het gevoel heeft dat u niet meer kan. Uw bloed zal geanalyseerd worden in een gespecialiseerd laboratorium aan de Universiteit Hasselt. Het afgenomen bloed wordt bewaard in de Universitaire Biobank Limburg (UBiLim) tot deze geanalyseerd worden. Het overblijvend materiaal zal bewaard worden in de biobank (UBiLim) voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek.

Uw spierkracht zal worden gemeten met behulp van verschillende toestellen. Handknijpkracht wordt gemeten door het handvat van een toestel zo krachtig mogelijk dicht te knijpen. Kracht van de bovenbeenspier zal worden gemeten door zo krachtig mogelijk tegen een toestel te duwen dat de onderzoeker tegen uw onderbeen zal houden en via het duwen tegen een weerstand in een gestandaardiseerd toestel. De kracht van uw ademspieren wordt gemeten door zo krachtig mogelijk in te ademen door een mondstuk dat u zelf in uw mond steekt.

Uw lichaamssamenstelling zal worden bepaald door een zogenaamde bio-impedantiemeting. Tijdens deze test plakken we enkele plakkers op uw handen en voeten waarna er een wisselstroom door uw lichaam vloeit. Deze stroom is volledig onschadelijk en u zult dit ook helemaal niet gewaarworden. Op basis van de stroomgeleiding kan de lichaamssamenstelling (hoeveelheid water, vetmassa, ...) worden berekend. Uw botkwaliteit zal ook gemeten worden via een soort RX meting, namelijk de DXA scan.

Uw bloeddruk zal worden genomen met een automatische bloeddrukmeter, zowel ter hoogte van de van de bovenarm als ter hoogte van de enkel. De vergelijking van deze twee leert ons wat over uw vaatfunctie. Er wordt eveneens een cardiogram van het hart gemaakt om de hartslag in rust te bepalen en het functioneren van het hart te bekijken.

Tenslotte zal er een spierbiopt genomen worden uit uw bovenbeenspier om uw Carnosine in de spier en andere spierkarakteristieken te bepalen. Na plaatselijke verdoving van de bovenbeenspier (zoals bij de tandarts) zal de arts een kleine incisie maken (0.5 – 1 cm) en met een bioptnaald een stukje spier biopteren. Deze incisie moet niet worden gehecht en wordt dichtgeplakt met hechtstrips. Wanneer u terug komt voor een tweede biopt na de suppletie periode dan wordt de biopsie in hetzelfde bovenbeen

uitgevoerd, ongeveer 2 – 3 cm verwijderd van de vorige incisie. De afgenomen spierstalen worden bewaard in de Universitaire Biobank Limburg tot deze geanalyseerd worden. Het overblijvend materiaal zal bewaard worden in de biobank (UBiLim) voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek. Op de dag van het biopt, wordt er eveneens een nuchter bloedstaal (50 ml) afgenomen. Het is dus belangrijk dat u nuchter bent. Dit houdt in dat u enkel water mag drinken tot aan de bloedafname. Een ontbijt wordt voor u voorzien. Uw medicatie neemt u best mee, zodat u deze kan innemen tijdens het ontbijt. Een deel van het nuchter bloedstaal wordt bewaard in de Universitaire Biobank Limburg tot deze geanalyseerd worden. Het overblijvend materiaal zal bewaard worden in de biobank (UBiLim) voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek. Een ander deel van het nuchter bloedstaal wordt dadelijk naar het klinisch labo gebracht voor een routine bloedanalyse.

Risico's en ongemakken

De DXA scan is een RX meting en gaat dus gepaard met minieme vormen van röntgenstraling. De hoeveelheid straling waaraan uw lichaam tijdens deze scan wordt blootgesteld is vergelijkbaar met de straling die u absorbeert tijdens een retour vlucht naar Amerika of gedurende negen dagen dagelijks leven in Vlaanderen.

Er zal veneus bloed worden afgenomen voor en na de inspanningstesten op de fiets, en op een nuchter moment. Dit gebeurt op verschillende dagen. Per bloedafname zal er ongeveer 50 - 65 ml bloed worden afgenomen. Het nemen van het bloedstaal houdt geen noemenswaardige risico's in. Na de bloedafname kan er een kleine blauwe plek (hematoom) in de elleboogplooi ontstaan en kan het voor komen dat men op deze plek de polsslag voelt.

Voor u een spierbiopt ondergaat is het noodzakelijk te melden aan de arts-onderzoeker of u bloedverdunners neemt en of u gevoelig bent voor jodium. Het nemen van een spierbiopt door een deskundig persoon kan licht pijnlijk zijn, doch er zijn geen ernstige risico's voor de gezondheid aan verbonden. Er wordt in geen geval definitieve 'schade' aan de spier aangebracht door het nemen van een naaldbiopt. Het risico van een ontsteking van het wondje kan echter nooit uitgesloten worden. Tevens kan er een lokale bloeding optreden in de spier waardoor er een blauwe plek kan ontstaan. Zeer

uitzonderlijk zal, als gevolg van beschadiging van een lokale gevoelszenuw, de gevoeligheid van de huid rond het wondje verdwijnen gedurende een periode van maximaal 3 maanden. Normaal moet binnen de 3 dagen na het biopt de lokale ongevoeligheid volledig verdwenen zijn. Het is belangrijk dat u niet alleen komt met de auto aangezien u niet zelf mag rijden na de afname van een spierbiopt. Eveneens is het belangrijk dat u het verband enkele dagen op de wonde laat. Indien het verband nat wordt, moet u het vervangen. Indien het verband doorbloed raakt, dan moet u contact opnemen met uw huisarts. Na 5 dagen mag u de hechtstrips verwijderen. U zal een fijn litteken overhouden op de plaats waar het biopt genomen werd.

De inname van het beta-alanine supplement (SR CarnoSyn[®], Natural Alternatives International, USA) of de placebo gebeurt 4x per dag. U neemt dus gespreid over de dag 4 pillen in, liefst in combinatie met een maaltijd. Indien u een pil vergeet, vragen wij u om deze niet samen te nemen met de volgende pil. Neem dus altijd steeds maar 1 pil in per keer. Een mogelijke bijwerking van het innemen van beta- alanine is een onprettig prikkelend, tintelend of brandend gevoel in de huid (armen, romp, aangezicht) dat omkeerbaar is binnen het uur. Dit ongemak is echter niet schadelijk en volledig omkeerbaar. Indien deze bijwerking u teveel zou belasten, vragen wij u om dadelijk contact op te nemen met ons. U zal 3 potjes met pillen (dit volstaat voor 12 weken) en een dagboek meekrijgen. In het dagboek noteert u wanneer u elke pil heeft ingenomen. Indien u de pillen correct inneemt dan is 1 potje voldoende voor 4 weken.

Uw deelname aan deze studie vraagt een tijdsinvestering. Uiteraard plannen we deze onderzoeken steeds in overleg met u. Hieronder ziet u een mogelijke tijdsindeling van het onderzoek (tabel 1).

Universitaire Biobank Limburg (UBiLim)

Er wordt gestreefd om elke staal maximaal te benutten. Indien u deelneemt aan deze studie, kan uw lichaamsmateriaal worden gebruikt voor toekomstig onderzoek, zonder dat hiervoor opnieuw uw toestemming wordt gevraagd of dat u hiervan wordt verwittigd. Onderzoekers die wensen onderzoek uit te voeren met behulp van deze stalen, moeten hiervoor een akkoord afsluiten dat het gebruik van deze stalen en bijhorende data controleert. Het materiaal en de informatie opgeslagen in de UBiLim wordt enkel aan onderzoekers beschikbaar gesteld na voorafgaande wetenschappelijke goedkeuring door UBiLim en ethische goedkeuring door de betrokken Comit es voor Medische Ethiek.

Waarom lichaamsmateriaal afnemen en bewaren voor onderzoek? Onderzoek op lichaamsmateriaal kan meer inzicht leveren in het ontstaan van ziektes en hoe ze kunnen voorkomen worden. Dit kan resulteren in betere methoden voor het stellen van een diagnose of prognose en uiteindelijk leiden tot betere behandelingswijzen. Aldus kan in de toekomst een beter antwoord gevonden worden op vele vragen rond allerlei ziekten. Uw materiaal zal enkel voor onderzoeksdoeleinden worden gebruikt en zal niet worden verkocht.

Contactgegevens: Universitaire Biobank Limburg, biobank@jessazh.be, Stadsomvaart 11, B-3500 Hasselt, T (+32) (0) 11 33 82 54, www.ubilim.be

Tabel 1. Tijdsindeling testdagen. Test dag 2 en 3 gaan door in het Jessa Ziekenhuis. Test dag 1 en 4 gaan door in Campus Diepenbeek, Universiteit Hasselt.

	Test dag	Voor suppletie	Na suppletie
Leeftijd en gender	1	X	
Lengte en gewicht	1	X	X
Maximale inspanningstest + veneuze bloedafname	2	X	X
Submaximale inspanningstest + veneuze bloedafname	3	X	X
4m wandel test	1	X	X
6 min wandel test	1	X	X
Quadriiceps kracht (microfet)	1	X	X
Quadriiceps kracht (biodex)	1	X	X
Handknijpkracht	1	X	X
Inspiratoire en expiratoire spierkracht	1	X	X
Long -en hartfunctie test Nuchtere	1, 2 & 3	X X	X X
veneuze bloedstaal	4	X	X
Dagelijkse fysieke activiteit	1		
Vragenlijsten			
Charlson Comorbiditeitsindex	1	X X X X X	X X X X X
COPD Assessment Test	1		
EQ-5D	1		
mMRC kortademigheid	1		
Multidimensionale vermoeidheidsschaal	1		
Bio-elektrische impedantie	1	X	X
Bloeddruk	1	X	X
DXA scan	1	X	X
Spierbiopt	4	X	X
Exacerbaties/hospitalisaties laatste 12 maanden	1	X	
Exacerbaties/hospitalisaties tijdens interventie	1		X
Medicatie inname		X X	X X
Suppletie informatie en dagboek	1 4		

Voordelen

Indien u besluit om aan deze studie deel te nemen, brengt dit geen rechtstreekse voordelen met zich mee. Uw inspanningsvermogen en de onderliggende systemen hiervoor worden echter wel van erg nabij opgevolgd door de onderzoekers, die eventuele belangrijke bevindingen hieromtrent met uw behandelende arts zullen bespreken.

Voor elke verplaatsing worden uw verplaatsingskosten vergoed en u krijgt ook een boekenbon cadeau ter waarde van 20 euro. Na het beëindigen van de studie krijgt u, indien u dit wenst, een overzicht van uw resultaten binnen het onderzoek. Afwijkende resultaten worden altijd doorgegeven aan uw huisarts. Patiënten in de placebo groep zullen de kans krijgen, indien u dit wenst, om beta-alanine te suppleren na de afloop van de studie, indien beta-alanine suppletie positieve effecten lijkt te hebben op de spierkarakteristieken, inspanningscapaciteit en levenskwaliteit. Om u inzicht te verwerven over de kostprijs van de inname van dit supplement op langere termijn hebben wij een kostenberekening per jaar uitgevoerd. Deze jaarlijkse kost is gelijk aan ongeveer 450 - 500 euro. Deze kostenberekening is gebaseerd op een vrij te verkrijgen beta-alanine supplement dat op de markt is in België. U moet wel weten dat wij tijdens deze studie beta-alanine toedienen van een producent uit de Verenigde Staten van Amerika die vaak betrokken is bij onderzoek over supplementen (zie voorgaande uitleg over het supplement). Indien u interesse heeft om langere termijn het supplement in te nemen, raden wij het u aan om contact op te nemen met ons zodat wij u het best mogelijke advies kunnen voorleggen.

Uw deelname aan het onderzoek kan bovendien gezien worden als een onbaatzuchtige participatie in wetenschappelijk onderzoek, die ons helpt om patiënten in de toekomst nog beter te kunnen helpen.

Verzekering

Deelname aan deze studie zal voor u geen extra kosten met zich meebrengen. Alle onkosten zijn ten laste van de onderzoekers. Indien er zich in de loop van het onderzoek problemen voordoen als direct gevolg van uw deelname aan de studie, kan er beroep worden gedaan op de polis die het onderzoeksteam heeft afgesloten voor de verzekering van proefpersonen die participeren in het wetenschappelijk onderzoek. De UBiLim heeft een verzekeringspolis afgesloten die de eventuele

risico's en/of schade gekoppeld aan bewaring van het lichaamsmateriaal en gegevens in een biobank denkt.

Indien u moeilijkheden ondervindt met vervoer van en naar de UHasselt Campus te Diepenbeek en/of het Jessa Ziekenhuis te Hasselt is het mogelijk dat de onderzoeker vervoer voor u regelt of u komt ophalen. U weet dat uw transport met de wagen van de onderzoeker, met de onderzoeker als bestuurder van de wagen, naar de UHasselt Campus te Diepenbeek en/of het Jessa Ziekenhuis op eigen risico is. De UHasselt is niet aansprakelijk bij een ongeluk of incident.

Vertrouwelijkheid

Het onderzoeksteam staat er garant voor dat zowel uw persoonlijke gegevens als alle onderzoeksresultaten die voortvloeien uit deze studie, op een vertrouwelijk, gecodeerde manier zullen behandeld worden in overeenstemming met artikel 7 en volgens de 'Wet op het Privéleven met Betrekking tot de Behandeling van Persoonlijke Gegevens' van 8 december 1992. Uw persoonlijke onderzoeksgegevens kunnen, met toestemming, slechts door daartoe gemachtigde medewerkers van de Universiteit Hasselt en de Commissie Medische Ethiek worden ingezien. De onderzoeksresultaten van deze studie zullen bekend gemaakt worden op congressen en gepubliceerd worden in wetenschappelijke tijdschriften, echter zonder dat uw identiteit bekend gemaakt wordt.

Het risico gepaard met bewaring van lichaamsmateriaal in een biobank bestaat uit het ongeoorloofd verspreiden van uw persoonlijke informatie. De Universitaire Biobank Limburg neemt alle voorzorgsmaatregelen in acht om te verzekeren dat uw gegevens vertrouwelijk blijven.

Stopzetting van de deelname

Uw deelname is vrijwillig. U hebt het recht om uw deelname aan de studie om eender welke reden en zonder opgave van redenen stop te zetten. Wel kan het voor de arts-onderzoeker en de opdrachtgever nuttig zijn om te weten of u zich terugtrekt omdat de aan de studiebehandeling verbonden beperkingen te zwaar zijn (bijvoorbeeld een te grote tijdsinvestering). Bij stopzetting wordt uw lichaamsmateriaal dat bewaard wordt in de biobank onmiddellijk vernietigd. U neemt hiervoor best contact op met de onderzoeker (Prof. Dr. Martijn Spruit) of met de UBiLim.

Indien u aan deze studie deelneemt, vragen wij u het volgende:

- Tenvolle mee te werken voor een correct verloop van de studie.
- Geen informatie over uw gezondheidstoestand, de geneesmiddelen die u gebruikt of de symptomen die u ervaart te verzwijgen.

Goedkeuring van dit onderzoek

Dit onderzoek werd goedgekeurd door de Ethische toetsingscommissie Jessa en Commissie Medische Ethiek van de Universiteit Hasselt. Nadat u deze informatie heeft gelezen, kan u steeds bij ons terecht voor vragen en/of meer informatie. Wanneer u voldoende bedenktijd heeft gehad, wordt u gevraagd om te beslissen over deelname aan dit onderzoek. Indien u toestemming tot deelname geeft, dient u het bijbehorende toestemmingsformulier te ondertekenen. U krijgt een kopie van deze informatie en van het getekende toestemmingsformulier indien u besluit mee te doen.

Prof Martijn Spruit

REVAL – Rehabilitation Research Center Agoralaan gebouw A

B-3590 Diepenbeek

Contact

Als u bijkomende informatie wenst, maar ook ingeval van problemen of als u zich zorgen maakt, kan u contact opnemen met de onderzoeker (Prof Martijn Spruit) of een medewerker van zijn/haar studieteam (Jana De Brandt) op het telefoonnummer 011/26 93 70 of via jana.debrandt@uhasselt.be.

Titel van de studie: Orale beta-alanine suppletie in patiënten met COPD : structurele, metabole en functionele adaptaties

II. Aanvullende informatie

Aanvullende informatie over de bescherming en de rechten van deelnemers aan een klinische studie

Ethische comités

Deze studie werd geëvalueerd door een onafhankelijk ethisch comité (Toetsingscommissie Medische Ethiek van het Jessa Ziekenhuis en Commissie Medische Ethiek van de Universiteit Hasselt) dat een gunstig advies heeft uitgebracht. De ethische comités hebben als taak de personen die aan klinische studies deelnemen te beschermen. Ze controleren of uw rechten als patiënt en als deelnemer aan een studie gerespecteerd worden, of - uitgaande van de huidige kennis - de balans tussen risico's en voordelen gunstig is voor de deelnemers, of de studie wetenschappelijk relevant en ethisch verantwoord is. Hierover brengen de ethische comités een advies uit in overeenstemming met de Belgische wet van 7 mei 2004. U dient het positief advies van de Ethische Comités in geen geval te beschouwen als een aansporing om deel te nemen aan deze studie.

Vrijwillige deelname

Aarzel niet om alle vragen te stellen die bij u opkomen voordat u tekent. Neem de tijd om er over te praten met een vertrouwenspersoon indien u dat wenst.

U heeft het recht om niet deel te nemen aan deze studie of met deze studie te stoppen, zonder dat u hiervoor een reden hoeft te geven, zelfs al hebt u eerder toegestemd om aan deze studie deel te nemen. Uw beslissing zal in geen geval uw relatie met de arts-onderzoeker beïnvloeden.

Als u aanvaardt om aan deze studie deel te nemen, ondertekent u het toestemmingsformulier. De arts- onderzoeker zal dit formulier ook ondertekenen en zal zo bevestigen dat hij u de noodzakelijke informatie over deze studie heeft gegeven. U zal het voor u bestemde exemplaar ontvangen.

Voor uw veiligheid is het wel aanbevolen om de arts-onderzoeker op de hoogte te stellen indien u besluit uw deelname aan de studie stop te zetten.

Kosten in verband met uw deelname

Indien u besluit om aan deze studie deel te nemen, brengt dit geen bijkomende kosten met zich mee voor u of voor uw verzekeringsmaatschappij. De bezoeken en procedures die behoren tot deze studie en die vermeld worden in de beschrijving van het verloop van de studie worden door de opdrachtgever betaald.

Vertrouwelijkheidsgarantie

Uw deelname aan de studie betekent dat u ermee akkoord gaat dat de arts-onderzoeker gegevens over u verzamelt en dat de opdrachtgever van de studie die gebruikt voor onderzoek en in het kader van wetenschappelijke en medische publicaties.

U hebt het recht om aan de arts-onderzoeker te vragen welke gegevens hij/zij over u heeft verzameld en waarvoor ze gebruikt worden in het kader van de studie. Deze gegevens hebben betrekking op uw huidige klinische situatie maar ook op uw medische voorgeschiedenis en op de resultaten van onderzoeken die werden uitgevoerd voor de behandeling van uw gezondheid volgens de geldende zorgstandaard. U hebt het recht om deze gegevens in te kijken en om verbeteringen te laten aanbrengen indien ze foutief zouden zijn¹.

De arts-onderzoeker is verplicht om deze verzamelde gegevens vertrouwelijk te behandelen.

Dit betekent dat hij/zij zich ertoe verbindt om uw naam nooit bekend te maken bv in het kader van een publicatie of een conferentie en dat hij/zij uw gegevens zal coderen (uw identiteit zal worden vervangen door een identificatiecode in de studie) voordat hij/zij ze doorgeeft aan de beheerder van de databank.

De arts-onderzoeker en zijn team zullen gedurende de volledige klinische studie de enige personen zijn die een verband kunnen leggen tussen de overgedragen gegevens en uw medisch dossier².

De overgedragen persoonlijke gegevens omvatten geen combinatie van elementen waarmee het mogelijk is u te identificeren³.

¹ Deze rechten zijn bepaald door de wet van 8 december 1992 tot bescherming van de persoonlijke levenssfeer ten opzichte van de verwerking van persoonsgegevens en door de wet van 22 augustus 2002 betreffende de rechten van de patiënt.

² Voor klinische studies verplicht de wet om het verband met uw dossier gedurende 20 jaar te behouden. In geval van een studiegeneesmiddel voor een innoverende therapie waarbij gebruik wordt gemaakt van menselijk lichaamsmateriaal, bedraagt deze periode minimaal 30 jaar en maximaal 50 jaar in overeenstemming met de Belgische wet van 19 december 2008 inzake het gebruik van menselijk lichaamsmateriaal en de geldende Koninklijke Besluiten..

³ De gegevensbank met onderzoeksresultaten bevat dus geen verband met elementen zoals uw initialen, uw geslacht en uw volledige geboortedatum (dd/mm/jjjj).

Om de kwaliteit van de studie te controleren, kan uw medisch dossier worden ingekeken door personen die gebonden zijn aan het beroepsgeheim zoals vertegenwoordigers van de ethische comités, van de opdrachtgever van de studie of een extern auditbureau. Dit kan enkel gebeuren onder strikte voorwaarden, onder de verantwoordelijkheid van de arts-onderzoeker en onder zijn/haar toezicht (of van één van zijn/haar onderzoeksmedewerkers).

De (gecodeerde) onderzoeksgegevens kunnen doorgegeven worden aan Belgische of andere regelgevende instanties, aan de betrokken ethische comités, aan andere artsen en/of instellingen die samenwerken met de opdrachtgever.

Ze kunnen ook doorgegeven worden aan andere sites van de opdrachtgever in België en in andere landen waar de normen inzake de bescherming van persoonsgegevens verschillend of minder strikt kunnen zijn⁴. Dit gebeurt dan steeds in gecodeerde vorm zoals hierboven uitgelegd.

Uw toestemming om aan deze studie deel te nemen betekent dus ook dat u akkoord gaat dat uw gecodeerde medische gegevens gebruikt worden voor doeleinden die in dit informatieformulier beschreven staan en dat ze overgedragen worden aan bovenvermelde personen en/of instellingen.

De opdrachtgever zal de verzamelde gegevens gebruiken in het kader van de studie waaraan u deelneemt.

Indien u uw toestemming tot deelname aan de studie intrekt, zullen de gecodeerde gegevens die al verzameld waren vóór uw terugtrekking, bewaard worden. Hierdoor wordt de geldigheid van de studie gegarandeerd. Er zal geen enkel nieuw gegeven aan de opdrachtgever worden doorgegeven.

Verzekering

Elke deelname aan een studie houdt een risico in, hoe klein ook. De opdrachtgever is - ook indien er geen sprake is van fout - aansprakelijk voor de schade die de deelnemer of in geval van overlijden zijn/haar rechthebbenden, oplopen en die rechtstreeks of onrechtstreeks verband houdt met diens deelname aan de studie. U moet hiervoor dus geen fout aantonen. De opdrachtgever heeft voor deze aansprakelijkheid een verzekering afgesloten⁵.

Gegevens verzekeringsmaatschappij:

⁴ De opdrachtgever verbindt er zich toe om de voorwaarden in de Europese Richtlijnen en de Belgische Wetgeving betreffende de bescherming van de persoonlijke levenssfeer te eerbiedigen.

⁵ In overeenstemming met artikel 29 van de Belgische Wet inzake experimenten op de menselijke persoon (7 mei 2004)

Ethias NV

Prins-Bisschopsingel 73

3500 Hasselt

Polisnummer: 45.197.381

We verzoeken u daarom om elk nieuw gezondheidsprobleem aan de arts-onderzoeker te melden. Hij/Zij kan u aanvullende informatie verstrekken over mogelijke behandelingen.

Indien de arts-onderzoeker van mening is dat er een verband met de studie mogelijk is zal hij/zij de opdrachtgever van de studie op de hoogte stellen die de aangifteprocedure bij de verzekering zal starten. Deze zal, indien zij het nodig acht, een expert aanstellen om een oordeel uit te spreken over het verband tussen uw nieuwe gezondheidsklachten en de studie.

In het geval van onenigheid met de arts-onderzoeker of met de door de verzekeringsmaatschappij aangestelde expert, en steeds wanneer u dit nodig acht, kunnen u of in geval van overlijden uw rechthebbenden de verzekeraar rechtstreeks in België dagvaarden (naam verzekering, polisnummer, contactgegevens).

De wet voorziet dat de dagvaarding van de verzekeraar kan gebeuren ofwel voor de rechter van de plaats waar de schadeverwekkende feiten zich hebben voorgedaan, ofwel voor de rechter van uw woonplaats, ofwel voor de rechter van de zetel van de verzekeraar.

Indien u moeilijkheden ondervindt met vervoer van en naar de UHasselt Campus te Diepenbeek en/of het Jessa ziekenhuis te Hasselt is het mogelijk dat de onderzoeker vervoer voor u regelt of u komt ophalen. U weet dat uw transport met de wagen van de onderzoeker, met de onderzoeker als bestuurder van de wagen, naar de UHasselt Campus te Diepenbeek en/of het Jessa Ziekenhuis te Hasselt op eigen risico is. De UHasselt is niet aansprakelijk bij een ongeluk of incident.

Titel van de studie: Orale beta-alanine suppletie in patiënten met COPD : structurele, metabole en functionele adaptaties.

III. Geïnformeerde toestemming

Deelnemer

Ik verklaar dat ik geïnformeerd ben over de aard, het doel, de duur, de eventuele voordelen en risico's van de studie en dat ik weet wat van mij wordt verwacht. Ik heb kennis genomen van het informatiedocument en de bijlagen ervan.

Ik heb voldoende tijd gehad om na te denken en met een door mij gekozen persoon, zoals mijn huisarts of een familielid, te praten.

Ik heb alle vragen kunnen stellen die bij me opkwamen en ik heb een duidelijk antwoord gekregen op mijn vragen.

Ik begrijp dat mijn deelname aan deze studie vrijwillig is en dat ik vrij ben mijn deelname aan deze studie stop te zetten zonder dat dit mijn relatie schaadt met het therapeutisch team dat instaat voor mijn gezondheid.

Ik begrijp dat er tijdens mijn deelname aan deze studie gegevens over mij zullen worden verzameld en dat de arts-onderzoeker en de opdrachtgever de vertrouwelijkheid van deze gegevens verzekeren overeenkomstig de Belgische wetgeving ter zake.

Ik stem in met de verwerking van mijn persoonlijke gegevens volgens de modaliteiten die zijn beschreven in de rubriek over het verzekeren van de vertrouwelijkheid (bijlage 3). Ik geef ook toestemming voor de overdracht naar en verwerking van mijn gecodeerde gegevens in andere landen dan België.

Ik ga ermee akkoord dat de studiegegevens die voor de hier vermelde studie worden verzameld, in een later stadium opnieuw worden gebruikt, op voorwaarde dat dit gebruik beperkt blijft tot de context van de hier vermelde studie voor een betere kennis van de ziekte en de behandeling ervan.

Ik ga ermee akkoord dat het overblijvend lichaamsmateriaal en bijhorende gegevens gedurende 50 jaar bewaard worden in de biobank (UBiLim) voor toekomstig onderzoek zonder dat hiervoor opnieuw mijn toestemming wordt gevraagd, mits dit onderzoek door de juiste instanties goedgekeurd werd.

Ik heb een exemplaar ontvangen van de informatie aan de deelnemer en de geïnformeerde toestemming.

Naam, voornaam, datum en handtekening van de deelnemer

Onderzoeker

Ik ondergetekende Prof Martijn Spruit, onderzoeker, of zijn vertegenwoordiger, verklaar de benodigde informatie inzake deze studie mondeling te hebben verstrekt evenals een exemplaar van het informatiedocument aan de deelnemer te hebben verstrekt.

Ik bevestig dat geen enkele druk op de deelnemer is uitgeoefend om hem/haar te doen toestemmen tot deelname aan de studie en ik ben bereid om op alle eventuele bijkomende vragen te antwoorden.

Ik bevestig dat ik werk in overeenstemming met de ethische beginselen zoals vermeld in de laatste versie van de "Verklaring van Helsinki", de "Goede klinische praktijk" en de Belgische wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon.

Martijn Spruit, 4/01/2016



Naam, voornaam, datum en handtekening van de onderzoeker of zijn vertegenwoordiger

2. COPD assessment test (CAT)

Uw naam:

De datum van vandaag:



Hoe gaat het met uw COPD? Doe de COPD-test (COPD Assessment Test of CAT)

Deze vragenlijst zal u en uw zorgverlener helpen te bepalen welke invloed COPD (chronisch obstructieve longziekte) op uw welzijn en dagelijks leven heeft. Uw antwoorden en de testscore kunnen door u en uw zorgverlener worden gebruikt om uw COPD beter te behandelen en om zoveel mogelijk voordeel uit de behandeling te behalen.

Plaats bij iedere vraag een kruisje (X) in het vak dat de beste beschrijving geeft voor uw toestand.

Voorbeeld: Ik ben zeer gelukkig 0 1 2 3 4 5 Ik ben zeer verdrietig

		SCORE	
Ik hoest nooit	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Ik hoest de hele tijd	<input type="text"/>
Ik hoest helemaal geen slijm op	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Ik hoest zeer veel slijm op	<input type="text"/>
Ik heb helemaal geen beklemmend gevoel op mijn borst	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Ik heb een zeer beklemmend gevoel op mijn borst	<input type="text"/>
Als ik een helling of een trap oloop, ben ik helemaal niet buiten adem	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Als ik een helling of een trap oloop, ben ik erg buiten adem	<input type="text"/>
Ik ben helemaal niet beperkt in mijn huiselijke activiteiten	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Ik ben zeer beperkt in mijn huiselijke activiteiten	<input type="text"/>
Ondanks mijn longaandoening voel ik me zeker wanneer ik het huis verlaat	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Door mijn longaandoening voel ik me totaal niet zeker wanneer ik het huis verlaat	<input type="text"/>
Ik slaap vast	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Door mijn longaandoening slaap ik niet vast	<input type="text"/>
Ik heb veel energie	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Ik heb helemaal geen energie	<input type="text"/>
			TOTALE SCORE <input type="text"/>

COPD Assessment Test and the CAT logo are trademarks of the GlaxoSmithKline group of companies.
© 2009 GlaxoSmithKline. All rights reserved.



www.gsk.nl

januari 2012-01.2

3. Modified medical research council (mMRC)



**MODIFIED MEDICAL RESEARCH COUNCIL
DYSPNEA SCALE**

ID NUMBER:

FORM CODE: MRC
VERSION: 1.0 10/26/10

Visit
Number

SEQ #

0a) Form Date //

0b) Initials

Instructions: This form should be completed during the participant's visit. Choose the one best response.

Please choose the one best response to describe your shortness of breath.

Grade

- 0 "I only get breathless with strenuous exercise"
- 1 "I get short of breath when hurrying on the level or walking up a slight hill"
- 2 "I walk slower than people of the same age on the level because of breathlessness or have to stop for breath when walking at my own pace on the level"
- 3 "I stop for breath after walking about 100 yards or after a few minutes on the level"
- 4 "I am too breathless to leave the house" or "I am breathless when dressing"

1. Grade

4. National Institutes of Health Quality Assessment of Controlled Intervention Studies

Quality Assessment of Controlled Intervention Studies			
Criteria	Yes	No	Other (CD, NR, NA)*
1. Was the study described as randomized, a randomized trial, a randomized clinical trial, or an RCT?			
2. Was the method of randomization adequate (i.e., use of randomly generated assignment)?			
3. Was the treatment allocation concealed (so that assignments could not be predicted)?			
4. Were study participants and providers blinded to treatment group assignment?			
5. Were the people assessing the outcomes blinded to the participants' group assignments?			
6. Were the groups similar at baseline on important characteristics that could affect outcomes (e.g., demographics, risk factors, co-morbid conditions)?			
7. Was the overall drop-out rate from the study at endpoint 20% or lower of the number allocated to treatment?			
8. Was the differential drop-out rate (between treatment groups) at endpoint 15 percentage points or lower?			
9. Was there high adherence to the intervention protocols for each treatment group?			
10. Were other interventions avoided or similar in the groups (e.g., similar background treatments)?			
11. Were outcomes assessed using valid and reliable measures, implemented consistently across all study participants?			
12. Did the authors report that the sample size was sufficiently large to be able to detect a difference in the main outcome between groups with at least 80% power?			
13. Were outcomes reported or subgroups analyzed prespecified (i.e., identified before analyses were conducted)?			
14. Were all randomized participants analyzed in the group to which they were originally assigned, i.e., did they use an intention-to-treat analysis?			

5. Zelfevaluatie

BEOORDELING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE STAGE-DEEL 1

Wetenschappelijke stage deel 1 (Masterproef deel 1- MP1) van de Master of Science in de revalidatiewetenschappen en de kinesitherapie bestaat uit **twee delen**:

- 1) De literatuurstudie volgens een welomschreven methodiek.
- 2) Het opstellen van het onderzoeksprotocol ter voorbereiding van masterproef deel 2.

Omschrijving van de **evaluatie**:

- 1) 80% van het eindcijfer wordt door de promotor in samenspraak met de copromotor gegeven op grond het product en van het proces dat de student doorliep om de MP1 te realiseren, met name het zelfstandig uitvoeren van de literatuurstudie en het zelfstandig opstellen van het onderzoeksprotocol, alsook de kwaliteit van academisch schrijven.
- 2) 20% van het eindcijfer wordt door de interne jury gegeven op grond van het ingeleverde product en de mondelinge presentatie waarin de student zijn/haar proces toelicht.

In de beoordeling dient onderscheid gemaakt te worden tussen studenten die, in samenspraak met de promotor, een nieuw onderzoek uitwerkten en studenten die instapten in een lopend onderzoek of zich baseren op voorgaande masterproeven of onderzoeksprojecten. Van deze laatste worden bijkomende inspanningen verwacht zoals bv. het bijsturen van de eerder geformuleerde onderzoeksvraag, de kritische reflectie over het onderzoeksdesign, het uitvoeren van een pilotexperiment.

Beoordelingskader:

Beoordelingskader: criteria op 20	
18-20	Excellente modelmasterproef
16-17	Zeer goede masterproef
14-15	Goede masterproef
12-13	Voldoende masterproef
10-11	Zwakke masterproef
≤ 9	Onvoldoende masterproef die niet aan de minimumnormen voldoet

ZELFEVALUATIERAPPORT

Onderstaand zelfevaluatie rapport is een hulpmiddel om je wetenschappelijke stage -deel 1 zelfstandig te organiseren. Bepaal zelf je deadlines, evalueer en reflecteer over je werkwijze en over de diepgang van je werk. Check de deadlines regelmatig. Toets ze eventueel af bij je (co)promotor. Succes!

www.uhasselt.be

Campus Hasselt | Martelarenlaan 42 | BE-3500 Hasselt
Campus Diepenbeek | Agoralaan gebouw D | BE-3590 Diepenbeek
T + 32(0)11 26 81 11 | E-mail: info@uhasselt.be



ZELFEVALUATIERAPPORT

WETENSCHAPPELIJKE STAGE - DEEL 1

RWK

Naam & Voornaam student: Allaerts Michiel

Naam & Voornaam (CO)PROMOTOR & PROMOTOR: PROMOTOR: Prof. Dr. Spruit Martijn.

CO-PROMOTOR: Drs. De Brandt Jana

LITERATUURSTUDIE	Gestelde deadline	Behaald op	Reflectie
De belangrijkste concepten en conceptuele kaders van het onderzoekdomein uitdiepen en verwerken	27/11/2018	26/11/2018	
De belangrijkste informatie opzoeken als inleiding op de onderzoeksvraag van de literatuurstudie	27/11/2018	26/11/2018	
De opzoekbare onderzoeksvraag identificeren en helder formuleren in functie van de literatuurstudie	27/11/2018	26/11/2018	
De zoekstrategie op systematische wijze uitvoeren in relevante databanken	04/01/2019	30/01/2019	
De kwaliteitsbeoordeling van de artikels diepgaand uitvoeren	31/03/2019	07/04/2019	
De data-extractie grondig uitvoeren	31/03/2019	20/03/2019	
De bevindingen integreren tot een synthese	15/05/2019	23/05/2019	

ONDERZOEKSPROTOCOL	Gestelde deadline	Behaald op	Reflectie
De onderzoeksvraag in functie van het onderzoeksprotocol identificeren	31/05/2019	30/05/2019	
Het onderzoeksdesign bepalen en/of kritisch reflecteren over bestaande onderzoeksdesign	31/05/2019	30/05/2019	
De methodesectie (participanten, interventie, uitkomstmaten, data-analyse) uitwerken	31/05/2019	31/05/2019	

www.uhasselt.be

Campus Hasselt | Martelarenlaan 42 | BE-3500 Hasselt
Campus Diepenbeek | Agoralaan gebouw D | BE-3590 Diepenbeek
T + 32(0)11 26 81 11 | E-mail: info@uhasselt.be



UHASSELT

KNOWLEDGE IN ACTION

ACADEMISCHE SCHRIJVEN	Gestelde deadline	Behaald op	Reflectie
Het abstract tot he point schrijven	15/05/2019	23/05/2019	
De inleiding van de literatuurstudie logisch opbouwen	30/03/2019	20/03/2019	
De methodesectie van de literatuurstudie transparant weergegeven	30/03/2019	18/03/2019	
De resultatensectie afstemmen op de onderzoeksvragen	30/04/2019	22/05/2019	
In de discussiesectie de bekomen resultaten in een wetenschappelijke tekst integreren en synthetiseren	15/05/2019	23/05/2019	
Het onderzoeksprotocol deskundig technisch uitschrijven	30/05/2019	07/06/2019	
Referenties correct en volledig weergeven	15/05/2019	23/05/2019	

ZELFSTUREND EN WETENSCHAPPELIJK DENLEN EN HANDELEN	Aanvangsfase	Tussentijdse fase	Eindfase
Een realistische planning opmaken, deadlines stellen en opvolgen	V	G	G
Initiatief en verantwoordelijkheid opnemen ten aanzien van de realisatie van de wetenschappelijke stage	V	G	G
Kritisch wetenschappelijk denken	V	G	ZG
De contacten met de promotor voorbereiden en efficiënt benutten	G	G	V
De richtlijnen van de wetenschappelijke stage autonoom opvolgen en toepassen	V	G	G
De communicatie met de medestudent helder en transparant voeren	G	ZG	ZG
De communicatie met de promotor/copromotor helder en transparant voeren	G	V	G
Andere verdiensten:			

BEOORDELING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE STAGE-DEEL 1

Wetenschappelijke stage deel 1 (Masterproef deel 1- MP1) van de Master of Science in de revalidatiewetenschappen en de kinesitherapie bestaat uit **twee delen**:

- 3) De literatuurstudie volgens een welomschreven methodiek.
- 4) Het opstellen van het onderzoeksprotocol ter voorbereiding van masterproef deel 2.

Omschrijving van de **evaluatie**:

- 3) 80% van het eindcijfer wordt door de promotor in samenspraak met de copromotor gegeven op grond het product en van het proces dat de student doorliep om de MP1 te realiseren, met name het zelfstandig uitvoeren van de literatuurstudie en het zelfstandig opstellen van het onderzoeksprotocol, alsook de kwaliteit van academisch schrijven.
- 4) 20% van het eindcijfer wordt door de interne jury gegeven op grond van het ingeleverde product en de mondelinge presentatie waarin de student zijn/haar proces toelicht.

In de beoordeling dient onderscheid gemaakt te worden tussen studenten die, in samenspraak met de promotor, een nieuw onderzoek uitwerkten en studenten die instapten in een lopend onderzoek of zich baseren op voorgaande masterproeven of onderzoeksprojecten. Van deze laatste worden bijkomende inspanningen verwacht zoals bv. het bijsturen van de eerder geformuleerde onderzoeksvraag, de kritische reflectie over het onderzoeksdesign, het uitvoeren van een pilotexperiment.

Beoordelingskader:

Beoordelingskader: criteria op 20	
18-20	Excellente modelmasterproef
16-17	Zeer goede masterproef
14-15	Goede masterproef
12-13	Voldoende masterproef
10-11	Zwakke masterproef
≤ 9	Onvoldoende masterproef die niet aan de minimumnormen voldoet

ZELFEVALUATIERAPPORT

Onderstaand zelfevaluatie rapport is een hulpmiddel om je wetenschappelijke stage -deel 1 zelfstandig te organiseren. Bepaal zelf je deadlines, evalueer en reflecteer over je werkwijze en over de diepgang van je werk. Check de deadlines regelmatig. Toets ze eventueel af bij je (co)promotor. Succes

www.uhasselt.be

Campus Hasselt | Martelarenlaan 42 | BE-3500 Hasselt
Campus Diepenbeek | Agoralaan gebouw D | BE-3590 Diepenbeek
T + 32(0)11 26 81 11 | E-mail: info@uhasselt.be



ZELFEVALUATIERAPPORT

WETENSCHAPPELIJKE STAGE - DEEL 1

RWK

Naam & Voornaam student: Veugen Sam

Naam & Voornaam (CO)PROMOTOR & PROMOTOR: PROMOTOR: Prof. Dr. Spruit Martijn.

CO-PROMOTOR: Drs. De Brandt Jana

LITERATUURSTUDIE	Gestelde deadline	Behaald op	Reflectie
De belangrijkste concepten en conceptuele kaders van het onderzoekdomein uitdiepen en verwerken	27/11/2018	26/11/2018	
De belangrijkste informatie opzoeken als inleiding op de onderzoeksvraag van de literatuurstudie	27/11/2018	26/11/2018	
De opzoekbare onderzoeksvraag identificeren en helder formuleren in functie van de literatuurstudie	27/11/2018	26/11/2018	
De zoekstrategie op systematische wijze uitvoeren in relevante databanken	04/01/2019	30/01/2019	
De kwaliteitsbeoordeling van de artikels diepgaand uitvoeren	31/03/2019	07/04/2019	
De data-extractie grondig uitvoeren	31/03/2019	20/03/2019	
De bevindingen integreren tot een synthese	15/05/2019	23/05/2019	

ONDERZOEKSPROTOCOL	Gestelde deadline	Behaald op	Reflectie
De onderzoeksvraag in functie van het onderzoeksprotocol identificeren	31/05/2019	30/05/2019	
Het onderzoeksdesign bepalen en/of kritisch reflecteren over bestaande onderzoeksdesign	31/05/2019	30/05/2019	
De methodesectie (participanten, interventie, uitkomstmaten, data-analyse) uitwerken	31/05/2019	31/05/2019	

www.uhasselt.be

Campus Hasselt | Martelarenlaan 42 | BE-3500 Hasselt
Campus Diepenbeek | Agoralaan gebouw D | BE-3590 Diepenbeek
T + 32(0)11 26 81 11 | E-mail: info@uhasselt.be



ACADEMISCHE SCHRIJVEN	Gestelde deadline	Behaald op	Reflectie
Het abstract tot he point schrijven	15/05/2019	23/05/2019	
De inleiding van de literatuurstudie logisch opbouwen	30/03/2019	20/03/2019	
De methodesectie van de literatuurstudie transparant weergegeven	30/03/2019	18/03/2019	
De resultatensectie afstemmen op de onderzoeksvragen	30/04/2019	22/05/2019	
In de discussiesectie de bekomen resultaten in een wetenschappelijke tekst integreren en synthetiseren	15/05/2019	23/05/2019	
Het onderzoeksprotocol deskundig technisch uitschrijven	30/05/2019	07/06/2019	
Referenties correct en volledig weergeven	15/05/2019	23/05/2019	

ZELFSTUREND EN WETENSCHAPPELIJK DENLEN EN HANDELEN	Aanvangsfase	Tussentijdse fase	Eindfase
Een realistische planning opmaken, deadlines stellen en opvolgen	V	G	G
Initiatief en verantwoordelijkheid opnemen ten aanzien van de realisatie van de wetenschappelijke stage	G	G	G
Kritisch wetenschappelijk denken	V	G	G
De contacten met de promotor voorbereiden en efficiënt benutten	G	G	V
De richtlijnen van de wetenschappelijke stage autonoom opvolgen en toepassen	V	G	G
De communicatie met de medestudent helder en transparant voeren	ZG	ZG	ZG
De communicatie met de promotor/copromotor helder en transparant voeren	G	V	G
Andere verdiensten:			



6. Voortgangsformulier

VOORTGANGSFOMULIER WETENSCHAPPELIJKE STAGE DEEL 1

DATUM	INHOUD OVERLEG	HANDTEKENINGEN
15/11/2018	<ul style="list-style-type: none"> Uitleg omtrent het onderzoek Vermelden van de verwachtingen voor ons Contracten ondertekenen Bepalen van eerste stappen van het onderzoek 	Promotor: <i>[Handwritten signature]</i> Copromotor/begeleider: <i>[Handwritten signature]</i> Student(e): <i>[Handwritten signature]</i> Student(e): <i>[Handwritten signature]</i>
19/12/2018	<ul style="list-style-type: none"> 1^{ste} versie zoekstrategie (mail) 	Promotor: <i>[Handwritten signature]</i> Copromotor/begeleider: <i>[Handwritten signature]</i> Student(e): <i>[Handwritten signature]</i> Student(e): <i>[Handwritten signature]</i>
30/01/2019	<ul style="list-style-type: none"> Finale versie zoekstrategie (mail) 	Promotor: <i>[Handwritten signature]</i> Copromotor/begeleider: <i>[Handwritten signature]</i> Student(e): <i>[Handwritten signature]</i> Student(e): <i>[Handwritten signature]</i>
14/12/2018 19-20/12/2018 9/01/2019 11/01/2019 17/01/2019	<ul style="list-style-type: none"> Uitvoeren metingen studie 	Promotor: <i>[Handwritten signature]</i> Copromotor/begeleider: <i>[Handwritten signature]</i> Student(e): <i>[Handwritten signature]</i> Student(e): <i>[Handwritten signature]</i>
12/02/2019 14/02/2019 19/02/2019 20/02/2019 22/02/2019	<ul style="list-style-type: none"> Dataverwerking studie 	Promotor: <i>[Handwritten signature]</i> Copromotor/begeleider: <i>[Handwritten signature]</i> Student(e): <i>[Handwritten signature]</i> Student(e): <i>[Handwritten signature]</i>
27/02/2019	<ul style="list-style-type: none"> Artikel titel screening feedback (mail) 	Promotor: <i>[Handwritten signature]</i> Copromotor/begeleider: <i>[Handwritten signature]</i> Student(e): <i>[Handwritten signature]</i> Student(e): <i>[Handwritten signature]</i>
04/03/2019	<ul style="list-style-type: none"> Artikel abstract screening feedback (mail) 	Promotor: <i>[Handwritten signature]</i> Copromotor/begeleider: <i>[Handwritten signature]</i> Student(e): <i>[Handwritten signature]</i> Student(e): <i>[Handwritten signature]</i>
18/03/2019	<ul style="list-style-type: none"> 1^{ste} versie introductie 2^{de} versie introductie 	Promotor: <i>[Handwritten signature]</i> Copromotor/begeleider: <i>[Handwritten signature]</i> Student(e): <i>[Handwritten signature]</i> Student(e): <i>[Handwritten signature]</i>
20/03/2019	<ul style="list-style-type: none"> Gegevens data extractie en implementatie checklist 	Promotor: <i>[Handwritten signature]</i> Copromotor/begeleider: <i>[Handwritten signature]</i> Student(e): <i>[Handwritten signature]</i> Student(e): <i>[Handwritten signature]</i>
17/5/2019	<ul style="list-style-type: none"> Doorsturen deel 1 MP 	Promotor: <i>[Handwritten signature]</i> Copromotor/begeleider: <i>[Handwritten signature]</i> Student(e): <i>[Handwritten signature]</i> Student(e): <i>[Handwritten signature]</i>
23/05/2019	<ul style="list-style-type: none"> Verbeterde versie deel 1 MP + deel 2 MP doorsturen 	Promotor: <i>[Handwritten signature]</i> Copromotor/begeleider: <i>[Handwritten signature]</i> Student(e): <i>[Handwritten signature]</i> Student(e): <i>[Handwritten signature]</i>
12/06/2019	<ul style="list-style-type: none"> Feedback MP 	Promotor: <i>[Handwritten signature]</i> Copromotor/begeleider: <i>[Handwritten signature]</i> Student(e): <i>[Handwritten signature]</i> Student(e): <i>[Handwritten signature]</i>

<p>Niet-bindend advies: De promotor verleent hierbij het advies om de masterproef <u>WEL/NIE</u> te verdedigen.</p>	Promotor: <i>[Handwritten signature]</i> Copromotor/begeleider: <i>[Handwritten signature]</i> Student(e): <i>[Handwritten signature]</i> Student(e): <i>[Handwritten signature]</i>
--	---