

- 19 Petticrew M. Why certain systematic reviews reach uncertain conclusions. *BMJ* 2003;326:756-8
- 20 Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, et al. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003;58:399-404
- 21 Friedman M, Della Cioppa G, Kottakis J. Formoterol therapy for chronic obstructive pulmonary disease: a review of the literature. *Pharmacotherapy* 2002;22:1129-39
- 22 Cazzola M, Di Perna F, Centanni S, et al. Acute effect of pre-treatment with single conventional dose of salmeterol on dose-response curve to oxitropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:1083-6
- 23 Press release, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Available at: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/029403en.pdf>. Accesso 1 Dicembre 2003
- 24 Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁: the Lung Health Study. *JAMA* 1994;272:1497-1505

Trattamento del deperimento muscolare nella BPCO

È da tempo acquisito nella pratica clinica come pazienti, affetti da malattie respiratorie croniche e da BPCO in particolare, possano andare incontro ad un progressivo deperimento muscolare e a conseguente riduzione della capacità di esercizio fisico. Non mancano del resto le evidenze in letteratura che dimostrano come in questi pazienti la limitazione all'esercizio fisico non possa essere spiegata esclusivamente dal danno ventilatorio, ma anche da una concomitante disfunzione muscolare. Tuttavia la rilevanza del deperimento muscolare nella BPCO e le sue possibili implicazioni terapeutiche sono state a lungo sottovalutate. Recentemente si è avuto però un rinnovato interesse a questa problematica, in seguito anche al fatto che ricerche cliniche hanno dimostrato come il deperimento muscolare, indipendentemente dal dato funzionale, abbia un impatto negativo sulla qualità della vita e sulla sopravvivenza stessa dei pazienti.¹ D'altra parte la compromissione dei muscoli scheletrici, sia sul piano morfologico che funzionale, nelle malattie respiratorie croniche dà a queste affezioni una nuova dimensione ed apre nuove strategie terapeutiche.

Le informazioni disponibili suggeriscono come una condizione di deperimento muscolare sia presente in una larga parte dei soggetti affetti da BPCO, anche se la sua prevalenza può essere solo approssimata dal momento che le tecniche, che misurano la massa muscolare, non sono di semplice applicazione. In ogni caso, calo ponderale e scarso stato nutrizionale sono riportati nel 25% circa dei pazienti con BPCO² con maggior incidenza tra quelli con predominante enfisema. Inoltre i muscoli dei pazienti affetti da BPCO sono compromessi non solo sul piano

morfologico, ma anche su quello funzionale. In particolare in questi pazienti è stata dimostrata, rispetto a soggetti di controllo, come ci sia un'umentata proporzione di fibrocellule muscolari di tipo II³ e come sul piano metabolico le fibrocellule muscolari abbiano una più bassa capacità degli enzimi ossidativi.⁴ Una debolezza dei muscoli scheletrici è comune nei pazienti BPCO ed è soprattutto a carico degli arti inferiori, mentre sembra risparmiare gli arti superiori.⁵ Se i dati sulla forza sono univoci, quelli attualmente pubblicati sulla resistenza muscolare sono contraddittori: accanto a risultati di ridotta resistenza⁶ non mancano quelli di normalità.⁷ Differenze nei criteri di selezione dei pazienti e nella scelta delle tecniche usate possono spiegare tale disparità di risultati.

Le alterazioni muscolari sia strutturali che funzionali sono state ricondotte allo stato cronico di malattia respiratoria. In particolare l'ipossiemia,⁸ l'ipercapnia,⁹ l'inattività fisica,¹⁰ l'infiammazione cronica¹¹ e l'inadeguata nutrizione¹² sono aspetti che caratterizzano la BPCO e che possono spiegare la concomitante disfunzione muscolare, in quanto sono tutte condizioni che rendono i tessuti muscolari più vulnerabili allo stress ossidativo. Condizioni di comorbilità come l'insufficienza cardiaca,¹³ l'invecchiamento¹⁴ e l'assunzione di steroidi¹⁵ sono infine altri fattori che possono aggravare o indurre una vera e propria condizione di miopatia.

Il deperimento muscolare può peggiorare la dispnea da sforzo in pazienti con BPCO, innescando un circolo vizioso. Il danno ventilatorio causa infatti dispnea da sforzo, che a sua volta limita l'attività fisica di questi pazienti. L'aumento della sedentarietà induce del resto una riduzione della massa muscolare, che porta i pazienti ad essere dispnoici per carichi lavorativi sempre meno elevati. Per questi pazienti, accanto al trattamento dell'affezione polmonare, si pone la necessità di una terapia del danno muscolare. Innanzitutto, un programma di riabilitazione respiratoria con esercizi di allenamento muscolare è considerato sufficiente ad influenzare positivamente lo stato muscolare di pazienti affetti da BPCO e la loro percezione della dispnea.¹⁶ L'ossigenoterapia, laddove indicata, può inoltre migliorare la capacità ossidativa muscolare,¹⁷ come l'incremento ponderale (> 2 kg in 8 settimane) in seguito ad adeguato supporto dietetico migliora la sopravvivenza di pazienti defedati.¹ L'ormone della crescita,¹⁸ così come gli steroidi anabolizzanti¹⁹ si sono dimostrati infine efficaci nell'incrementare le masse muscolari in pazienti BPCO.

Tuttavia, per questi interventi farmacologici, non è stato finora dimostrato che all'aumento ponderale corrisponda poi un miglioramento della funzione muscolare, in termini sia di forza che di resistenza, né di questi farmaci è stato ben definito il dosaggio che garantisca il miglior rapporto rischio-beneficio. Nel presente numero dell'edizione italiana di CHEST

(vedi pagina 8) è riportato uno studio sul trattamento del deperimento muscolare nella BPCO, eseguito da parte del gruppo di Maastricht,²⁰ coordinato dalla dottoressa Schols, che in questo ambito ha già prodotto importanti risultati.^{1,19} Questo studio²⁰ ha valutato gli effetti di uno steroide anabolizzante, il nandrolone decanoato, sulla composizione corporea, sulla funzione dei muscoli respiratori e locomotori, sulla capacità di esercizio fisico, sullo stato di salute e sui parametri eritropoietici di un gruppo di pazienti maschi affetti da BPCO di grado moderato-severo. Sia il farmaco, alla dose di 50 mg, che il placebo sono stati somministrati ogni due settimane per via intramuscolare per un totale di 8 settimane in pazienti che seguivano contemporaneamente un programma standard di riabilitazione respiratoria. In tutti i pazienti fu mantenuta la terapia broncodilatatrice e steroidea di mantenimento durante l'intero protocollo di studio. I risultati hanno dimostrato complessivamente un effetto positivo del farmaco. In particolare, nei soggetti trattati col farmaco fu riscontrato un significativo aumento della massa magra senza un'espansione significativa dell'acqua extra-cellulare. Nei due gruppi di pazienti la funzione muscolare, la capacità di esercizio e lo stato di salute migliorarono significativamente, a riprova dell'efficacia della riabilitazione, ed il miglioramento della funzione muscolare fu correlato con l'incremento dei parametri eritropoietici. Tuttavia, quando furono presi in considerazione i sottogruppi di pazienti in trattamento anche con steroidi orali, solo i pazienti trattati con nandrolone ebbero un miglioramento degli indici di forza dei muscoli inspiratori e di capacità di esercizio fisico. Il messaggio di questo lavoro è che un breve ciclo di nandrolone è in grado di antagonizzare gli effetti negativi di un trattamento cronico con steroidi orali in pazienti affetti da BPCO. L'importanza dello studio sta però anche nel considerare la BPCO come malattia sistemica, almeno nelle sue forme moderate e severe, e quindi nella necessità di un approccio al paziente che vada al di là della considerazione del solo danno polmonare.

*Alfredo Chetta, MD, FCCP
Governor ACCP Capitolo Italiano
Parma*

Il Dr. Alfredo Chetta è Ricercatore universitario presso la Sezione di Clinica Pneumologica del Dipartimento di Scienze Cliniche, Università degli Studi di Parma.

Corrispondenza: Clinica Pneumologica, Padiglione Rasori, Az. Osp., Viale G. Rasori, 10, 43100 Parma, Tel. 0521 703 475, Fax 0521 292 615, e-mail: chetta@unipr.it

BIBLIOGRAFIA

1 Schols AMWJ, Slangen J, Volovics L, Wouters EFM. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*; 1988; 157:1791-1797

- 2 Sahebji H, Doers JT, Render ML, Bond TL. Anthropometric and pulmonary function test profiles of outpatients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1993; 94:469-474
- 3 Hildebrand IL, Sylven C, Esbjornsson M, Hellstrom K, Jansson E. Does chronic hypoxaemia induce transformations of fibre types? *Acta Physiol Scand* 1991; 141:435-439
- 4 P Jakobsson, L Jorfeldt and J Henriksson. Metabolic enzyme activity in the quadriceps femoris muscle in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151:374-377
- 5 Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:976-980
- 6 Zattara-Hartmann MC, Badier M, Guillot C, Tomei C, James Y. Maximal force and endurance to fatigue of respiratory and skeletal muscles in chronic hypoxemic patients: the effects of oxygen breathing. *Muscle Nerve* 1995; 18:495-502
- 7 Newell SZ, McKenzie DK, Gandevia SC. Inspiratory and skeletal muscle strength and endurance and diaphragmatic activation in patients with chronic airflow limitation. *Thorax* 1989; 44:903-912
- 8 Corbucci GG, Menichetti A, Cogliati A, Ruvolo C. Metabolic aspects of cardiac and skeletal muscle tissues in the condition of hypoxia, ischaemia and reperfusion induced by extracorporeal circulation. *Int J Tissue React* 1995; 17:219-225
- 9 Fiaccadori E, Del Canale S, Vitali P, Coffrini E, Ronda N, Guariglia A. Skeletal muscle energetics, acid-base equilibrium and lactate metabolism in patients with severe hypercapnia and hypoxemia. *Chest* 1987; 92:883-887
- 10 Bloomfield SA. Changes in musculoskeletal structure and function with prolonged bed rest. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29:197-206
- 11 Flores EA, Bistrain BR, Pomposelli JJ, Dinarello CA, Blackburn GL, Istfan NW. Infusion of tumor necrosis factor/cachectin promotes muscle catabolism in the rat. A synergistic effect with interleukin 1. *J Clin Invest* 1989; 83:1614-1622
- 12 Kelsen SG, Ference M, Kapoor S. Effects of prolonged undernutrition on structure and function of the diaphragm. *J Appl Physiol* 1985; 58:1354-1359
- 13 Drexler H, Riede U, Munzel T, Konig H, Funke E, Just H. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation* 1992; 85:1751-1759
- 14 Grimby G and Saltin B. The ageing muscle. *Clin Physiol* 1983; 3:209-218
- 15 Decramer M, de Bock V, Dom R. Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1958-1964
- 16 Casaburi R. Physiologic responses to training. *Clin Chest Med* 1994; 15:215-227
- 17 Jakobsson P and Jorfeldt L. Long-term oxygen therapy may improve skeletal muscle metabolism in advanced chronic obstructive pulmonary disease patients with chronic hypoxaemia. *Respir Med* 1995; 89:471-476
- 18 Burdet L, de Muralt B, Schutz Y, Pichard C, Fitting JW. Administration of growth hormone to underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, randomized, controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1800-1806
- 19 Schols AM, Soeters PB, Mostert R, Pluymers RJ, Wouters EF. Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A placebo-controlled randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1268-1274
- 20 Creutzberg EC, Wouters EFM, Mostert R, Pluymers RJ, Schols AMWJ. Gli steroidi anabolizzanti possono avere un ruolo nella riabilitazione dei pazienti con BPCO? Studio randomizzato, in doppio cieco, placebo controllato. *Chest Edizione Italiana* 2004; 1:10-19