

Forza muscolare e cinetica dell'esercizio in pazienti affetti da BPCO con un normale indice di massa magra sono comparabili a soggetti di controllo*

Yvonne F. Heijdra, MD, PhD; Victor Pinto-Plata, MD, FCCP;
Regina Frants, MD, FCCP; John Rassulo, BS; Lawrence Kenney, MD, FCCP;
Bartolome R. Celli, MD, FCCP

Obiettivo dello studio: Questo studio è stato progettato per studiare il grado di disfunzione clinica muscolare in pazienti stabili affetti da BPCO che erano seguiti ambulatorialmente in clinica pneumologica, comparati con soggetti di controllo di pari età senza BPCO.

Materiali e metodi: Sono stati misurati forza muscolare respiratoria e di pressione manuale, cinetica O₂ costante, e struttura corporea in 32 pazienti affetti da BPCO (19 donne) [media (± DS) FEV₁, 38 ± 11% predetto] e 36 soggetti di controllo di pari età (13 donne).

Risultati: Le misurazioni della forza isometrica (media, 97 ± 32% contro 106 ± 26% predetto, rispettivamente), della massima pressione espiratoria (media, 57 ± 33% contro 61 ± 22% predetto, rispettivamente), della cinetica d'ossigeno a riposo (media τ, 72 ± 34 s contro 78 ± 37 s, rispettivamente) e della cinetica della CO₂ a riposo (media τ, 77 ± 38 s contro 65 ± 32 s, rispettivamente), durante un esercizio sottomassimale, erano simili nei pazienti con BPCO e nei soggetti di controllo. Tutti i soggetti, ad eccezione di una paziente BPCO, avevano un normale indice di massa magra (FFMI), sebbene l'indice medio di massa magra (FFMI) fosse più basso nei pazienti BPCO maschi (19,8 ± 2,8) rispetto ai soggetti di controllo di sesso maschile (23,0 ± 2,8; p < 0,01).

Conclusioni: Nei pazienti con BPCO che erano regolarmente seguiti ambulatorialmente in ambiente pneumologico, non c'era evidenza di riduzione della forza dei muscoli espiratori e degli arti superiori o una prolungata cinetica di O₂ e CO₂ durante uno sforzo cardiopolmonare sottomassimale isometrico rispetto ai soggetti di controllo sani e di pari età. Inoltre, era stata riscontrata una normale composizione corporea in quasi tutti i pazienti affetti da BPCO. Questo depone contro l'esistenza di una miopatia sistemica clinicamente significativa nella maggior parte dei pazienti con BPCO severa e normale indice di massa magra (FFMI).

(CHEST Edizione Italiana 2003; 3:20-27)

Parole chiave: BPCO o Cinetica da sforzo o forza muscolare o nutrizione

Abbreviazioni: AT = Soglia anaerobica; BMI = Indice di massa corporea; CS = citrato sintetasi; DLCO = capacità di diffusione polmonare per il monossido di carbonio; FFM = massa magra; FFMI = indice di massa magra; HADH = 3-idrossiacil-CoA deidrogenasi; PEmax = massima pressione espiratoria; PImax = massima pressione inspiratoria; τ = costante di tempo; V̇CO₂ = produzione di anidride carbonica; V̇O₂ = consumo di ossigeno; Wmax = carico di lavoro massimale

*Dal Pulmonary Department (Dr. Heijdra), University Medical Center St. Radboud, Nijmegen, The Netherlands; Pulmonary and Critical Care Division (Drs. Pinto-Plata, Frants, Kenney, e Celli, e Mr. Rassulo), St. Elizabeth's Medical Center, Tufts University School of Medicine, Boston, MA.

Questa ricerca è stata finanziata grazie al supporto della Glaxo-SmithKline.

Manoscritto ricevuto l'8 agosto 2002; revisione accettata il 6 gennaio 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: Bartolome Celli, MD, FCCP, St. Elizabeth's Medical Center, 736 Cambridge St, Boston, MA 02135; e-mail: bcelli@cchcs.org

(CHEST 2003; 124:75-82)

Nei pazienti affetti da BPCO è frequente una diversa tolleranza all'esercizio. La differenza non può essere unicamente spiegata dalle limitazioni alla ventilazione e/o dalla ridotta capacità di diffusione. Inoltre la disfunzione dei muscoli periferici può giocare un ruolo importante specialmente nei pazienti malnutriti.¹

Le anomalie dei muscoli periferici nei pazienti con BPCO includono l'atrofia, la stanchezza, cambiamenti morfologici e un'alterata capacità metabolica. Bernard et al² trovarono una riduzione di oltre il 30% nella superficie della sezione trasversale della coscia nei pazienti con BPCO di grado moderato-

severo paragonati con soggetti sani di pari età. La perdita di massa muscolare era associata a stanchezza; tuttavia, il rapporto fra la forza del muscolo quadricipite e la superficie della sezione a metà coscia era simile, e ciò suggerisce che l'atrofia è la principale causa della stanchezza. I cambiamenti morfologici in questi pazienti erano rappresentati dalla riduzione delle fibre muscolari di tipo 1 e dal contemporaneo aumento delle fibre di tipo 2b.³ Questi cambiamenti sono compatibili con una spiegazione morfologica per la osservazione fisiologica di un affaticamento precoce durante l'esercizio fisico.

In linea con queste osservazioni, era stata evidenziata una bassa attività degli enzimi citrato sintetasi (CS) e 3-idroacil-CoA deidrogenasi (HADH) nei campioni biotici del muscolo vasto laterale di pazienti affetti da BPCO.⁴ A riposo, c'è un basso pH intracellulare, un ridotto contenuto di fosfocreatina e di adenosina trifosfato contemporaneamente ad un aumentato contenuto di lattato.⁵ È stato osservato durante l'esercizio fisico, una maggiore riduzione nel pH intracellulare e nel rapporto fosfocreatina/fosfato inorganico, persino in pazienti senza evidenza di riduzione di ossigeno periferico.⁶ Questo suggerisce che l'alterato metabolismo muscolare durante l'esercizio fisico potrebbe essere correlato alla ridotta capacità ossidativa e/o alla anormale regolazione metabolica. La natura di queste osservazioni rimane controversa. Tuttavia, in seguito al riscontro di elevati livelli di citochine infiammatorie in molti pazienti con BPCO,⁷ è diventato stimolante ipotizzare la presenza di una miopatia "sistemica".⁸

Diverse osservazioni sono contro la presenza di una miopatia sistemica. In primo luogo, non tutti i muscoli sono coinvolti alla stessa maniera. Bernard e coll.² mostrarono che la forza muscolare degli arti superiori era relativamente preservata rispetto a quella degli arti inferiori. Campioni biotici prelevati dal diaframma di pazienti con BPCO che sono stati sottoposti ad una riduzione volumetrica chirurgica del polmone mostrarono un aumento delle fibre fatica-resistenti e delle isoforme lente delle catene I leggere e pesanti della miosina rispetto a quanto osservato nei soggetti di controllo.⁹ Più recentemente, Gea e coll.,¹⁰ hanno dimostato una simile composizione di fibre e di contenuto mitocondriale della CS, della fosfofruttochinasi, e della lattato deidrogenasi nel muscolo deltoide di pazienti affetti da BPCO rispetto ai soggetti di controllo, sebbene questi ultimi manifestavano la caratteristica riduzione nella capacità ergometrica delle gambe.

La differenza tra la struttura e la funzione tra i differenti gruppi muscolari, potrebbe emergere dalla differenza nei livelli di attività dovuta alla diversa richiesta di ogni singolo gruppo muscolare. I muscoli dell'arto superiore permettono le attività della vita quotidiana, e il diaframma sostiene l'aumentato

lavoro della respirazione. Inoltre, il fatto che la capacità ossidativa e il contenuto mitocondriale della CS e della HADH, così come la soglia anaerobica (AT) aumenta dopo allenamento, sottolinea l'importanza del decondizionamento.^{11,12}

I risultati degli studi sulla funzione muscolare sono difficili da comparare per le seguenti diverse ragioni: piccolo numero di pazienti e di soggetti di controllo^{13,14}; la selezione dei pazienti, così come l'inclusione dei pazienti che ricevono la riabilitazione^{11,12}; il confronto tra pazienti anziani e soggetti di controllo più giovani¹³; infine la cinetica dell'O₂ studiata ad alte e diverse soglie di lavoro¹³ o in un sottogruppo di pazienti con BPCO ipossiemica.¹⁴

Inoltre, i dati disponibili sulla funzionalità muscolare respiratoria nei pazienti BPCO sono anche controversi. I valori della massima pressione inspiratoria (P_Imax) spesso sono descritti essere più bassi a causa della iperinflazione.¹⁵ I valori di massima pressione espiratoria (P_Emax) sono solitamente normali,¹⁵ ma sono state descritte ridotte pressioni in pazienti BPCO nei quali si sospettano effetti sistemici sulla funzione muscolare.^{15,16}

Quindi, lo scopo di questo studio è di indagare se c'è una evidenza clinicamente significativa di una disfunzione muscolare generalizzata in un vasto gruppo di pazienti ambulatoriali con BPCO stabile. Per raggiungere questo obiettivo, abbiamo paragonato i parametri non invasivi di forza muscolare, la cinetica dell'O₂ e della CO₂ a riposo, e la struttura corporea in pazienti affetti da BPCO confrontati con soggetti di controllo senza BPCO di pari età.

MATERIALI E METODI

Soggetti

Abbiamo studiato 68 soggetti (36 uomini), di cui 32 affetti da BPCO e 36 soggetti di controllo. Lo studio è stato approvato dall'Institutional Review Board of St. Elizabeth's Medical Center. Tutti i pazienti hanno firmato il consenso informato. La BPCO è definita usando i parametri dell'American Thoracic Society.¹⁷ I criteri di inclusione per questo gruppo erano i seguenti: FEV₁ < 55% predetto; età > 55 anni; e stabilità clinica per almeno 6 mesi dopo aver assunto terapia medica. I criteri di esclusione erano i seguenti: intervento al torace o al polmone; infarto miocardico nei 6 mesi antecedenti lo studio; dipendenza ventilatoria; neoplasie; scompenso cardiaco congestizio; cirrosi epatica; patologia renale allo stadio finale; anamnesi per patologie psichiatriche o neurologiche che potessero interferire con lo studio. I pazienti sono stati reclutati tra i pazienti ambulatoriali della nostra clinica pneumologica. I soggetti di controllo sono stati reclutati attraverso un annuncio. I criteri di inclusione erano FEV₁ e/o rapporto FEV₁/FVC maggiore del 70% del valore predetto ed età > 55 anni. I criteri di esclusione erano i medesimi usati per i pazienti con BPCO.

Test di funzionalità respiratoria: Per la spirometria è stato utilizzato uno spirometro a secco (SensorMedics; Yorba Linda, CA USA) secondo le raccomandazioni dell'American Thoracic Society.¹⁸ La capacità funzionale residua è stata misurata attraverso un pletismografo corporeo¹⁹ nei pazienti con BPCO e attraverso la metodica della diluizione dei gas.

Test da sforzo fisico: Il test da sforzo fisico è stato attuato attraverso un ciclo ergometro durante respirazione in aria ambiente (\dot{V}_{max} 29; SensorMedics). Sono state misurate respiro per respiro la ventilazione minuto, il consumo di ossigeno ($\dot{V}O_2$) e l'emissione di anidride carbonica ($\dot{V}CO_2$). La frequenza cardiaca era misurata con l'ECG a 12 derivazioni. I soggetti iniziavano con un periodo di riposo di 2 min respirando attraverso il boccaglio. Poi iniziavano a pedalare ad una frequenza di 60 pedale al minuto e ad un carico costante di 9 W per 4 minuti sino a raggiungere lo stato di equilibrio.¹² Dopodiché iniziava il test ad incremento massimale, incrementando il carico di 16 W ogni minuto fino a che il paziente non era esausto per determinare il carico massimo (W_{max}), il massimale $\dot{V}O_2$, e la AT attraverso la V-slope.²⁰ Per descrivere la cinetica del $\dot{V}O_2$ e della $\dot{V}CO_2$ durante la seconda fase dell'esercizio a carico costante, in tutti i soggetti i dati medi della media furono calcolati da un algoritmo secondo il gradiente dei minimi quadrati. La costante tempo (τ) [ie, il tempo per raggiungere il 63% della risposta a riposo] è stata successivamente calcolata.¹³ Alla fine, a tutti i soggetti è stato chiesto il motivo per il quale hanno interrotto l'esercizio (p.e., debolezza alle gambe, dispnea, entrambi, o altro).

Misurazione della forza muscolare: P_{imax} e P_{emax} sono state misurate, rispettivamente, a volume residuo e a capacità polmonare totale secondo il metodo descritto da Black e Hyatt.²¹ La forza di prensione della mano è stata misurata con un dinamometro manuale (Jamar; Asimow Engineering Co; Santa Monica, CA). Sono state fatte tre misurazioni per ogni mano con il braccio non sostenuto.²² È stata utilizzata la forza di massima prensione per ogni mano per determinare il valore riportato. I valori predetti di Mathiowetz et al²² sono stati usati per misurare la forza della mano destra e di quella sinistra.

Valutazione nutrizionale

Sono stati misurati altezza, peso ed indice di massa corporea (BMI). Un normale BMI è compreso tra 21 e 25, sottopeso quando il BMI è minore di 21, e sovrappeso quando il BMI è maggiore di 25.²³ È stata fatta una stima della massa magra (FFM) attraverso l'impedenza bioelettrica misurando reattanza e resistenza (RJL Quantum Systems, Inc; Harper, Clinton Township, MI) come descritto da Lukaski et al.²⁴ Un indice di FFM (FFMI) ≤ 16 kg/m² per gli uomini e ≤ 15 kg/m² per le donne viene definito come *deplezione*.²⁵

Analisi statistica

I dati sono espressi come media \pm DS. Il *t* test per semplici indipendenti è stato usato per comparare i due gruppi. È stato usato il test di Fisher per analizzare la distribuzione femminile/maschile in entrambi i gruppi e le motivazioni di interruzione del test. In precedenza è stata utilizzata l'analisi della regressione multipla per predire il $\dot{V}O_{2max}$ in pazienti con BPCO. Un valore di $p < 0,05$ era considerato significativo. I dati sono stati analizzati usando un programma di statistica (Statistica; Statsoft, Inc; Tulsa, OK USA).

RISULTATI

Caratteristiche generali

Nella Tabella 1 sono indicate le caratteristiche generali dei pazienti e dei soggetti di controllo.

Tabella 1—Caratteristiche dei soggetti di controllo e dei pazienti*

Variabile	Pazienti BPCO (n = 32)	Soggetti di controllo (n = 36)
Sesso		
Femmine	19	13
Maschi	13	23
Età, anni	66 (8)	63 (7)
Altezza, m	1,67 (0,09)	1,71 (0,1)
Peso, Kg	72,7 (15,1)†	81,6 (20,5)
BMI	25,9 (5,3)	27,5 (5,3)
FEV ₁		
L	0,97 (0,29)‡	2,58 (0,50)
% predetto	38 (11)‡	89 (13)
FEV ₁ /FVC, %	48 (10)‡	75 (6)
FRC, % predetto	161 (49)‡	97 (17)
TLC, % predetto	122 (29)‡	96 (13)
DLCO, % predetto	67 (20)‡	95 (18)
Pacchi-anno	61 (31)†	40 (32)

*Valori indicati come media (DS) se non altrimenti specificato.

FRC = capacità funzionale residua; TLC = capacità polmonare totale.

† $p < 0,01$.

‡ $p < 0,001$.

I pazienti con BPCO stavano usando i seguenti farmaci: β -agonisti inalatori a breve e lunga durata d'azione, 19 pazienti; anticolinergici inalatori, 16 pazienti; steroidi inalatori, 13 pazienti; teofillina per via orale, 9 pazienti; steroidi per via orale (prednisone, 5, 8, e 15 mg), 3 pazienti. Sono state incluse più donne nei pazienti con BPCO, tuttavia questa differenza non era statisticamente significativa ($p = 0,09$). L'età non era differente fra i due gruppi. In entrambi i gruppi il BMI era superiore alla norma.

Funzionalità polmonare

Come previsto (Tabella 1), i pazienti con BPCO erano ostruiti (ie, media FEV₁, $38 \pm 11\%$ predetto), avevano un aumento dei volumi polmonari, e avevano una ridotta capacità di diffusione.

Test da sforzo

In tre pazienti con BPCO l'esercizio non è stato eseguito a causa di difficoltà tecniche. I pazienti erano simili in tutti i parametri ai pazienti inclusi nell'analisi. La Tabella 2 mostra una differenza nel $\dot{V}O_2$ max, AT, e W_{max} tra i pazienti ed i soggetti di controllo. La ragione per cui è stato interrotto il test differiva tra i soggetti di controllo, che si sono fermati soprattutto a causa della stanchezza degli arti inferiori, ed i pazienti BPCO, la maggior parte dei quali si è fermata per dispnea ($p < 0,01$ [test di Fisher]). Tuttavia, la cinetica dell' O_2 e della CO_2 non era differente tra i due gruppi (Fig. 1). Non possiamo determinare l'AT in 17 pazienti ed in 4 soggetti di controllo.

Tabella 2—Test da sforzo*

Variabile	Pazienti BPCO (n = 29)	Soggetti di controllo (n = 36)
$\dot{V}O_2$ max		
L/min	0,8 (0,3)†	1,7 (0,5)
% predetto	53 (18)†	92 (20)
AT		
L/min	0,7 (0,2)†	1,1 (0,3)
% predetto	44 (12)†	57 (11)
Wmax, W	64 (22)†	127 (36)
$\tau\dot{V}O_2$, s	72 (34)	78 (37)
$\tau\dot{V}CO_2$, s	77 (38)	65 (32)
Motivazioni per la sospensione, Num.		
Dispnea	17‡	9
Fatica arti inferiori	11‡	25
Entrambi	1	1
Altro		1

*Valori indicati come media (DS), se non altrimenti indicato.

†p < 0,001.

‡p < 0,01.

Misurazioni della forza muscolare

Le misurazioni della funzionalità muscolare sono mostrate in Tabella 3. La P_{max} era più bassa nei pazienti BPCO che nei soggetti di controllo. La P_E_{max}, la forza di prensione manuale, e la percentuale di FFM sul peso corporeo totale era la stessa nei due gruppi. La forza dei muscoli respiratori, la forza di prensione manuale e la FFM sono state anche analizzate a seconda del sesso. Tutti i pazienti con BPCO ad eccezione di una donna avevano normali valori di FFMI. La FFM così come il FFMI erano più bassi nei maschi affetti da BPCO se comparati ai valori delle donne affette da BPCO. La forza di prensione manuale non differiva tra uomini e donne in entrambi i gruppi.

Correlazioni

Le correlazioni tra i parametri dell'esercizio e il FEV₁, la capacità di diffusione del polmone per il monossido di carbonio (DLCO), FFMI, la forza di prensione manuale, e la forza dei muscoli respiratori nei BPCO sono schematizzati nella Tabella 4. Sono state trovate correlazioni significative tra i parametri sotto sforzo e FFMI, FEV₁, DLCO, e P_E_{max}. Il risultato dell'analisi di regressione multipla è rappresentato nella Tabella 5. Il FFMI e il DLCO spiegava il 45% della variazione nel $\dot{V}O_2$ max e può essere modellato usando la seguente equazione di regressione:

$$\dot{V}O_2\text{max (L/min)} = -0,77 + 0,72 \text{ FFMI} \\ + 0,003 \text{ DLCO (\% pred)}$$

Tabella 3—Misurazioni della funzionalità muscolare*

Variabile	Pazienti BPCO (n = 32)	Soggetti di controllo (n = 36)
P _{max} , % predetto	65 (24)†	92 (40)
Femmine	61 (20)‡	97 (40)
Maschi	57 (17)†	85 (25)
P _E _{max} , % predetto	57 (33)	61 (22)
Femmine	59 (23)	64 (23)
Maschi	53 (22)	59 (21)
Forza di prens. manuale; %pred.	97 (32)	106 (26)
Forza di prens. manuale, Kg		
Femmine	21 (9)	25 (10)
Maschi	38 (9)	42 (9)
FFM, kg		
Femmine	48,3 (8,3)	48,3 (4,8)
Maschi	61,2 (9,3)†	72,1 (12,0)
FFMI, %		
Femmine	69 (8)	72 (7)
Maschi	83 (7)	82,5 (7)
FFMI, kg/m ²		
Femmine	18,2 (2,7)	18,6 (2,0)
Maschi	19,8 (2,8)†	23,0 (2,8)

*Valori indicati come media (DS).

†p < 0,01.

‡p < 0,05.

La correlazione tra il valore assoluto di FFM e la forza di prensione manuale nel gruppo BPCO era 0,53 (p < 0,01) [Fig. 2].

DISCUSSIONE

Questo studio ha dimostrato che pazienti stabili con BPCO che vengono regolarmente seguiti ambulatorialmente hanno una simile forza di prensione manuale, simili valori di P_E_{max}, e una cinetica di O₂ e di CO₂ durante l'esercizio submassimale comparata ai soggetti di controllo di pari età. Inoltre, i normali valori del FFMI e i valori simili del BMI in entrambi i gruppi, suggerisce che non c'è in assoluto una malnutrizione tra i pazienti ambulatoriali con BPCO stabile e che inoltre la malnutrizione non è un fattore maggiore nel ridurre la prestazione da sforzo. Come è stato mostrato prima, la forza dei muscoli inspiratori è più bassa nei pazienti con BPCO.

La tolleranza all'esercizio è ridotta nei pazienti con BPCO rispetto ai pazienti sani. La ragione di ciò è complicata e coinvolge la meccanica polmonare, le interazioni cardiopolmonari, i riflessi centrali, e la prestazione dei muscoli scheletrici periferici. I pazienti qui descritti avevano una severa ostruzione al flusso delle vie aeree ed un aumento dei volumi polmonari. Con queste limitazioni meccaniche, non è sorprendente che essi abbiano avuto una ridotta capacità all'esercizio fisico se paragonati ai soggetti di controllo. La maggior parte dei pazienti (59%)

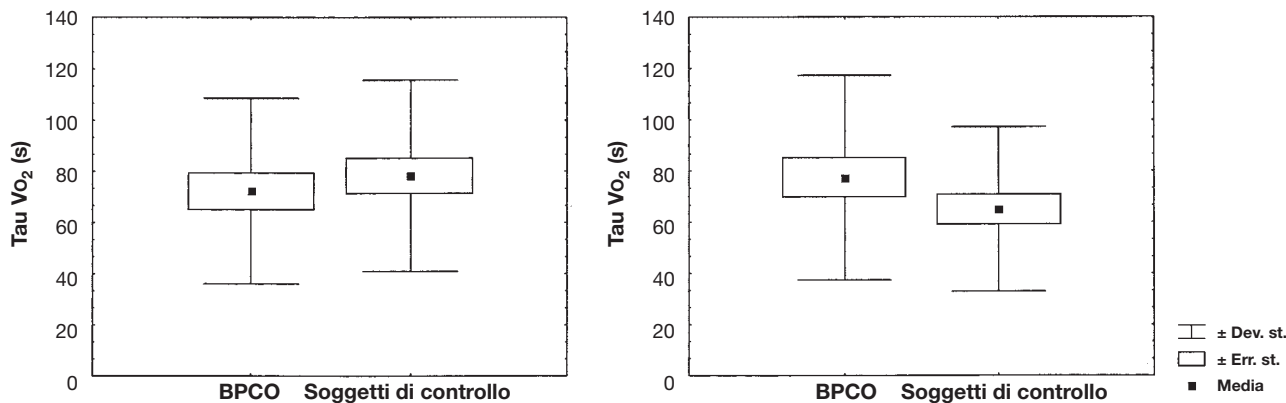


FIGURA 1. Il tempo richiesto per raggiungere il 63% dello stato di riposo (τ) era simile in pazienti con BPCO e nei soggetti di controllo.

erano concordi nel ritenere la dispnea la principale causa di arresto del test. Questa situazione è invece differente nei soggetti di controllo, che hanno terminato l'esercizio per fatica muscolare (69%). Nello studio più frequentemente citato²⁶ la maggior parte dei pazienti si è fermata a causa della fatica muscolare. Tuttavia, in quello studio erano stati inclusi pazienti con una severa ostruzione delle vie aeree, considerando anche pazienti con BPCO lieve-moderata che più facilmente si avvicinano ai soggetti sani. I nostri pazienti invece avevano una ostruzione alle vie aeree più severa ed erano più rappresentativi di quei pazienti nei quali i campioni biotipici muscolari e i test fisiologici suggerivano la presenza di anomalie muscolari.^{2-6,12} È possibile che pressioni inspiratorie più basse, associate all'incapacità di aumentare la ventilazione, contribuiscano alla dispnea durante il picco dell'esercizio.²⁷

Abbiamo ulteriormente analizzato la funzione dei muscoli periferici nei pazienti e nel gruppo di controllo. Sorprendentemente a parità di carico submassimale durante l'esercizio, la cinetica dell'O₂ e della CO₂ erano simili nei 2 gruppi (Tab. 2, Fig. 1). Questo contrasta con i risultati riportati da Nery e

coll.,¹³ che mostravano una prolungata cinetica dell'O₂ nei pazienti con BPCO (56) rispetto ai soggetti sani (39). Tuttavia il numero di soggetti in quello studio era piccolo (sei soggetti sani e nove BPCO), il carico di lavoro era alto per i pazienti BPCO. Inoltre i soggetti erano più giovani (soggetti di controllo, 53 anni; pazienti BPCO, 58 anni) rispetto ai nostri pazienti. I nostri risultati differiscono anche da quelli di Palange e coll.¹⁴ che mostravano un più lungo $\tau \dot{V}O_2$ nei pazienti BPCO (116) rispetto ai soggetti di controllo (49). Tuttavia, i nove pazienti BPCO in questo studio erano ipossiemici, e sono stati utilizzati solo sei soggetti di controllo. Inoltre lo sforzo era stato svolto a differenti carichi di lavoro (i pazienti con BPCO, 24 W; i soggetti di controllo, 50 W). Crediamo che il più vasto numero di pazienti e i soggetti di controllo di pari età qui utilizzati spieghino le differenze osservate tra gli studi. Inoltre abbiamo proposto lo stesso carico di lavoro ad entrambi i gruppi. Sebbene l'attuale carico di lavoro fosse basso, questo livello è stato scelto perché era il più alto carico di lavoro tollerato dai pazienti con più grave patologia, permettendo la comparazione allo stesso carico di lavoro.

Tabella 4—Coefficienti di correlazione tra i parametri da sforzo, i tests di funzionalità polmonare, FFMI, forza di prensione manuale, e forza dei muscoli respiratori nei pazienti con BPCO*

Variabili	FEV ₁ , % Pred.	DLCO, % Pred.	FFMI, kg/m ²	FFMI % Pred.	PI _{max} , % Pred.	PE _{max} , % Pred.
$\dot{V}O_2$ max						
L/min	0,25	0,33	0,65†	0,12	0,12	0,23
% predetto	0,44‡	0,52§	0,28	-0,08	0,40‡	0,51§
W _{max} , W	0,16	0,20	0,34	0,11	0,20	0,19

* $\dot{V}O_2$ max = $\dot{V}O_2$ massimale.

†p < 0,001.

‡p < 0,05.

§p < 0,01.

Tabella 5—Risultati dell'equazione, della analisi di regressione multipla per passi per il $\dot{V}O_2$ massimale in pazienti con BPCO*

Variabili	Step	R multipla	R ² Multipla	Valore di p
FFMI, kg/m ²	1	0,65	0,42	0,001
DLCO, % predetto	2	0,67	0,45	0,29

*r Multipla = 0,67; la varianza totale è in questo modello il 45%. FFMI spiega il 42%, e la DLCO spiega il 3%.

La controversia riguardo la presenza e il ruolo di una specifica miopatia nella limitazione all'esercizio può essere estesa a livello cellulare. I risultati sugli studi delle biopsie muscolari che valutano gli enzimi glicolitici ed ossidativi sono contrastanti. Maltais et al⁴ mostrarono che l'attività degli enzimi ossidativi era più bassa mentre quella degli enzimi glicolitici non differiva tra i pazienti con BPCO ed i soggetti di controllo. Questo è in contrasto con quanto scoperto da Jakobsson et al²⁸ che trovarono elevati livelli di fosfofruttochinasi e lattato deidrogenasi, ma anche più bassi livelli degli enzimi ossidativi, nonostante la diminuzione del HADH non arrivasse alla significatività nei pazienti con BPCO. In due studi in cui si sono usati campioni biotici dei muscoli tibiale anteriore e deltoideo, non è stata trovata alcuna differenza nella capacità degli enzimi glicolitico ed ossidativo tra i pazienti con BPCO, con e senza utilizzo del prednisone, ed i soggetti sani di controllo.^{10,29} Inoltre, Levine et al⁹ mostrarono che in pazienti con BPCO severa, c'era un aumento di contrazioni lente, e di fibre 1 a catena pesante e una diminuzione delle fibre rapide della miosina, delle fibre a catena

pesante di tipo 2A e 2B nel diaframma di pazienti con BPCO severa rispetto ai soggetti di controllo. In contrapposizione è stato osservato un aumento delle fibre di tipo 2B nei campioni biotici del muscolo quadricipite dei pazienti affetti da BPCO.³ Le differenze tra gli studi sono difficili da spiegare. I risultati sembrano indicare che, se presente, la miopatia potrebbe non manifestarsi in maniera uguale tra i diversi gruppi muscolari, con i muscoli del braccio e del diaframma meglio preservati, forse perché riflettono il loro continuo utilizzo nonostante la progressione della patologia.

Per ricavare di più dalla rilevazione clinica di una disfunzione muscolare, abbiamo esteso la nostra osservazione ad altri gruppi muscolari. Abbiamo trovato che la PEmax era simile nei pazienti e nei soggetti di controllo. Questo in concordanza con altri risultati.¹⁵ Tuttavia potrebbe essere ridotto in altri pazienti con BPCO nei quali potrebbero essere presenti gli effetti sistemici sulla forza muscolare.¹⁶ Pmax era più bassa nei pazienti con BPCO rispetto ai soggetti di controllo in un altro lavoro,¹⁵ più probabilmente dovuto ad iperinsufflazione polmonare.³⁰

La forza di prensione manuale era differente tra i pazienti con BPCO ed i soggetti sani. Questo è in contrasto con i risultati di Engelen et al.³¹ Ma, nell'ultimo studio, il 20% dei pazienti con BPCO erano denutriti. Non è stato sorprendente riscontrare una bassa forza di prensione manuale nei pazienti denutriti. Nel nostro studio, i pazienti maschi affetti da BPCO avevano un FFMI più basso rispetto ai soggetti di controllo, ma in tutti gli uomini il FFMI era normale (*ie*, > 16 kg/m²). I valori di BMI e FFMI

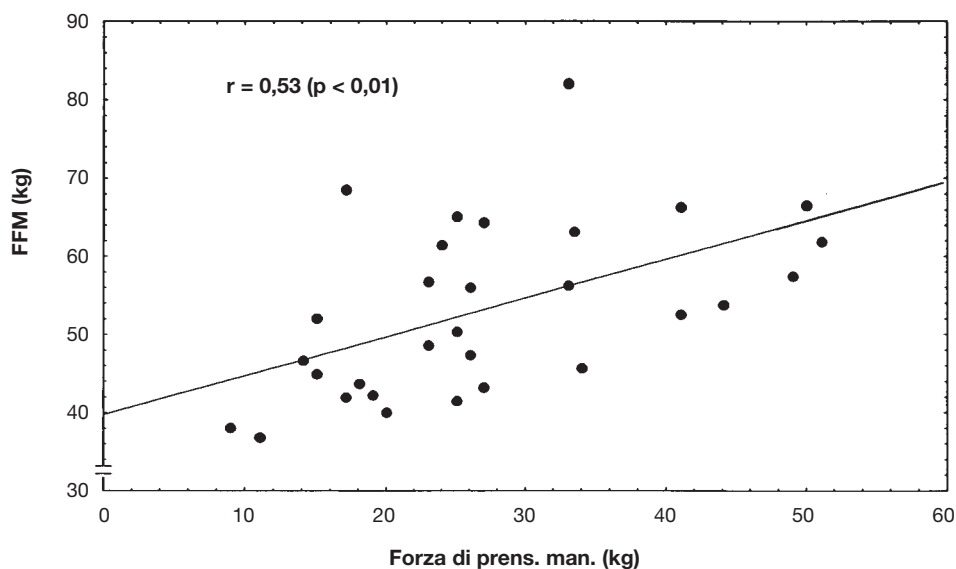


FIGURA 2. Correlazione fra la forza di prensione manuale e la FFM nei pazienti con BPCO.

dei nostri pazienti BPCO erano nello stesso intervallo del BMI e del FFMI dei volontari sani dello studio di Engelen et al.³¹ Tuttavia abbiamo notato una correlazione tra il FFM e la forza di prensione manuale ($r = 0,53$). Gosselink e coll.³² trovarono una ridotta forza di prensione manuale nei pazienti con BPCO, ma questi dati non sono stati comparati con i soggetti sani, con i soggetti di controllo di pari età, e non era stata analizzata la composizione corporea. Bernard et al² compararono la forza di differenti muscoli periferici come il quadricipite, il pettorale maggiore e il latissimus dorsi. La forza era più bassa nei pazienti con BPCO, ma, dopo aver corretto la forza per la sezione trasversale della coscia, questa differenza scomparve. Tutti questi dati suggeriscono che la forza di prensione muscolare è normale in quei pazienti la cui FFM è preservata. Nei pazienti in cui la FFM è diminuita (come in alcuni pazienti maschi con BPCO), la forza di prensione manuale può essere patologica. Questa annotazione sottolinea l'importanza di non rifarsi semplicemente al peso corporeo o al BMI del paziente. Può anche essere utile misurare la FFM con strumenti relativamente semplici quali la bioimpedenza e/o la forza di prensione manuale.

L'importanza della massa muscolare totale è anche evidenziata dalla valutazione di differenti fattori che aiutano a spiegare la capacità d'esercizio ($\dot{V}O_2\max$). Usando la regressione multipla (Tabella 5), il 45% della variazione nel $\dot{V}O_2\max$ veniva spiegato dalla combinazione della FFMI e della capacità di diffusione. Questi risultati rafforzano e sostengono quelli di Baarends e coll.,²⁵ che spiegavano il 53% della variazione del $\dot{V}O_2$ massimale attraverso un modello che correlava la FFMI ed il DLCO. I nostri risultati supportano il modello schematico di Baarends e coll.,²⁵ che suggerivano che i pazienti con BPCO andavano valutati per la loro massa corporea totale. Il piccolo ma importante gruppo di pazienti con una ridotta FFM potrebbe dunque essere indirizzato verso una terapia nutrizionale, un allenamento, e/o steroidi anabolizzanti.⁷

Un importante limite del nostro studio è che noi non abbiamo analizzato la forza del quadricipite, poiché molti studi morfologici erano basati sulla forza del muscolo quadricipite femorale. Tuttavia, anche se avessimo trovato una ridotta forza muscolare nel quadricipite dei pazienti con BPCO, una miopatia sistemica sarebbe stata alquanto improbabile per la presenza della forza di prensione manuale, per la forza dei muscoli espiratori e per la cinetica dell' O_2 . Inoltre, Serres et al,³³ non hanno segnalato differenze nella forza del quadricipite tra pazienti con BPCO e soggetti di controllo di pari età, fatto supportato dai nostri risultati. Bernard e coll.,² che hanno descritto una minore forza del qua-

dricipite nei pazienti con BPCO, osservarono che questa differenza spariva dopo la correzione per l'area della sezione trasversale. In fine, anche Engelen et al³¹ hanno descritto una minore forza del quadricipite, ma anche questa spariva dopo la correzione per la FFM. Quindi, la mancanza di misurazione della forza del quadricipite non ha condizionato le nostre osservazioni. Si potrebbe anche contestare che lo studio non era strutturato per scoprire una differenza in alcune delle variabili considerate. Tuttavia il numero di pazienti e dei soggetti di controllo utilizzati era tre volte superiore rispetto a quello degli studi affini frequentemente citati.^{13,14} Inoltre assumendo lo stesso valore per la cinetica dell' O_2 e della CO_2 , sarebbero stati necessari più di 200 pazienti per ottenere il 10% di differenza. La rilevanza clinica di una differenza statistica che richiede più di 200 pazienti per essere dimostrata potrebbe essere opinabile.

Per riassumere, concludiamo che non c'è una evidenza clinica di una ridotta forza dei muscoli espiratori e dei muscoli degli arti superiori in pazienti con BPCO e un normale valore di FFMI. Questi risultati ed il fatto che la cinetica dell' O_2 e della CO_2 per l'esercizio degli arti inferiori non differiva tra i pazienti ed i soggetti di controllo suggerisce che una miopatia sistemica è poco probabile nei pazienti con BPCO e con una massa muscolare conservata. I nostri risultati supportano il concetto schematico che i pazienti con BPCO dovrebbero essere valutati per la loro composizione di massa corporea al di là del loro BMI. Il piccolo ma importante gruppo di pazienti con una ridotta FFM potrebbe quindi essere indirizzato verso una specifica terapia nutrizionale, di allenamento fisico e/o di steroidi anabolizzanti.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Schols AMWJ, Mostert R, Soeters PB, et al. Body composition and exercise performance in patients with obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1991; 46:695-699
- 2 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
- 3 Whittom F, Jobin J, Simard P-M, et al. Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30:1467-1474
- 4 Maltais F, Leblanc P, Whittom F, et al. Oxidative enzyme activities of the vastus lateralis muscle and the functional status in patients with COPD. *Thorax* 2000; 55:848-853
- 5 Fiaccadori E, Del Canale S, Vitali P, et al. Skeletal muscle energetics, acid-base equilibrium and lactate metabolism in patients with severe hypercapnia and hypoxemia. *Chest* 1987; 92:883-887
- 6 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; 84:1573-1579

- 7 Gosker HR, Wouters EFM, van der Vusse GJ, et al. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:1033–1047
- 8 Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: a statement of the American Thoracic Society and the European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:S1–S40
- 9 Levine S, Kaiser L, Leferovich J, et al. Cellular adaptations in the diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1997; 337:1799–1806
- 10 Gea J, Pasto M, Carmona MA, et al. Metabolic characteristics of the deltoid muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 17:939–945
- 11 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
- 12 Casaburi R, Patessio A, Ioli F, et al. Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:9–18
- 13 Nery LE, Wasserman K, Andrews JD, et al. Ventilatory and gas exchange kinetics during exercise in chronic airways obstruction. *J Appl Physiol* 1982; 53:1594–1602
- 14 Palange P, Galassetti P, Mannix ET, et al. Oxygen effect on O₂ deficit and $\dot{V}O_2$ kinetics during exercise in obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* 1995; 78:2228–2234
- 15 Rochester DF, Braun NMT, Arora NS. Respiratory muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119:151–154
- 16 Ramirez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Barreiro E. Expiratory muscle endurance in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57:132–136
- 17 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
- 18 American Thoracic Society. Standardization of spirometry: 1987 update. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:1285–1298
- 19 Dubois A, Bothelho S, Bedell G, et al. A rapid plethysmographic method for measuring thoracic gas volume: a comparison with a nitrogen washout method for measuring functional residual capacity in normal subjects. *J Clin Invest* 1956; 35:322–326
- 20 Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* 1990; 66:979–989
- 21 Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis* 1969; 99:696–702
- 22 Mathiowetz V, Kashman N, Volland G, et al. Grip and pinch strength: normative data for adults. *Arch Phys Med Rehabil* 1985; 66:69–74
- 23 Schols AMWJ, Wouters EFM. Nutritional abnormalities and supplementation in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000; 21:753–762
- 24 Lukaski HC, Johnson PE, Bolonchuk W, et al. Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. *Am J Clin Nutr* 1985; 41:810–817
- 25 Baarends EM, Schols AMWJ, Mostert R, et al. Peak exercise response in relation to tissue depletion in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10:2807–2813
- 26 Killian KJ, LeBlanc P, Martin DH, et al. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:935–940
- 27 Montes de Oca M, Celli BR. Respiratory muscle recruitment and exercise performance in eucapnic and hypercapnic severe chronic obstructive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:880–885
- 28 Jakobsson P, Jorfeldt L, Henriksson J. 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
- 29 Pouw EM, Koerts-de Lang E, Gosker HR, et al. Muscle metabolic status in patients with severe COPD with and without long-term prednisolone. *Eur Respir J* 2000; 16:247–252
- 30 Rochester DF, Braun NMT. Determinants of maximal inspiratory pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:42–47
- 31 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
- 32 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
- 33 Serres I, Gautier V, Varray A, et al. Impaired skeletal muscle endurance related to physical inactivity and altered lung function in COPD patients. *Chest* 1998; 113:900–905