



studi clinici

Gli steroidi anabolizzanti possono avere un ruolo nella riabilitazione dei pazienti con BPCO?*

Studio randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato

Eva C. Creutzberg, PhD; Emiel F.M. Wouters, PhD; Rob Mostert, MD;
Rob J. Pluymers, MD; Annemie M.W.J. Schols, PhD

Obiettivo dello studio: Normalmente si assiste ad una affaticabilità muscolare nei pazienti affetti da BPCO. L'utilizzo a lungo termine di glucocorticoidi per via sistemica contribuisce molto allo sviluppo di astenia muscolare. L'utilizzo di steroidi anabolizzanti potrebbe essere una ulteriore via di intervento per facilitare la riabilitazione polmonare aumentando la funzionalità polmonare, probabilmente mediata dall'incremento della funzionalità eritropoietica.

Pazienti e metodi: A 63 pazienti affetti da BPCO maschi abbiamo casualmente assegnato la somministrazione nei giorni 1, 15, 29 e 43 attraverso una iniezione intramuscolare di 50 mg di nandrolone decanoato (ND) [Deca-Durabolin; N.V. Organon; Oss, Paesi Bassi] in 1 mL olio di arachide o 1 mL di olio di arachide (placebo) in modalità doppio cieco. Tutti i pazienti partecipavano ad un programma convenzionale di riabilitazione respiratoria. I parametri che venivano considerati erano la composizione corporea attraverso la diluizione del deuterio e del bromuro, la funzionalità dei muscoli respiratori e periferici, il test da sforzo incrementale e lo stato di benessere misurato attraverso il Questionario St. George.

Risultati: Il trattamento con ND rispetto al placebo ha permesso un aumento della massa magra (FFM; media, 1,7 kg [DS, 2,5] vs 0,3 kg [DS, 1,9]; $p = 0,015$) dovuto ad un incremento nella massa intracellulare (media, 1,8 kg [DS, 3,1] vs -0,5 kg [DS, 3,1]; $p = 0,002$). La funzione muscolare, la capacità d'esercizio e lo stato di salute sono aumentati in entrambi i gruppi alla stessa maniera. Solo dopo la somministrazione di ND è stato notato un incremento nei parametri ematopoietici (eritropoietina: media, 2,08 U/L [DS, 5,56], $p = 0,067$; emoglobina: media, 0,29 mmol/L [DS, 0,73], $p = 0,055$). In generale, i cambiamenti nella pressione massima inspiratoria misurata alla bocca (P_Imax) ed il carico di lavoro massimo erano positivamente correlati con il cambiamento dei valori emoglobinici ($r = 0,30$, $p = 0,032$ e $r = 0,34$, $p = 0,016$, rispettivamente), sebbene il cambiamento nell'esercizio isocinetico delle gambe era correlato con il cambiamento dei valori di eritropoietina ($r = 0,38$, $p = 0,013$). Nei pazienti che ricevevano il trattamento di mantenimento con basse dosi di glucocorticoidi per os (31 di 63 pazienti; media, 7,5 mg/24 h [DS, 2,4]), si sono registrati grandi incrementi della P_Imax (media 6,0 cm H₂O [DS, 8,82] vs -2,18 cm H₂O [SD, 11,08], $p = 0,046$) e del carico di lavoro massimo (media, 20,47 W [DS, 19,82] vs 4,80 W [DS, 7,74], $p = 0,023$) dopo 8 settimane di trattamento con ND contro placebo.

Conclusioni: In conclusione, nei pazienti con BPCO, un trattamento a breve termine con ND ha ottenuto un complessivo effetto positivo rispetto al placebo su FFM senza espandere l'acqua extracellulare. In generale, i miglioramenti nella funzionalità muscolare e nella capacità d'esercizio erano associati a miglioramenti dei parametri antropometrici. L'utilizzo di basse dosi di steroidi per via orale come terapia di mantenimento ha significativamente indebolito la risposta alla riabilitazione polmonare rispetto alla funzionalità muscolare respiratoria e alla capacità d'esercizio, che potrebbe essere migliorata attraverso un trattamento con ND.

(CHEST Edizione Italiana 2004; 1:8-17)

Parole chiave: steroidi anabolizzanti; composizione corporea; BPCO; eritropoietina; capacità d'esercizio fisico; stato di salute; funzione muscolare; nandrolone decanoato; steroidi orali; testosterone

Abbreviazioni: ECM = massa extracellulare; ECW = acqua extracellulare; ESR = velocità di eritrosedimentazione; FFM = massa magra; FM = massa grassa; ICM = massa intracellulare; LDH = lattato deidrogenasi; ND = nandrolone decanoato; P_Imax = massima pressione inspiratoria alla bocca; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire; SHBG = proteina legante l'ormone sessuale; $\dot{V}O_2$ = consumo di ossigeno

Al momento, la terapia medica della BPCO è prevalentemente basata sulla disfunzione primaria d'organo. Nonostante ottime terapie, c'è una debole relazione fra la disfunzione primaria d'organo e l'handicap pratico. I pazienti con BPCO si lamentano per lo più della dispnea¹ e della ridotta capacità d'esercizio fisico, quest'ultima chiaramente correlata alla ridotta funzionalità muscolare.²

La diminuita funzionalità muscolare dei pazienti con BPCO è in parte causata dal ridotto utilizzo delle masse muscolari e la sua prevalenza aumenta dal 20% nei pazienti clinicamente stabili³ al 35% nei pazienti eleggibili per la riabilitazione polmonare.⁴ La ridotta produzione di steroidi anabolizzanti può anche ridurre la risposta anabolica necessaria per l'attività della muscolatura scheletrica. Kamischke e coll.⁵ hanno evidenziato bassi livelli di testosterone in pazienti con BPCO,⁶ specialmente in coloro che ricevono una terapia steroidea orale di mantenimento. È risaputo che l'utilizzo degli steroidi per via sistemica contribuisce alla debolezza muscolare periferica e respiratoria indipendentemente dall'estensione della perdita di massa muscolare.⁷

Per incrementare la funzione muscolare e la capacità d'esercizio dei pazienti con BPCO, la riabilitazione polmonare è attualmente accettata come una strategia operativa basata sull'evidenza scientifica.⁸ Gli steroidi anabolizzanti potrebbero essere un'ulteriore via di intervento per migliorare la risposta alla riabilitazione polmonare. Fino ad ora, sono stati eseguiti solo pochi studi controllati^{9,10} sulla somministrazione di steroidi anabolizzanti nei pazienti con BPCO e sono stati riportati effetti positivi sulla massa magra (FFM) nei pazienti sottopeso affetti da BPCO. Tuttavia, gli effetti sulle prestazioni fisiche e sullo stato di salute devono ancora essere definiti con precisione.

I meccanismi che si suppone siano alla base degli effetti degli steroidi anabolizzanti sono ancora sconosciuti. Si può ipotizzare che i miglioramenti siano legati ad un aumento della massa muscolare e/o del metabolismo ossidativo muscolare.¹¹ Inoltre, pos-

sono giocare un ruolo gli effetti eritropoietici degli steroidi anabolizzanti, tra cui un aumento della eritropoietina.¹² Come altra applicazione, gli steroidi anabolizzanti possono essere utili in quei pazienti che ricevono una terapia di mantenimento con steroidi orali. Nei modelli sperimentali animali, il nandrolone decanoato (ND) [Deca-Durabolin; N.V. Organon; Oss, Paesi Bassi] era in grado di opporsi alla debolezza muscolare diaframmatica causata dalla terapia steroidea orale.^{13,14}

Questo studio vuole valutare gli effetti di un trattamento con ND sulla composizione corporea, sulla funzione muscolare respiratoria e periferica, sulla tolleranza all'esercizio, sullo stato di salute e sui parametri eritropoietici in pazienti maschi affetti da BPCO. Il trattamento consisteva nella somministrazione di 50 mg di ND in 1 mL di olio di arachidi, o 1 mL di solo olio di arachidi (placebo) per via intramuscolare ogni 2 settimane in uno studio randomizzato in doppio-cieco. Tutti i pazienti che hanno partecipato sono stati inseriti in un programma riabilitativo standardizzato di 8 settimane. I pazienti sono poi stati stratificati post hoc in base all'uso orale di steroidi per valutare se chi riceveva la terapia steroidea orale avrebbe tratto più benefici dal trattamento con ND.

MATERIALI E METODI

Pazienti

I pazienti venivano ammessi ad un centro di riabilitazione e venivano inclusi se soddisfacevano i criteri per la BPCO delle linee guida dell'American Thoracic Society.¹⁵ Il FEV₁ doveva essere < 70% del valore di riferimento e l'aumento del FEV₁ dopo inalazione di β₂-agonista doveva essere < 10% del valore di riferimento. I pazienti dovevano essere in condizioni di stabilità clinica (non dovevano avere recenti infezioni delle vie aeree). I criteri di esclusione erano: obesità (body mass index > 30), neoplasie, scompenso cardiaco, ipossiemia cronica a riposo che necessita di ossigenoterapia (PaO₂ < 7,3 kPa) e diabete mellito insulino-dipendente. Il gruppo di studio finale era composto da 63 pazienti (età media, 66 anni) con BPCO di grado moderato-grave (FEV₁, 36% del predetto [DS, 14]). Lo studio è stato approvato dal comitato etico dell'University Hospital Maastricht, secondo la Dichiarazione di Helsinki del 1975, revisionata nel 1983. Tutti i partecipanti hanno firmato il consenso informato.

Misure

Funzionalità polmonare: In condizioni basali, il FEV₁ e la capacità vitale inspiratoria sono stati calcolati attraverso la curva flusso-volume usando uno spirometro (Masterlab; Jaeger; Würzburg, Germania). La capacità di diffusione del monossido di carbonio rapportata al volume alveolare è stata calcolata col metodo del respiro singolo. (Masterlab; Jaeger). I valori spirometrici venivano espressi come percentuale del valore di riferimento.¹⁶ Il sangue arterioso è stato prelevato dall'arteria brachiale durante la respirazione in aria ambiente. La PaO₂ e la PaCO₂ sono state calcolate mediante un analizzatore di gas (ABL 330; Radiometer; Copenhagen, Danimarca). Prima e dopo le 8 settimane di trattamento, le misure della composizione corporea,

*Dal Department of Pulmonology (Dr. Creutzberg, Wouters, Schols), University Hospital Maastricht, Maastricht; Asthma Center Hornerheide (Dr. Mostert), Horn; NV Organon (Dr. Pluymers), Oss, Paesi Bassi.

Lo studio è stato sostenuto da NV Organon, Oss, Paesi Bassi.

Lo studio è stato realizzato nell'Asthma Center Hornerheide, Horn, Paesi Bassi.

Manoscritto ricevuto il 22 aprile 2002; revisione accettata il 23 giugno 2003.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: Eva C. Creutzberg, PhD, Department of Pulmonology, University Hospital Maastricht, PO Box 5800, 6202 AZ Maastricht, the Netherlands; e-mail: E.Creutzberg@PUL.Unimaas.NL

(CHEST 2003; 124:1733-1742)

della funzionalità muscolare, della capacità d'esercizio, dello stato di salute, dei parametri eritropoietici, dei parametri di laboratorio e l'esame obiettivo sono state eseguite come descritto sotto.

Composizione corporea: L'altezza è stata calcolata approssimando ai primi 0,5 cm (WM 715; Lameris; Breukelen, Paesi Bassi) con i soggetti in posizione eretta e scalzi. Il peso corporeo è stato determinato mediante una bilancia approssimando al primo etto (SECA; Hamburg, Germania) con i pazienti in posizione eretta, scalzi e con abiti leggeri. I valori dell'acqua totale ed extracellulare (ECW) sono stati misurati usando il metodo di diluizione del deuterio e del bromuro secondo il protocollo di Maastricht.¹⁷ L'acqua intracellulare veniva calcolata sottraendo ECW dall'acqua corporea totale. FFM, la massa extracellulare (ECM), e quella intracellulare (ICM) venivano calcolate assumendo un fattore di idratazione di 0,73. La massa grassa (FM) era calcolata sottraendo FFM dal peso corporeo.

Funzionalità muscolare: La massima pressione inspiratoria alla bocca (PI_{max}) è stata misurata secondo il metodo di Black e Hyatt.¹⁵ Lo strumento è stato costruito dal dipartimento tecnico del nostro ospedale. Abbiamo usato una perdita calibrata per impedire la produzione di elevate pressioni a livello della muscolatura facciale. I valori di PI_{max} venivano registrati come valori positivi e veniva preso in considerazione il migliore dei tre tentativi.

La massima forza sviluppata dai flessori delle dita è stata determinata usando un dinamometro Harpenden (Yamar; Preston; Jackson, MI, USA). Veniva analizzata la media del migliore dei tre tentativi per ogni singola mano. La forza muscolare in estensione degli arti inferiori è stata misurata con dinamometro (Aristokin; Lode; Groningen, Paesi Bassi). I piedi venivano fermati contro un supporto fisso e il paziente era seduto con le ginocchia piegate ad angolo di 120°. I pazienti generavano la massima forza isometrica delle gambe contro una resistenza di 2,200 N in posizione assisa. La migliore delle tre prove veniva registrata. Usando lo stesso equipaggiamento, veniva misurata la funzionalità muscolare isocinetica lineare degli arti inferiori. Con il paziente seduto e con le ginocchia piegate a 90°, i piedi venivano fissati ad un supporto stabile, lasciando il movimento libero alle anche. I pazienti hanno quindi potuto eseguire una estensione isocinetica massimale delle gambe. La velocità con cui il sedile si spostava all'indietro era di 20 cm/s (precarico, 150 N in 0,3 s). È stato preso in considerazione il più alto carico di lavoro di cinque prove. I pazienti venivano incitati ed incoraggiati durante tutti i test di funzionalità muscolare.

Capacità d'esercizio fisico: È stato eseguito un test a carico incrementale su cicloergometro con freni elettromagnetici (Corival 400; Lode) per valutare la massima capacità d'esercizio delle gambe. Dopo 2 min di riposo ed 1 min di pedalata senza carico, ogni minuto veniva aumentato il carico di lavoro di 10 W. Il carico di lavoro sul cicloergometro non veniva rivelato ai pazienti che invece venivano incoraggiati a pedalare il più a lungo possibile. Il picco di lavoro veniva paragonato con i valori teorici di riferimento.¹⁹ Durante il test da sforzo, veniva monitorata la frequenza cardiaca (Sport-tester; Polar Electro Cy; Kempele, Finlandia). Il consumo d'ossigeno ($\dot{V}O_2$) veniva misurato e calcolato respiro per respiro utilizzando un'apposita maschera (Oxycon; Jaeger). L'equipaggiamento veniva controllato prima dei test e l'accuratezza del sistema veniva regolarmente controllata tramite un test di combustione al metanolo. Immediatamente prima e 2 minuti dopo aver raggiunto il massimo carico di lavoro veniva eseguito un prelievo venoso per determinare la concentrazione ematica del lattato. I campioni ematici venivano conservati in ghiaccio (4°C) e centrifugati per 5 min a 3000 giri per minuto (Sigma 2-15; Lameris; Breukelen, Paesi Bassi). Il lattato plasmatico veniva determinato enzimaticamente usando un sistema automatizzato (Cobas Mira; Roche; Basel, Svizzera). Il picco di lavoro, il picco di $\dot{V}O_2$, il rapporto tra picco di $\dot{V}O_2$ e picco di frequenza cardiaca (picco del polso d'ossigeno) e il rapporto tra picco di lattato ed il picco di lavoro (picco di lattato/picco di lavoro; una misura indiretta della capacità ossidativa) sono stati usati nella analisi. Un'alta concentrazione ematica di lattato ad un dato livello di lavoro veniva considerata come condizione sfavorevole, mentre una riduzione del rapporto picco

di lattato/picco di lavoro veniva considerata come un miglioramento.²⁰

Stato di salute: Lo stato di salute è stato misurato attraverso il St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), un questionario riproducibile, sensibile e standardizzato specifico per i pazienti con patologie polmonari.²¹ Il SGRQ consiste in 76 domande ed è concepito per permettere paragoni diretti sull'incremento di benessere ottenuto con differenti tipi di trattamento. Il questionario è stato poi compilato dai pazienti stessi, con punteggi da 0 a 100 punti calcolati per le categorie sintomi (fatica dovuta ai sintomi respiratori), attività (disturbi all'attività fisica) e impatto (impatto sulla vita quotidiana e sullo stato di benessere) così come il punteggio totale (media dei tre punteggi). Un punteggio alto indica un grande peggioramento dello stato di salute mentre una riduzione del punteggio indica un miglioramento dello stato di salute. Viene considerato clinicamente significativo un cambiamento dal punteggio iniziale di quattro punti.²¹

Parametri eritropoietici e anabolici: È stato utilizzato il sangue per la determinazione delle concentrazioni di eritropoietina e di testosterone libero e totale, poiché è risaputo che gli steroidi anabolizzanti riducono i livelli di testosterone.²² Per il calcolo del testosterone libero, sono state dosate l'albumina e la proteina legante l'ormone sessuale (SHBG). Per la raccolta del sangue sono state utilizzate provette contenenti acido etilendiaminotetra-acetico (Sherwood Medical; St Louis, MO, USA). I pazienti erano a digiuno da almeno 10 ore e il prelievo era eseguito approssimativamente verso le 9 della mattina. Il plasma veniva separato dalle cellule ematiche mediante centrifugazione a 1000 g per 10 min alla temperatura di 4°C entro le 2 h seguenti il prelievo. Il plasma separato è stato nuovamente centrifugato a 1000 g per 10 min a 4°C. I campioni di plasma sono stati conservati a -70°C fino all'analisi. L'eritropoietina, il testosterone totale, l'SHBG, e l'albumina sono stati analizzati usando un analizzatore automatico AutoDelfia (Perkin-Elmer; Norwalk, CT, USA). Nel nostro laboratorio, il limite di rilevamento della concentrazione plasmatica totale era 0,7 nmol/L. Il testosterone libero plasmatico veniva calcolato partendo dal testosterone totale, l'SHBG e l'albumina venivano calcolati secondo il metodo di Swinkels e coll.^{23,24} I parametri ematologici quali la conta eritrocitaria, l'emoglobina e l'ematocrito sono stati misurati nel sangue intero (Cobas Micro; Hoffmann-La Roche; Nutley, NJ, USA).

Parametri di laboratorio: Per la determinazione dei parametri di laboratorio, il sangue è stato raccolto in provette. I pazienti erano a digiuno da almeno 10 ore ed il prelievo è stato eseguito approssimativamente alle 9 del mattino. I seguenti parametri biochimici sono stati misurati attraverso una analisi spettrofotometrica (Cobas Mira; Hoffmann-La Roche): creatinina sierica, glucosio, aspartato aminotransferasi, alanina aminotransferasi, γ -glutamyl transpeptidasi, bilirubina totale, proteine totali, albumina, urea e lattato deidrogenasi (LDH). La conta leucocitaria e trombocitaria è stata eseguita in campioni di sangue intero (Cobas Micro; Hoffmann-La Roche). Inoltre è stata determinata anche la velocità di eritrosedimentazione, (ESR).

Esame obiettivo: Prima e dopo 8 settimane di trattamento, sono stati controllati i seguenti potenziali effetti collaterali: effetti androgenici, BP, ritenzione di liquidi.

Disegno e modalità dello studio

I pazienti ammessi consecutivamente al centro di riabilitazione polmonare che soddisfacevano i criteri di inclusione e di esclusione e che avevano firmato il consenso informato, venivano casualmente destinati a ricevere ND o placebo. I farmaci in studio sono stati numerati iniziando dal numero 001. Una lista con i codici di randomizzazione e il trattamento corrispondente (ND o placebo) è stata conservata in una busta sigillata che poteva essere aperta solo in caso di emergenza. Lo studio era in doppio cieco e sono stati usati gli stessi contenitori e le stesse etichette per le fiale con ND e per quelle con placebo. Tutte le fiale contenevano olio di arachidi; solo nelle fiale con il trattamento è stato aggiunto ND. Né il medico né il paziente potevano notare

differenze tra il solo olio di arachidi e l'olio di arachidi con ND. I pazienti venivano sottoposti ad una iniezione intramuscolare nel muscolo gluteo nei giorni 1, 15, 29, e 43 con 50 mg di ND in 1 mL di olio di arachidi o 1 mL di solo olio di arachidi (placebo).

I pazienti venivano suddivisi *post hoc* attraverso l'utilizzo di una terapia orale di mantenimento con glucocorticosteroidi. In circa la metà dei pazienti, l'uso di glucocorticosteroidi orali era stato prescritto come terapia di mantenimento dallo specialista pneumologo. La suddivisione *post hoc* con la terapia steroidea orale veniva eseguita dopo 8 settimane di trattamento (ND o placebo); i pazienti venivano classificati in due gruppi: pazienti che non hanno ricevuto la terapia steroidea orale di mantenimento (n = 32) e pazienti che hanno ricevuto la terapia orale con glucocorticosteroidi come terapia di mantenimento (n = 31). Questi due gruppi sono stati ulteriormente suddivisi: (1) niente glucocorticosteroidi orali più placebo (n = 18), (2) niente glucocorticosteroidi orali più ND (n = 14), (3) glucocorticosteroidi orali più placebo (n = 12) e (4) glucocorticosteroidi orali più ND (n = 19). Poiché volevamo studiare l'interazione tra la terapia di mantenimento con glucocorticosteroidi orali e ND, solamente i gruppi glucocorticosteroidi orali più placebo e glucocorticosteroidi orali più ND sono stati confrontati nella analisi *post hoc*.

Lo studio è stato inserito in un programma di riabilitazione polmonare di 8 settimane, standardizzato, che consisteva in un allenamento personalizzato con particolare attenzione all'esercizio in relazione all'attività fisica quotidiana, al cicloergometro (carico proporzionale al massimo carico raggiunto durante il test da sforzo a carico incrementale con cicloergometro), al tappeto scorrevole, al nuoto, agli sport e ai giochi. Non è stato fatto allenamento per la forza dei muscoli respiratori e periferici. Il programma di allenamento era articolato durante la giornata; tuttavia, è stata limitata l'attività libera. L'alimentazione consigliata ai pazienti poteva essere standardizzata al programma di allenamento di 8 settimane con bicicletta grazie alla esperienza fatta con i pazienti ricoverati. Tutti i pazienti hanno ricevuto tre pasti quotidiani con lo stesso contenuto calorico e nutrizionale. Il contenuto proteico totale della dieta era più che sufficiente a garantire una sintesi proteica ottimale (1,5 g di proteine per Kg di peso corporeo per 24 h).²⁵ Pazienti depleti in FFM (indice di FFM 16 kg/m²; 18 su 30 pazienti nel gruppo placebo e 24 su 33 pazienti nel gruppo ND) hanno ricevuto in aggiunta due o tre supplementi nutritivi orali (Nutridrink, Fortimel, Ensini, Fortipudding; Nutricia Nederland B.V.; Zoetermeer, Paesi Bassi) ogni giorno, per un totale di 500/750 kilocalorie nelle 24 h.

Trattamento dei dati

L'analisi della potenza era basata sugli effetti del ND sulla FFM e sulla P_{1max} nel precedente studio⁹ del nostro gruppo su un campione analogo. In questo studio,⁹ sono stati valutati alcuni dei parametri studiati nell'attuale studio, tra cui la FFM e la P_{1max}. Basandosi sul t test a gruppi appaiati con rispetto dei cambiamenti dal valore basale, la differenza può essere determinata assumendo che 30 pazienti per gruppo sono stati inclusi nell'analisi (Tabella 1).

Il gruppo da trattare era formato da 63 soggetti (ND, n = 33; placebo, n = 30). Un paziente del gruppo trattato con ND è stato estromesso perché gli è stata accidentalmente somministrata una fiala con ND invece del farmaco in studio, un paziente non ha

più voluto collaborare con lo studio (gruppo placebo), un paziente ha abbandonato la riabilitazione in seguito a problemi familiari (gruppo placebo) e un paziente era troppo debole per proseguire ulteriormente l'allenamento (gruppo trattato con ND). Tre pazienti del gruppo trattato con ND hanno abbandonato, su consiglio di uno pneumologo non correlato allo studio, in seguito ad una intubazione per ventilazione meccanica a causa di insufficienza respiratoria. Due di loro sono morti. Tutti i suddetti sette pazienti sono stati esclusi dal gruppo *per-protocol*. Il gruppo *per-protocol* viene definito come tutti i soggetti che avevano almeno una valutazione postbasale di almeno uno dei parametri di efficacia (n = 56; ND, n = 28; placebo, n = 28). Cinquantasei pazienti hanno completato lo studio.

Analisi statistica

L'analisi statistica sui parametri di efficacia è stata eseguita nel gruppo *per-protocol* (n = 56). Le differenze tra i gruppi all'inizio sono state analizzate attraverso il test *t* di Student per variabili indipendenti. I cambiamenti nei gruppi tra l'inizio e dopo le 8 settimane sono stati valutati attraverso il *t* test per variabili dipendenti. Le differenze nella risposta al trattamento dopo 8 settimane di ND o di placebo sono state valutate usando l'analisi della varianza, con il trattamento (ND o placebo) come valore fisso e il rispettivo valore iniziale come covariata. Inoltre, l'utilizzo della teofillina è stato considerato come covariata dal momento in cui un'alta percentuale di pazienti nel gruppo ND, rispetto al gruppo placebo, hanno ricevuto la teofillina come terapia di mantenimento. Per vedere se i cambiamenti nelle funzioni fisiologiche erano associati ai cambiamenti nei parametri eritropoietici dopo il trattamento, è stata fatta una analisi di correlazione di Pearson. Successivamente, è stata fatta una analisi della correlazione parziale per correggere la relazione ipotizzata tra i cambiamenti nella funzione fisiologica e i cambiamenti nei parametri eritropoietici per la possibile influenza dei cambiamenti nella composizione corporea dopo la terapia. La significatività è stata posta al 5%. I dati sono espressi come media (DS) nel testo e come media (ESM) negli istogrammi. I dati sono stati analizzati secondo le linee guida di Altman e coll.,²⁶ usando lo SPSS/PC+ (Statistical Package for the Social Sciences, Versione 9.0 per Windows; SPSS; Chicago, IL).

RISULTATI

Caratteristiche di base

Le caratteristiche di base del gruppo da trattare sono mostrate in Tabella 2. La funzionalità polmonare e la capacità all'esercizio erano gravemente ridotte se comparate ai valori teorici. Trentuno pazienti su 63 hanno ricevuto glucocorticosteroidi orali come terapia di mantenimento (media, 7,5 mg/24 h [DS, 2,4]), 19 pazienti su 33 nel gruppo trattato con ND (media, 7,6 mg/die [DS, 2,4]), e 12 pazienti su 30 nel gruppo placebo (media, 7,3 mg/die [DS, 2,5]). Altre terapie pneumologiche di mantenimento includevano β 2-stimolanti (32 pazienti su 33 nel gruppo trattato con ND e 29 pazienti su 30 nel gruppo trattato con placebo, $p > 0,99$), teofillina (26 pazienti su 33 e 16 pazienti su 30, rispettivamente; $p = 0,047$), ipratropio bromuro (30 pazienti su 33 e 26 su 30, rispettivamente; $p = 0,69$) e glucocorticosteroidi inalatori (28 pazienti su 33 e 23 su 30, rispettivamente; $p = 0,28$). Non c'erano differenze (in sicurezza e in efficacia) nei parametri iniziali tra i

Tabella 1—Differenze nel confronto alla pari

Parametri	SD	Potenza, n = 30 per gruppo, %	
			Differenze
FFM, kg	2,0	80	1,47
		90	1,70
P _{1max} , kPa	1,5	80	1,10
		90	1,28

Tabella 2—Caratteristiche basali del gruppo da trattare*

Caratteristiche	ND (n = 33)	Placebo (n = 30)	Valore p ND vs Placebo†
Età, anni	66 (8)	67 (7)	0,46
FEV ₁ , % teorico	38 (17)	33 (10)	0,14
IVC, % teorico	87 (17)	81 (14)	0,15
Capacità di diffusione/volume alveolare, % teorico	65 (25)	59 (26)	0,38
PaO ₂ , kPa	9,9 (1,4)	9,3 (1,1)	0,09
PaCO ₂ , kPa	5,6 (0,8)	5,6 (0,7)	0,82
BMI	21,4 (3,6)	21,7 (3,5)	0,77
Indice di FFM, kg/m ²	15,9 (1,8)	15,7 (1,4)	0,88
Picco di lavoro, % teorico	37 (17)	40 (15)	0,57
Glucocorticosteroidi orali, mg/24 h‡	7,6 (2,5)	7,3 (2,5)	0,77

*I dati sono presentati come media (DS).

†t test per variabili indipendenti.

‡Dose media in pazienti che ricevono glucocorticosteroidi orali: 19 pazienti su 33 nel gruppo trattato con ND e 12 pazienti su 30 nel gruppo placebo.

pazienti trattati con ND rispetto a quelli trattati con placebo, né tra i pazienti che ricevevano glucocorticosteroidi orali rispetto ai pazienti che non li hanno ricevuti, né tra il gruppo per-protocol ed i pazienti che hanno abbandonato lo studio.

Efficacia del ND

Composizione corporea: Il trattamento con ND ha portato ad un significativo aumento della FFM e della ICM rispetto al placebo (Figura 1). In nessuno dei due gruppi è stato rilevato un aumento della ECM. La FM è aumentata solo nel gruppo placebo. (Figura 1).

Funzionalità muscolare e capacità d'esercizio: Nella Tabella 3, vengono riportati gli effetti del trattamento con ND rispetto al placebo sulla funzionalità muscolare e sulla capacità d'esercizio. In entrambi i gruppi (trattati con ND e trattati con placebo), la massima forza di presa isometrica manuale, la massima forza isometrica degli arti inferiori, il picco

di lavoro e il picco di $\dot{V}O_2$ sono significativamente aumentati. Sono stati evidenziati anche significativi aumenti nella P_{Imax}, nel massimo lavoro isometrico delle estremità inferiori, nel rapporto tra picco di lattato/picco di lavoro e nel picco del polso d'ossigeno solamente nei pazienti trattati con ND. Non è stata osservata un'influenza dell'alta prevalenza del trattamento di mantenimento con teofillina nel gruppo trattato con ND sui cambiamenti nella funzionalità muscolare e sulla capacità all'esercizio fisico dopo ND o placebo.

Stato di salute: La risposta al trattamento nelle diverse categorie del SGRQ non era significativamente differente tra i due gruppi. Tuttavia, soltanto dopo il trattamento con ND c'è stato un aumento del punteggio totale e specifico dei sintomi (Tabella 3).

Parametri anabolici ed eritropoietici: Nella Tabella 4 sono elencati i cambiamenti nei parametri eritropoietici ed anabolici dopo il trattamento con ND rispetto al placebo. Nel gruppo trattato con ND è stato osservato un significativo aumento nella conta eritrocitaria accompagnato da una tendenza all'incremento dell'ematocrito, dell'emoglobina e della eritropoietina. Sia il testosterone libero che quello totale è significativamente calato nei pazienti trattati con ND rispetto al gruppo placebo. L'importanza della risposta alla terapia con ND non era influenzata dalle concentrazioni iniziali di testosterone libero e totale.

In tutto il gruppo, il cambiamento della P_{Imax} era significativamente associato con il cambiamento nella concentrazione emoglobinica (Figura 2, *in alto*), così come dopo la correzione per il cambiamento nella FFM ($r = 0,29$, $p = 0,039$). Il cambiamento nel picco di lavoro era associato con il cambiamento nella emoglobinemia (Figura 2, *al centro*), indipendentemente dal cambiamento nella FFM ($r = 0,33$, $p = 0,019$). Inoltre, è stato notato un coefficiente di correlazione significativo tra il cambiamento nel

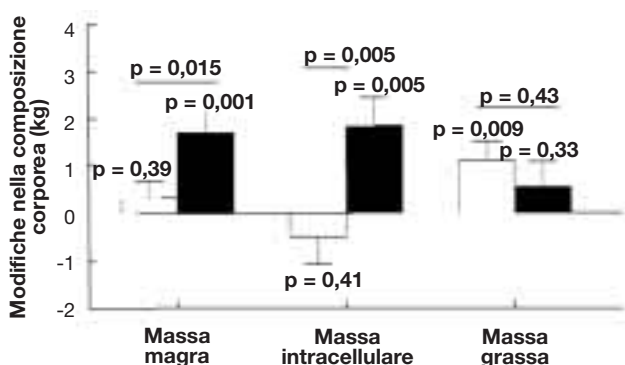


FIGURA 1. Aumenti nella FFM e ICM (Massa intracellulare) dopo 8 settimane di trattamento con ND rispetto a placebo combinato con un programma standard di riabilitazione polmonare. I dati sono presentati come media (ESM). I rettangoli vuoti indicano i cambiamenti nel gruppo placebo; i rettangoli pieni indicano i cambiamenti nel gruppo trattato con ND.

Tabella 3—Cambiamenti nella funzionalità muscolare, nella capacità all'esercizio, e nei parametri anabolici dopo trattamento con ND vs Placebo combinato con un programma di riabilitazione polmonare standardizzato

Variabili	ND (n = 28)			Placebo (n = 28)			Valore p ND vs Placebo†
	Valori basali	Settimana 8	Valore p*	Valori basali	Settimana 8	Valore p*	
Massima forza dei muscoli inspiratori, cm H ₂ O	87 (19)	92 (20)	0,017	76 (20)	78 (20)	0,123	0,24
Massima forza isometrica di prensione manuale, kg	36,4 (6,2)	38,3 (7,0)	< 0,001	35,3 (6,9)	37,4 (7,7)	< 0,001	0,70
Massima forza isometrica delle gambe, N	1,927 (398)	2,108 (258)	0,027	1,751 (474)	1,975 (425)	< 0,001	0,68
Massimo lavoro isocinetico delle gambe, J	190,1 (51,7)	228,4 (72,6)	0,004	196,6 (72,9)	217,7 (67,3)	0,095	0,26
Picco di lavoro, W	60 (27)	74 (35)	< 0,001	57 (22)	67 (26)	< 0,001	0,24
Picco di $\dot{V}O_2$, mL/min	945 (282)	1,145 (448)	< 0,001	893 (223)	992 (320)	0,004	0,14
Picco di lattato/picco di lavoro, mmol/W x L	0,08 (0,04)	0,06 (0,02)	0,003	0,07 (0,04)	0,07 (0,03)	0,26	0,07
Picco di polso d'ossigeno, mL	7,3 (1,8)	8,6 (2,3)	< 0,001	7,6 (2,4)	8,1 (2,7)	0,062	0,08
SGRQ punteggio dei sintomi	67,1 (16,1)	49,5 (16,1)	< 0,001	57,7 (21,0)	52,1 (20,2)	0,080	0,08
SGRQ punteggio attività	66,2 (14,2)	62,7 (20,9)	0,43	60,9 (21,7)	62,8 (18,2)	0,601	0,64
SGRQ punteggio impatto	41,0 (14,9)	35,2 (14,3)	0,062	38,1 (16,4)	37,6 (13,8)	0,826	0,24
SGRQ punteggio totale	53,2 (11,7)	46,2 (13,6)	0,020	48,5 (15,3)	47,8 (14,4)	0,752	0,17

*Cambiamenti nei gruppi *per-protocol* (ND vs placebo) tra i valori basali e dopo 8 settimane (t test appaiato per variabili dipendenti).

†Differenze nella risposta al trattamento dopo 8 settimane di ND o placebo (analisi della varianza con ND o placebo come valore fisso, e i rispettivi valori basali come covariate).

lavoro degli arti inferiori a 20 cm/s e il cambiamento dell'eritropoietina (Figura 2, *in basso*), così come dopo la correzione per il cambiamento nella FFM ($r = 0,37$, $p = 0,015$). Non è stata osservata alcuna differenza nella risposta al trattamento tra i pazienti nutrizionalmente depleti e quelli non depleti (18 pazienti su 29 nel gruppo placebo e 21 su 30 nel gruppo trattato con ND).

Efficacia del ND nei pazienti che hanno ricevuto glucocorticosteroidi orali.

Nella Figura 3, è rappresentata la risposta al trattamento dopo somministrazione di ND rispetto al placebo nei pazienti che hanno ricevuto glucocorticosteroidi orali. In questi pazienti, l'incremento della P_{Imax} era più alto dopo la somministrazione di ND rispetto al placebo (Figura 3, *in alto*). Inoltre, il carico di lavoro è salito ad un più alto livello dopo il trattamento con ND rispetto al placebo (Figura 3, *in basso*).

Sicurezza del ND

Parametri di laboratorio: Le differenze nei parametri di laboratorio dall'inizio fino al termine dell'ottava settimana di trattamento con ND o placebo sono elencate nella Tabella 4. La riduzione della ESR e l'incremento dell'LDH erano significativamente più alti nel gruppo trattato con ND rispetto al placebo. La γ -glutamyl transpeptidasi sierica, il glucosio, l'albumina e la protidemia non erano significativamente modificate in entrambi i gruppi.

Esame obiettivo: In entrambi i gruppi non sono state evidenziate modificazioni della BP e non si sono evidenziati effetti androgenici o ritenzione di liquidi dopo trattamento con ND o placebo.

DISCUSSIONE

Efficacia del ND

L'aumento della FFM dopo il trattamento con ND era in accordo con i risultati dei precedenti studi^{9,10} nei pazienti depleti affetti da BPCO. Il nostro gruppo di studio ha precedentemente valutato gli effetti del ND con supplemento nutrizionale rispetto a placebo più nutrizione addizionale rispetto a placebo in pazienti depleti di sesso maschile e femminile che hanno partecipato ad un programma riabilitativo respiratorio di 8 settimane. In entrambi i gruppi (placebo più nutrizione e ND più nutrizione) si è notato un incremento del peso corporeo, della FFM e della P_{Imax}; solamente nel gruppo ND più nutrizione addizionale c'era un incremento della FFM e della P_{Imax} maggiore rispetto al placebo.⁹ Inoltre, questo ed altri studi a breve termine,^{9,10} hanno valutato gli effetti di un trattamento di 6 mesi con stanozololo orale associato ad un allenamento dei muscoli inspiratori e con bicicletta in pazienti affetti da BPCO sottopeso e con una bassa P_{Imax}. Sono aumentati il peso corporeo, la massa corporea magra, la muscolatura del braccio e la circonferenza della coscia ma i cambiamenti nella P_{Imax} e nella capacità d'esercizio non erano differenti da quelli del gruppo di controllo.¹⁰

Sebbene gli steroidi anabolizzanti possano causare ritenzione idrica,²⁷ in questo studio non è stata evidenziata espansione della ECM. L'aumento della FFM era completamente attribuibile ad un incremento nella ICM e ad un probabile aumento della massa muscolare. Gli effetti stimolanti degli steroidi anabolizzanti sul tessuto muscolare sono mediati dai recettori per gli androgeni e possono essere attribuiti ad aumenti nella sintesi delle catene pesanti di actina e miosina,²⁸ il che comporta ipertrofia delle

Tabella 4—Cambiamenti nei parametri di laboratorio dopo trattamento con ND rispetto al placebo associato con un programma riabilitativo polmonare standardizzato

Variabili	ND (n = 28)			Placebo (n = 28)			Valore p ND vs Placebo†
	Valori basali	Settimana 8	Valore p*	Valori basali	Settimana 8	Valore p*	
Testosterone totale, mmol/L	13,4 (3,9)	5,2 (3,2)	< 0,001	14,6 (5,4)	14,8 (4,1)	0,84	< 0,001
Testosterone libero, pmol/L	215,3 (64,7)	77,4 (52,4)	0,001	206,2 (74,8)	222,6 (70,9)	0,376	< 0,001
Eritropoietina, U/L	11,3 (7,6)	13,4 (10,3)	0,067	9,9 (4,8)	9,6 (6,8)	0,79	0,15
Conta eritrocitaria, x 10 ⁹ /L	4,6 (0,3)	4,7 (0,5)	0,023	4,8 (0,4)	4,8 (0,3)	0,63	0,31
Ematocrito, %	42,2 (3,4)	43,5 (4,4)	0,052	44,7 (3,6)	43,9 (3,0)	0,12	0,10
Emoglobina, mmol/L	8,6 (0,7)	8,9 (0,9)	0,055	9,2 (0,8)	9,0 (0,7)	0,09	0,15
ESR, mm/h	26,1 (20,9)	19,1 (13,6)	0,021	14,5 (9,8)	21,0 (20,7)	0,057	0,04
Creatinina, µmol/L	91 (13)	98 (17)	0,001	92 (15)	94 (15)	0,33	0,07
Aspartato aminotransferasi, UI/L	16 (5)	22 (8)	0,001	20,1 (23,3)	20,8 (13,7)	0,056	0,08
Alanina aminotransferasi, UI/L	18 (13)	21 (10)	0,25	15 (6)	23 (21)	0,006	0,61
Bilirubina totale, µmol/L	10,1 (4,1)	7,4 (2,9)	0,001	12 (4)	8 (3)	< 0,001	0,88
Urea, mmol/L	5,9 (1,9)	6,7 (1,7)	0,022	6,0 (1,4)	7,2 (1,8)	< 0,001	0,33
LDH, UI/L	305,4 (39,1)	361,0 (43,2)	< 0,001	308,8 (66,6)	328,6 (71,8)	0,049	0,004
Conta leucocitaria, x 10 ⁹ /L	8,1 (2,5)	8,5 (2,4)	0,52	8,0 (2,9)	8,7 (2,8)	0,124	0,65
Conta trombocitaria, x 10 ⁹ /L	267 (92)	270 (98)	0,80	244 (57)	270 (78)	0,033	0,26

*Cambiamenti nei gruppi *per-protocol* (ND vs placebo) tra i valori basali e la settimana 8 (*t* test per variabili dipendenti).

†Differenze nella risposta al trattamento dopo 8 settimane di ND o placebo (analisi della varianza con ND o placebo come fattore fisso e i rispettivi valori basali come covariate).

fibre.²⁹ Tuttavia, è stata proposta la inibizione dei processi catabolici proteici neutralizzando gli effetti dei glucocorticosteroidi endogeni attraverso l'interazione con il recettore dei glucocorticosteroidi.³⁰ Alcuni studi^{31,32} favoriscono l'ipotesi che gli steroidi anabolizzanti stimolino l'anabolismo dei muscoli scheletrici in presenza di sufficienti aminoacidi, piuttosto che attenuare la scissione proteica muscolare.

In questo studio, il testosterone libero e quello totale sono diminuiti dopo il trattamento con ND. È invece noto che gli steroidi anabolizzanti influenzano l'asse ipofisi-gonadi; è stato supposto sia un effetto inibente sulla secrezione testicolare di testosterone sia un'inibizione della secrezione dell'ormone ipofisario stimolante il follicolo.²² Ferreira e coll.¹⁰ hanno riportato, in accordo con i nostri risultati, una significativa riduzione del testosterone sierico durante 6 mesi di trattamento con stanozololo orale.

Non sono state notate differenze nei miglioramenti dell'attività fisica tra i pazienti trattati con ND e quelli trattati con placebo. I nostri risultati erano in contrasto con lo studio di Bhasin e coll.,¹¹ che mostrava un maggiore incremento della forza muscolare dopo terapia con testosterone sul massimo della forza allenante nei sollevatori di pesi sani. Probabilmente la discrepanza tra l'elevato aumento della FFM e l'analogo aumento della funzionalità muscolare dopo trattamento con ND paragonato al trattamento con placebo può essere spiegato con differenze locali nell'accumulo della FFM dopo somministrazione di steroidi anabolizzanti, in particolare nelle gambe e nel tronco.³³ I miglioramenti nella funzionalità muscolare nel gruppo trattato con placebo, a dispetto di un assente incremento nella FFM, erano probabilmente il risultato di alterazioni

intrinseche nel metabolismo energetico muscolare indotto dalla riabilitazione respiratoria stessa.³⁴

È noto che la teofillina aumenti la funzionalità muscolare e la capacità d'esercizio.³⁵ Sebbene più pazienti nel gruppo trattato con ND abbiano ricevuto una terapia di mantenimento con teofillina, non è stata notata alcuna influenza della terapia di mantenimento con teofillina sui parametri finali dopo il trattamento con ND o placebo.

Il fatto che il massimo lavoro isocinetico delle gambe, il rapporto picco di lattato/picco di lavoro e il picco del polso d'ossigeno aumentino solo dopo trattamento con ND e non dopo la sola riabilitazione respiratoria può essere causato da eventi cardiovascolari. Uno studio³³ sugli effetti degli steroidi anabolizzanti sulla morfologia e sulla funzionalità cardiaca misurate attraverso ecocardiogramma hanno invece evidenziato un aumento dello spessore della parete posteriore, del setto intraventricolare e/o della massa ventricolare sinistra negli atleti. I miglioramenti nella durata dell'esercizio dopo somministrazione di ND possono anche riflettere una aumentata distribuzione di ossigeno. Questo dato è stato mostrato dall'aumento dei parametri eritropoietici. È stato invece riportato che gli steroidi anabolizzanti stimolino l'eritropoiesi, soprattutto facilitando l'attività della eritropoietina, ma possono anche agire direttamente sulla eritropoiesi.^{12,36,37}

Le associazioni evidenziate tra i cambiamenti nella attività fisiologica e i cambiamenti nei parametri eritropoietici suggeriscono che i miglioramenti nella attività fisiologica dopo somministrazione di ND erano mediati dai miglioramenti nella eritropoiesi e forse nella distribuzione dell'ossigeno ai tessuti. È risaputo che la terapia androgenica aumenti il 2,3

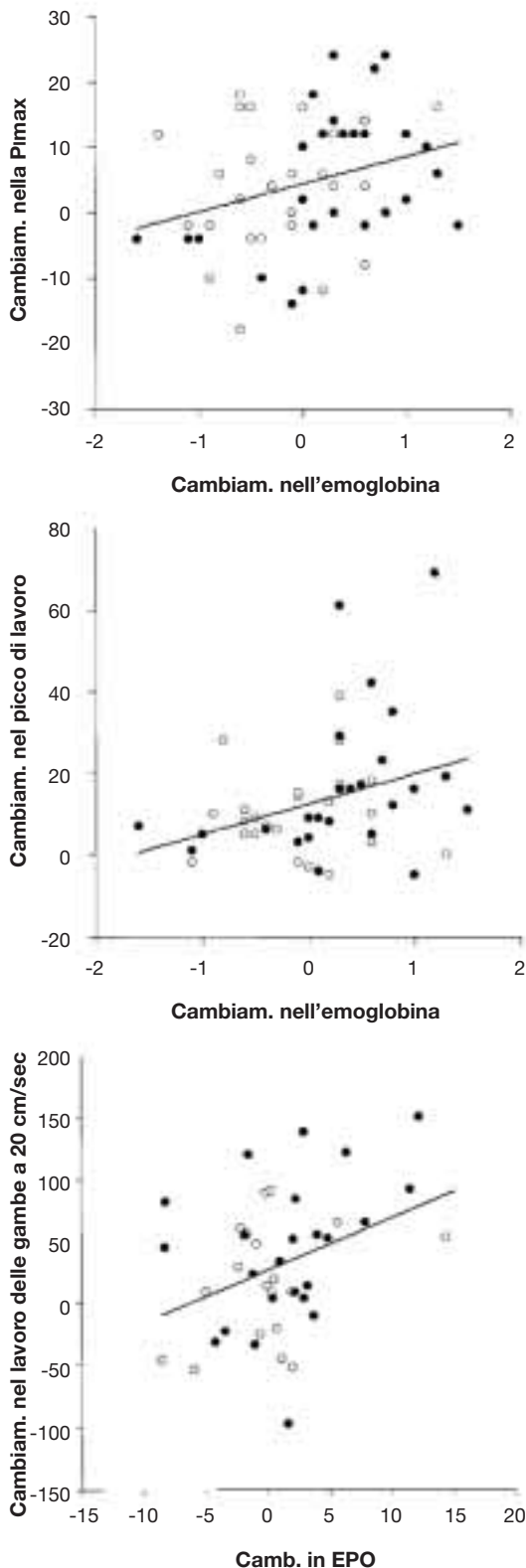


FIGURA 2. Associazioni significative dopo 8 settimane di trattamento con ND o placebo combinato con un programma standardizzato di riabilitazione polmonare. *In alto*, cambiamento nella P1max e cambiamento nella emoglobina (cambiamento nella P1max = $4,41 + 4,22 \times$ cambiamento nell'emoglobina; $r = 0,30$, $p = 0,032$). *In mezzo*, il cambiamento nel picco di lavoro e il cambiamento nell'emoglobina (cambiamento nel

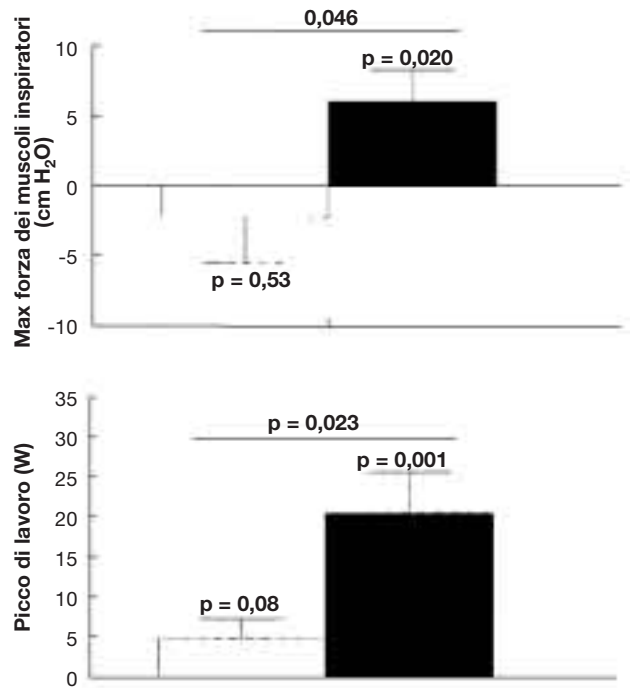


FIGURA 3. Miglioramenti nella massima (Max) forza dei muscoli respiratori (*in alto*) e picco di lavoro (*in basso*) dopo 8 settimane di trattamento con ND vs placebo combinato con un programma standardizzato di riabilitazione polmonare in pazienti che ricevono glucocorticosteroidi orali. I dati vengono presentati come media (ESM). I rettangoli aperti indicano i cambiamenti nel gruppo placebo; i rettangoli pieni indicano i cambiamenti nel gruppo trattato con ND.

difosfoglicerato negli eritrociti, meccanismo che aumenta il rilascio d'ossigeno ad una determinata tensione d'ossigeno tissutale. Teoricamente, questo meccanismo potrebbe aumentare la tolleranza all'esercizio. Iniezioni IM settimanali di 100 mg di ND per 6 settimane in uno studio cross-over doppio cieco, controllato con placebo, hanno determinato un aumento del 2,3 difosfoglicerato accompagnato da un aumento della tolleranza allo stress e della capacità d'esercizio misurata attraverso un test con tappeto scorrevole e da una ridotta sensazione di dispnea in 6 pazienti con BPCO.³⁸

La riabilitazione polmonare, di per se stessa, conduce ad un miglioramento dello stato di salute.^{39,40} Questo è il primo studio che valuta gli effetti degli steroidi anabolizzanti sullo stato di salute nei pazienti con BPCO. La riduzione (cioè il miglioramento) nel punteggio dei sintomi, si rifletteva in un miglioramento nel punteggio complessivo ed era tuttavia significativa solamente dopo somministra-

picco di lavoro = $12,37 + 7,38 \times$ cambiamento nella emoglobina; $r = 0,34$, $p = 0,016$). *In basso*, cambiamento nel lavoro degli arti inferiori a 20 cm/s e cambiamento nell'eritropoietina (EPO) [cambiamento nel lavoro delle estremità inferiori a 20 cm/s = $26,52 + 4,25 \times$ cambiamento nell'eritropoietina; $r = 0,38$, $p = 0,013$]. I cerchi vuoti indicano il gruppo placebo; i cerchi pieni indicano il gruppo trattato con ND.

zione di ND e non di placebo. Dal momento che i cambiamenti nel punteggio dei sintomi e in quello totale erano superiori ai quattro punti, possono essere considerati come miglioramenti clinicamente significativi.²¹ Una spiegazione per l'effetto positivo, sebbene non significativamente differente dal placebo, del ND sullo stato di salute potrebbe essere la riduzione della sensazione di dispnea,⁴¹ attraverso una riduzione della iperinflazione polmonare attraverso un aumento della funzionalità (P_{imax}).⁴² In alternativa, gli effetti centrali ed adrenergici degli steroidi anabolizzanti, quali un migliore umore e minor depressione,⁴³ possono essere attribuiti al miglioramento dello stato di salute nei pazienti trattati con ND.

Efficacia del ND nei pazienti che hanno ricevuto glucocorticosteroidi orali

In questo studio, sono state osservate sorprendenti differenze nella risposta al trattamento con ND rispetto al placebo nei pazienti in cui era stata prescritta una terapia steroidea di mantenimento con glucocorticosteroidi orali. Il maggior effetto sulla P_{imax} del trattamento con ND comparato al placebo era perfettamente in linea con i due studi sperimentali su animali.^{13,14} In un modello su topi, il trattamento con ND era in grado di antagonizzare la riduzione della forza diaframmatica indotta dalla somministrazione a basse dosi di metilprednisolone per un lungo periodo.¹³ Un successivo studio¹⁴ ha riportato che il ND era anche in grado di antagonizzare la perdita della funzione diaframmatica nei pazienti enfisematosi trattati con basse dosi di metilprednisolone per un lungo periodo.¹⁴ Una delle possibili spiegazioni per questo fenomeno potrebbe risiedere nel legame degli steroidi anabolizzanti con i glucocorticosteroidi al recettore dei glucocorticosteroidi, neutralizzando così gli effetti deleteri dei glucocorticosteroidi stessi.⁴³

Inoltre, il trattamento combinato di ND e riabilitazione polmonare era più efficace della riabilitazione stessa nel migliorare la capacità all'esercizio nei pazienti che ricevevano glucocorticosteroidi orali. Questa scoperta suggerisce un effetto contrario del ND sulle alterazioni nella capacità ossidativa intrinseca muscolare indotta dai glucocorticosteroidi orali. Naturalmente deve essere sottolineato che questi dati erano il risultato di un'analisi *post hoc*. Solamente uno studio randomizzato con glucocorticosteroidi orali può stabilire che questi ultimi riducono la risposta alla riabilitazione polmonare.

Sicurezza dell'ND

Gli effetti collaterali degli steroidi anabolizzanti sono dose-dipendenti e compaiono solo dopo un lungo periodo di trattamento, come l'osteoporosi.⁴³ Non abbiamo trovato evidenza di effetti androgenici, di ritenzione di liquidi, o effetti sulla BP o sulla

conta trombocitaria determinati dall'ND. Eventuali cambiamenti nel profilo lipidico, che non abbiamo misurato, comprendono prevalentemente una riduzione nel colesterolo HDL e sono anche dose-correlati.⁴³ In entrambi i gruppi si sono notati dei cambiamenti nei parametri di laboratorio anche se non sembravano correlati al trattamento con ND. Gli steroidi anabolizzanti sono prevalentemente escreti dal rene; dunque l'epatotossicità è irrilevante.⁴⁴

L'eritrocitosi o la policitemia possono essere una complicanza della terapia con steroidi anabolizzanti. L'incremento dell'ematocrito può essere associato ad una aumentata viscosità ematica, con un flusso ematico stagnante e con esclusione vascolare. Drinka e coll.⁴⁵ hanno studiato la somministrazione di testosterone per 6 mesi in veterani maschi affetti da ipogonadismo. In 2 pazienti i valori dell'ematocrito erano > 51%; questi valori sono poi rientrati dopo la sospensione del testosterone. I pazienti del nostro studio hanno tuttavia ricevuto solo 4 iniezioni di ND in 8 settimane, quindi sembra poco probabile che una somministrazione così breve di steroidi anabolizzanti possa portare ad una così grave eritrocitosi. Abbiamo ipotizzato che l'azione eritropoietica di una somministrazione di ND a breve termine influenzi positivamente la capacità d'esercizio fisico come descritto sopra.

Non possiamo ignorare il fatto che 3 pazienti con patologia respiratoria, 2 dei quali sono morti, erano del gruppo trattato con ND. Tuttavia non sono morti per effetti collaterali noti degli steroidi anabolizzanti, quali gli effetti cardiovascolari. Inoltre, bisogna considerare che il nostro gruppo di studio è stato selezionato da una popolazione di pazienti gravemente compromessi, con bassa sopravvivenza. Nello studio di Scholos e coll.⁹ con una popolazione analoga, 6 pazienti su 217 sono morti per insufficienza respiratoria, due di questi hanno ricevuto ND.⁹

CONCLUSIONI

La somministrazione a breve termine di ND ha avuto un complessivo effetto positivo rispetto al placebo sulla composizione corporea senza aumento del ECW nei pazienti con BPCO moderata-grave. Nel gruppo totale i miglioramenti della funzionalità muscolare e nella capacità all'esercizio erano associati al miglioramento dei parametri eritropoietici. L'utilizzo di basse dosi orali di glucocorticosteroidi come terapia di mantenimento ha significativamente ridotto la risposta alla riabilitazione respiratoria, in particolare la funzionalità muscolare respiratoria e la capacità d'esercizio fisico; il trattamento con ND può migliorare la situazione. Infine abbiamo concluso che ND ha un ruolo nel trattamento di pazienti con BPCO, specialmente in quei pazienti trattati a lungo termine con basse dosi sistemiche di glucocorticosteroidi.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Meek PM, Schwartzstein RM, Adams L, et al. Dyspnea: mechanisms, assessment, and management; a consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:321-340
- 2 Hamilton AL, Killian KJ, Summers E, et al. Muscle strength, symptom intensity, and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:2021-2031
- 3 Engelen MPKJ, Schols AMWJ, Baken WC, et al. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patients with COPD. *Eur Respir J* 1994; 7:1793-1797
- 4 Schols AMWJ, Soeters PB, Dingemans AM, et al. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:1151-1156
- 5 Kamischke A, Kemper DE, Castel MA, et al. Testosterone levels in men with chronic obstructive pulmonary disease with or without glucocorticoid therapy. *Eur Respir J* 1998; 11: 41-45
- 6 Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, et al. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:11-16
- 7 Bernard S, LeBlanc P, Whittom F, et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:629-634
- 8 Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1256-1276
- 9 Schols AMWJ, Soeters PB, Mostert R, et al. 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
- 10 Ferreira IM, Verreschi IT, Nery LE, et al. The influence of 6 months of oral anabolic steroids on body mass and respiratory muscles in undernourished COPD patients. *Chest* 1998; 114:19-28
- 11 Bhasin S, Storer TW, Berman N, et al. The effects of supraphysiological doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N Engl J Med* 1996; 335:1-7
- 12 Berns JS, Rudnick MR, Cohen RM. A controlled trial of recombinant human erythropoietin and nandrolone decanoate in the treatment of anemia in patients on chronic hemodialysis. *Clin Nephrol* 1992; 37:264-267
- 13 van Balkom RHH, Dekhuijzen PNR, Folgering HTM, et al. Anabolic steroids in part reverse glucocorticoid-induced alterations in rat diaphragm. *J Appl Physiol* 1998; 84:1492-1499
- 14 van Balkom RH, Dekhuijzen PN, van der Heijden HF, et al. Effects of anabolic steroids on diaphragm impairment induced by methylprednisolone in emphysematous hamsters. *Eur Respir J* 1999; 13:1062-1069
- 15 American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:S77-S121
- 16 Quanjer PH. Standardized lung function testing: official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 6(suppl 16):1-100
- 17 Westerterp KR, Wouters L, van Marken Lichtenbelt WD. The Maastricht protocol for the measurement of body composition and energy expenditure with labeled water. *Obes Res* 1995; 3(Suppl 1):49-57
- 18 Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis* 1969; 99:696-702
- 19 Jones NL. Clinical exercise testing. Philadelphia, PA: Saunders, 1988; 158-185
- 20 Maltais F, Jobin J, Sullivan MJ, et al. Metabolic and hemodynamic responses of lower limb during exercise in patients with COPD. *J Appl Physiol* 1998; 84:1573-1580
- 21 Jones PW. Issues concerning health-related quality of life in COPD. *Chest* 1995; 107:187S-193S
- 22 Bijlsma JW, Duursma SA, Thijssen JH, et al. Influence of nandrolone decanoate on the pituitary-gonadal axis in males. *Acta Endocrin (Copenh)* 1982; 101:108-112
- 23 Swinkels LM, Ross HA, Benraad TJ. A symmetric dialysis method for the determination of free testosterone in human plasma. *Clin Chim Acta* 1987; 165:341-349
- 24 Swinkels LM, Meulenberg PM, Ross HA, et al. Salivary and plasma free testosterone and androstenedione levels in women using oral contraceptives containing desogestrel or levonorgestrel. *Ann Clin Biochem* 1988; 25:354-359
- 25 Sauerwein HP, Romijn JA. More consideration to dietary protein in the nutrition of chronically ill adults with tendency to weight loss [in Dutch]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143:886-889
- 26 Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, et al. Statistical guidelines for contributors to medical journals. *BMJ (Clin Res Ed)* 1983; 286:1489-1493
- 27 Bhasin S, Bagatell CJ, Bremner WJ, et al. Therapeutic perspective: issues in testosterone replacement in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3435-3448
- 28 Brodsky IG, Balagopal P, Nair KS. Effects of testosterone replacement on muscle mass and muscle protein synthesis in hypogonadal men—a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3469-3475
- 29 Kuipers H, Peeze Binkhorst FM, Hartgens F, et al. Muscle ultrastructure after strength training with placebo or anabolic steroid. *Can J Appl Physiol* 1993; 18:189-196
- 30 Bartsch W. Anabolic steroids: action on cellular level. *Wien Med Wochenschr* 1993; 143:363-366
- 31 Ferrando AA, Tipton KD, Doyle D, et al. Testosterone injection stimulates net protein synthesis but not tissue amino acid transport. *Am J Physiol* 1998; 275:E864-E871
- 32 Sheffield-Moore M, Wolfe RR, Gore DC, et al. Combined effects of hyperaminoacidemia and oxandrolone on skeletal muscle protein synthesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 278:E273-E279
- 33 Hartgens F. Androgenic-anabolic steroid use in strength athletes; effects on body composition and cardiovascular system [doctoral thesis]. Maastricht, The Netherlands: University Hospital Maastricht, 2001
- 34 Maltais F, LeBlanc P, Simard C, et al. Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:442-447
- 35 Tsukino M, Nishimura K, Ikeda A, et al. Effects of theophylline and ipratropium bromide on exercise performance in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998; 53:269-273
- 36 Ballal SH, Domoto DT, Polack DC, et al. Androgens potentiate the effects of erythropoietin in the treatment of anemia of end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1991; 17:29-33
- 37 Solomon LR, Hendler ED. Androgen therapy in haemodialysis patients: II. Effects on red cell metabolism. *Br J Haematol* 1987; 65:223-230
- 38 Simelaro JP, Venditto M, Ghen MJ, et al. Effect of erythrocytes of androgens on 2, 3-diphosphoglycerate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Osteopath Assoc* 1980; 79:388-390
- 39 Berry MJ, Rejeski WJ, Adair NE, et al. Exercise rehabilitation and chronic obstructive pulmonary disease stage. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1248-1253
- 40 Bernard S, Whittom F, LeBlanc P, et al. Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:896-901
- 41 Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, et al. A comparison of the level of dyspnea vs disease severity in indicating the health-related quality of life of patients with COPD. *Chest* 1999; 116:1632-1637
- 42 O'Donnell D, Webb KA. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation: the role of lung hyperinflation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1351-1357
- 43 Creutzberg EC, Schols AMWJ. Anabolic steroids. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999; 2:243-253
- 44 Gelfand MM, Wiita B. Androgen and estrogen-androgen hormone replacement therapy: a review of the safety literature, 1941 to 1996. *Clin Ther* 1997; 19:383-404
- 45 Drinka PJ, Jochen AL, Cuisinier M, et al. Polycythemia as a complication of testosterone replacement therapy in nursing home men with low testosterone levels. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43:899-901