

Effetto dell'allenamento fisico generale sulla composizione corporea e la capacità funzionale di pazienti normopeso con BPCO*

Frits M.E. Franssen, MD; Roelinka Broekhuizen, MSc; Paul P. Janssen; Emiel F.M. Wouters, PhD, FCCP; Annemie M.W.J. Schols, PhD

Premessa: L'atrofia delle fibre muscolari scheletriche correla con la disfunzione muscolare, l'intolleranza allo sforzo e l'aumento del rischio di mortalità in pazienti con BPCO.

Obiettivi dello studio: L'intento di questo studio era indagare gli effetti dell'allenamento fisico generale sulla composizione corporea in pazienti normopeso con BPCO e di studiare la relazione tra le variazioni di composizione corporea e capacità funzionale.

Contesto e partecipanti: Sono stati arruolati cinquanta pazienti con BPCO (FEV₁, 39% del predetto [DS, 16]) ricoverati presso il centro di riabilitazione respiratoria Hornerheide e 36 controlli sani di età corrispondente (per i confronti di base).

Interventi: I pazienti hanno partecipato ad un programma di allenamento fisico standardizzato in regime di ricovero consistente ogni giorno per 8 settimane in cicloergometria submassimale, cammino su tapis roulant, allenamento con pesi e ginnastica.

Misure: La massa magra (fat-free mass, FFM) è stata misurata tramite bioimpedenziometria. Nessuno dei pazienti soddisfaceva i criteri per un supplemento nutrizionale (body mass index ≤ 21 , o FFM index ≤ 15 kg/m² per le donne e ≤ 16 kg/m² per gli uomini). La capacità di esercizio è stata misurata mediante cicloergometria incrementale. La forza isocinetica dei quadricipiti è stata misurata con un dinamometro Biodex (Biodex Medical Corporation; Shirley, NY).

Risultati: In condizioni basali, i pazienti erano caratterizzati da una FFM significativamente più bassa rispetto ai soggetti di controllo. L'età e la FFM erano predittori indipendenti della funzione muscolare scheletrica e della capacità d'esercizio dei pazienti. Dopo la riabilitazione, il peso (da 72,4 \pm 9,8 a 73,0 \pm 9,4 kg, $p < 0,05$) è significativamente aumentato, come risultato dell'aumento della FFM (da 52,4 \pm 7,3 a 53,4 \pm 7,7 kg, $p < 0,05$), mentre la massa grassa (da 20,0 \pm 6,1 a 19,6 \pm 5,7 kg) tendeva a diminuire. Sono migliorati carico massimale (da 63 \pm 29 a 84 \pm 42 W, $p < 0,001$), massimo consumo di ossigeno ($\dot{V}O_{2max}$) [da 1028 \pm 307 a 1229 \pm 421 mL/min, $p < 0,001$], e forza isocinetica dei quadricipiti (da 82,5 \pm 36,4 a 90,3 \pm 34,9 Newtonmetri, $p < 0,05$). Le variazioni della FFM sono state proporzionalmente inferiori al miglioramento funzionale, e correlavano con la variazione del $\dot{V}O_{2max}$ ($r = 0,361$, $p < 0,05$), ma non con altre modificazioni della capacità funzionale.

Conclusioni: L'allenamento fisico intensivo è capace di indurre *per se* una risposta anabolica in pazienti normopeso con BPCO classificati negli stadi III-IV secondo la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Il miglioramento della performance fisica e della funzione muscolare è proporzionalmente maggiore dell'incremento di FFM.

(CHEST Edizione Italiana 2004; 3:23-30)

Parole chiave: invecchiamento; stimolazione anabolica; composizione corporea; BPCO; capacità di esercizio; allenamento fisico; massa magra; forza muscolare

Abbreviazioni: BMI = body mass index; DLCO = capacità di diffusione polmonare al monossido di carbonio; FFM = massa magra; NS = non significativo; $\dot{V}O_{2max}$ = massimo consumo di ossigeno; Wmax = carico di lavoro massimale

L'atrofia del muscolo scheletrico è una manifestazione sistemica comune in pazienti con BPCO avanzata. La riduzione di massa magra (FFM), considerata una misura indiretta della massa muscolare, può essere il risultato della perdita di peso, ma può anche verificarsi in maniera sproporzionata alla perdita di peso e in una quota consistente di pazienti con peso corporeo normale.^{1,2} La perdita di massa muscolare è stata correlata alla disfunzione del muscolo scheletrico³ e all'intolleranza allo sforzo in questi pazienti. Inoltre, la perdita di peso e la massa

muscolare scheletrica sono forti predittori del rischio di mortalità nella BPCO,^{5,6} indipendentemente dal grado di limitazione del flusso aereo.

La perdita di peso e l'atrofia muscolare sono stati a lungo considerati eventi terminali irreversibili nella progressione della BPCO. Tuttavia, negli ultimi decenni diversi studiosi hanno messo in discussione tale concetto e dimostrato gli effetti positivi di fattori anabolizzanti quali la supplementazione calorica come parte integrante di programmi di riabilitazione respiratoria e complemento di far-

maci anabolizzanti. Uno studio,⁵ inoltre, ha dimostrato che l'aumento di peso è associato con il miglioramento della sopravvivenza di questi pazienti. Fino ad oggi, la maggior parte degli studi ha preso in considerazione il peso corporeo e le variazioni della composizione corporea solo in pazienti malnutriti. Recentemente, tuttavia, è stata dimostrata l'importanza prognostica della variazione di peso anche in pazienti normopeso⁷ e in un altro studio⁸ la massa muscolare di pazienti normopeso con BPCO era ancor più fortemente correlata alla sopravvivenza rispetto al peso corporeo. Tuttavia, piuttosto che la supplementazione calorica, è l'esercizio la prima opzione per aumentare la massa muscolare in pazienti stabili normopeso. Perciò, il primo intento di questo studio era indagare se l'allenamento fisico generale fosse capace di indurre *per se* anabolismo in questi pazienti.

Basandosi sulla relazione tra atrofia muscolare e capacità funzionale, può essere ipotizzato che i miglioramenti della capacità di esercizio e della funzione muscolare nella BPCO in seguito a programmi di allenamento fisico siano correlati alle variazioni di composizione corporea. Questa relazione, tuttavia, è ancora poco chiara nella BPCO, per la mancanza di studi sugli effetti dell'allenamento fisico che comprendano misurazioni dettagliate delle variazioni della composizione corporea. Di conseguenza, il secondo intento di questo studio era indagare la relazione tra le variazioni di performance fisica, funzione muscolare e massa muscolare.

MATERIALI E METODI

Partecipanti

Il gruppo di studio era composto da 50 pazienti consecutivi con BPCO da moderata a grave⁸ ricoverati presso il Centro per l'Asma Hornerheide per un programma intensivo di riabilitazione respiratoria. Le caratteristiche di base sono riportate in Tabella 1. Per l'arruolamento, il FEV₁ doveva essere < 70% del valore di riferimento e l'incremento del FEV₁ dopo l'inalazione di un β_2 -agonista doveva essere < 10% del valore di riferimento. Nessuno dei pazienti ha soddisfatto i criteri per una supplementazione calorica, cioè un body mass index (BMI) ≤ 21 e/o un FFM index ≤ 15 kg/m² (donne) o ≤ 16 kg/m² (uomini). Sono stati esclusi dallo studio i pazienti clinicamente instabili. Altri criteri di esclusione erano neoplasie, insufficienza cardiaca clinica-

*Dal Department of Respiratory Medicine (Dott. Franssen, Wouters, Schols, e Sig.ra Broekhuizen), University Hospital Maastricht, Maastricht; e Asthma Center Hornerheide (Sig. Janssen), Horn, Paesi Bassi.

Manoscritto ricevuto il 6 agosto 2003; revisione accettata il 30 dicembre 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: Frits M.E. Franssen, MD, Department of Respiratory Medicine, University Hospital Maastricht, PO Box 5800, 6202 AZ, Maastricht, the Netherlands; e-mail: f.franssen@pul.unimaas.nl

(CHEST 2004; 125:2021-2028)

Tabella 1—Caratteristiche basali dei gruppi di studio*

Variabili	Controlli	Pazienti BPCO
Soggetti (maschi/femmine), N.	36 (24/12)	50 (37/13)
Età, anni	61 \pm 6	64 \pm 9
Composizione corporea		
Altezza, cm	171,9 \pm 9,3	169,9 \pm 7,0
Peso, kg	78,4 \pm 11,6	72,4 \pm 9,7†
BMI	26,4 \pm 2,5	25,0 \pm 2,8†
FFM, kg	58,7 \pm 10,8	52,4 \pm 7,1‡
FFM index, kg/m ²	19,7 \pm 2,1	18,1 \pm 1,8§
Massa grassa, kg	19,8 \pm 7,4	20,0 \pm 6,0
Funzione respiratoria		
FEV ₁ , % del predetto	111 \pm 17	39 \pm 16§
FVC, % del predetto	116 \pm 15	77 \pm 20§
Capacità polmonare totale, % del predetto	107 \pm 10	113 \pm 17
DLCO, % del predetto	112 \pm 17	56 \pm 21§
PaO ₂ , kPa		9,3 \pm 1,1
PaCO ₂ , kPa		5,4 \pm 0,9
Capacità funzionale		
Carico massimale, W	198 \pm 66	63 \pm 29§
$\dot{V}O_2$ max, mL/min	2,129 \pm 658	1,028 \pm 307§
$\dot{V}O_2$ max/FFM, mL/kg/min	36,5 \pm 6,5	19,3 \pm 4,7§
Forza del quadricipite, Newtonmetri	118 \pm 37	83 \pm 36§
Forza del quadricipite/FFM, Newtonmetri/kg	2,00 \pm 0,42	1,55 \pm 0,57§

*I dati sono presentati come media \pm DS tranne ove altrimenti indicato.

†p < 0,05, vs soggetti di controllo.

‡p < 0,01, vs soggetti di controllo.

§p < 0,001, vs soggetti di controllo.

mente manifesta, insufficienza renale, insufficienza epatica o problemi gastrointestinali, diabete mellito insulino-dipendente, malattie infiammatorie, e interventi chirurgici recenti. I pazienti praticavano la seguente terapia respiratoria di mantenimento: β_2 -agonisti short- e long-acting per via inalatoria, 76%; anticolinergici per via inalatoria, 78%; associazione di β_2 -agonisti short-acting e anticolinergici short-acting, 18%; corticosteroidi inalatori, 60%; associazione di β_2 -simpaticomimetici e corticosteroidi, 22% e N-acetilcisteina per via orale, 66%. Al momento dell'ammissione al centro di riabilitazione respiratoria, il 16% dei pazienti erano fumatori, il 78% ex-fumatori e il 6% non fumatori. Non è stato permesso ai pazienti di fumare durante l'intero periodo di riabilitazione. I pazienti fumatori attuali avevano una storia di fumo (52 \pm 18 pacchetti-anno [\pm DS]) significativamente superiore rispetto agli ex-fumatori (35 \pm 20 pacchetti anno, p < 0,05), mentre non vi erano differenze significative fra i due gruppi riguardo età, composizione corporea, funzionalità polmonare o capacità funzionale. Inoltre, le risposte all'allenamento allo sforzo erano simili in entrambi i gruppi.

Con un annuncio su un giornale locale sono stati reclutati trentasei volontari sani di età corrispondente e utilizzati per i confronti di base per la composizione corporea e la capacità funzionale. I soggetti di controllo non hanno partecipato ad alcun programma di allenamento fisico. Tutti i soggetti hanno dato il proprio consenso informato per iscritto e il comitato etico dell'Ospedale Universitario di Maastricht ha approvato lo studio.

Disegno dello studio

I pazienti sono stati scelti nelle prime due settimane dopo l'ammissione al centro di riabilitazione respiratoria. Durante questo periodo, i soggetti sono stati sottoposti ad esame fisico da parte di uno pneumologo e sono state effettuate le misurazioni di base di funzionalità polmonare, composizione corporea, per-

formance fisica e funzione muscolare. Inoltre, il periodo di 2 settimane ha permesso loro di familiarizzare con le diverse procedure per evitare l'effetto d'apprendimento.

Dopo 2 settimane, i pazienti sono stati inseriti in un programma integrato di riabilitazione respiratoria in regime di ricovero, consistente in un allenamento allo sforzo della durata di 5 giorni a settimana, attività educativa e (quando necessario) terapie psicosociali e comportamentali. Durante il proprio soggiorno al centro di riabilitazione, è stata offerta a tutti pazienti una dieta standard di mantenimento del peso. L'apporto proteico giornaliero previsto era dai 60 agli 80 g. Non sono stati utilizzati supplementi dietetici o farmaci anabolizzanti. Il programma di allenamento fisico consisteva di un insieme di esercizi di allenamento per sviluppare resistenza e forza. Per 20 min al giorno è stata effettuata la cicloergometria submassimale. Il carico iniziale è stato impostato al 50-60% del massimo carico di lavoro di base (Wmax). In seguito, sotto la supervisione di un fisioterapista, l'intensità dello sforzo è stata adattata per mantenere lo stesso carico di lavoro relativo durante il periodo terapeutico. Inoltre, i pazienti si sono esercitati su *tapis roulant* per 20 min al giorno appena sotto la soglia di comparsa dei sintomi. Tutti i pazienti hanno effettuato ginnastica per 30 min al giorno, focalizzata a migliorare sia forza e resistenza che mobilizzazione e flessibilità. Inoltre, i pazienti hanno frequentato sessioni di allenamento a braccia libere, consistenti in 10 serie di 1 min di esercizio, seguite da 1 min di riposo. Sono stati inseriti nel programma esercizi di allenamento per sviluppare forza dinamica negli arti superiori ed inferiori. I gruppi muscolari, il carico e il numero di ripetizioni sono state determinate per ciascun soggetto in base alla compromissione funzionale sperimentata dal soggetto nella vita quotidiana e in base alla valutazione della performance muscolare da parte di un team di fisioterapisti esperti.

Valutazioni

Funzionalità respiratoria: I test di funzionalità polmonare consistevano in spirometria forzata e valutazione dei volumi polmonari mediante la pletismografia corporea (Masterlab; Jaeger; Würzburg, Germania). Il FEV₁ e l'FVC sono stati calcolati dalle curve flusso-volume. Sono stati considerati i valori più alti di almeno tre misurazioni. La massima ventilazione volontaria è stata stimata in maniera indiretta dal FEV₁.⁹ La capacità di diffusione polmonare al monossido di carbonio (DLCO) è stata misurata attraverso il metodo del singolo respiro (Masterlab). Gli strumenti venivano calibrati due volte al giorno. Tutti i valori ottenuti sono stati espressi come percentuale dei valori di riferimento.¹⁰ L'emogasanalisi veniva effettuata a tutti i pazienti in condizioni di riposo (ABL 330; Radiometer; Copenhagen, Danimarca).

Antropometria: Nei pazienti con BPCO, le misurazioni antropometriche sono state effettuate all'ammissione al programma di riabilitazione respiratoria e dopo 2, 4, 6 e 8 settimane di allenamento fisico. L'altezza è stata approssimata al più vicino 0,5 cm (WM 715; Lameris; Breukelen, Paesi Bassi) con i soggetti a piedi nudi. Il peso è stato misurato con una bilancia a scala (SECA; Amburgo, Germania) senza scarpe e con indumenti leggeri e approssimato al più vicino 0,1 kg. Il body mass index (BMI) è stato calcolato come rapporto fra peso e altezza in metri al quadrato. La FFM è stata misurata attraverso l'analisi impedenziometrica bioelettrica alla frequenza di 50 Hz (Xitron 4000b; Xitron Technologies; San Diego, CA). La resistenza è stata misurata in posizione supina al lato destro del paziente così come descritto da Lukaski e coll.¹¹ Per calcolare la FFM nei pazienti con BPCO è stata utilizzata un'equazione di regressione specifica per questi pazienti, descritta da Schols e coll.¹² Il FFM index è stato calcolato come rapporto fra FFM e altezza in metri al quadrato.

Capacità d'esercizio: In condizioni basali e dopo 8 settimane, tutti i pazienti hanno effettuato un test da sforzo incrementale su un cicloergometro a freno elettrico (Corival 400; Lode; Groningen, Paesi Bassi) sotto la supervisione di uno pneumologo. Prima dell'inizio del test, col paziente seduto sul cicloergometro, sono state analizzate le caratteristiche ventilatorie a riposo per 2

minuti. Durante l'intero test da sforzo, il gas espirato è stato studiato utilizzando un'analisi respiro per respiro attraverso una maschera (Oxycon β ; Jaeger). Venivano monitorate frequenza cardiaca, PA e saturazione d'ossigeno percutanea. Dopo 1 min di pedalate senza carico, ai pazienti è stato aumentato il carico di 10 W al minuto. Nei soggetti di controllo, il carico era aumentato di 15-25 W al minuto, cosicché la durata del test era uguale nei pazienti e nei soggetti di controllo. Nessuno dei soggetti conosceva il carico di lavoro, e tutti sono stati incoraggiati ad eseguire 60 pedalate al minuto finché esauriti.

Forza muscolare scheletrica: È stata misurata la forza isocinetica del quadricipite della gamba dominante attraverso un dinamometro Biodex (Biodex Medical Corporation; Shirley, NY) prima e dopo il programma di allenamento. Il protocollo del test consisteva in 15 contrazioni sequenziali volontarie massimali alla velocità angolare di 90°/s. La forza del quadricipite è stata definita come il più alto picco di torsione in una serie di 15. Durante il test, i soggetti erano seduti eretti sulla sedia del dinamometro con un supporto posteriore. A livello del torace, della pelvi e della coscia, i soggetti erano legati con delle cinghie. Durante il test l'articolazione dell'anca si trovava ad un angolo compreso tra 90° e 100° di flessione. Il braccio della leva era attaccato alla parte distale della tibia e il suo asse di rotazione era visivamente allineato con l'asse anatomico di flessione dell'articolazione del ginocchio. I soggetti erano stati istruiti a mantenere durante il test le loro mani sulle loro cosce. Per evitare l'effetto d'apprendimento, tutti i soggetti hanno fatto pratica col dinamometro sotto la supervisione di un fisioterapista il giorno prima del test effettivo.

Analisi statistiche

I risultati sono espressi come media \pm DS, tranne ove altrimenti indicato. Le analisi statistiche sulle differenze di base tra i pazienti e i soggetti di controllo sono state effettuate utilizzando un test *t* Student per dati non appaiati. Le variazioni all'interno del gruppo BPCO tra le condizioni basali e l'ottava settimana sono stati verificati con il test *t* Student per dati appaiati per le variabili dipendenti. Per verificare la relazione lineare tra le variabili di (variazioni di) composizione corporea e (le variazioni di), la capacità d'esercizio e la funzione muscolare nel gruppo dei pazienti è stata effettuata un'analisi della correlazione di Pearson. Per identificare i predittori indipendenti della performance fisica e della forza del quadricipite è stata utilizzata un'analisi di regressione multipla stepwise. Sono stati considerati statisticamente significativi tutti i valori di $p < 0,05$.

RISULTATI

Le caratteristiche di base dei gruppi di studio sono presentate in Tabella 1. Cinquanta pazienti (37 uomini e 13 donne) hanno soddisfatto i criteri di inclusione e sono stati arruolati nello studio. L'età media dei pazienti con BPCO era di 64 anni. La media del BMI era di 25,0 e il FFM index medio era di 18,1 kg/m², il che indica che i pazienti avevano un peso corporeo e un FFM normale e non erano eleggibili per una supplementazione dietetica. Tuttavia, il BMI dei pazienti era significativamente ridotto rispetto ai 36 soggetti di controllo di età corrispondente, il che risultava da una differenza di 6,3 kg di FFM ($p < 0,01$), malgrado una massa grassa simile. In media, i pazienti presentavano un'ostruzione al flusso aereo da moderata a grave con iperinflazione e ridotta DLCO. I valori del gruppo di PaO₂ e PaCO₂ erano ai limiti della norma. Sei pazienti erano sottoposti ad ossigenoterapia a lungo termine. Al momento base, la capacità d'esercizio dei pazienti

e la forza del quadricipite erano significativamente inferiori rispetto ai soggetti di controllo. Queste differenze nella capacità funzionale d'esercizio sussistevano anche dopo la correzione per la FFM.

Nell'analisi di correlazione bivariata nel gruppo BPCO, età, FFM, FEV₁, DLCO e PaO₂ correlavano tutti significativamente con il massimo consumo di ossigeno ($\dot{V}O_{2max}$) e il Wmax (dati non mostrati). Questi parametri sono stati inseriti in un modello di regressione stepwise con $\dot{V}O_{2max}$ come variabile dipendente (Tabella 2). La FFM da sola era responsabile del 38% della variazione del $\dot{V}O_{2max}$, e in associazione con età e DLCO spiegava il 56% della variazione della $\dot{V}O_{2max}$. Sono stati esclusi FEV₁ e PaO₂. Quando è stato considerato Wmax come variabile dipendente, FFM, età, FEV₁ e DLCO contribuivano in associazione a spiegare il 49% della varianza. Inoltre, FFM ed età dei pazienti, ma nessuna delle variabili di funzionalità respiratoria, correlavano in maniera indipendente alla forza isocinetica del quadricipite con un r² totale corretto di 0,50. La FFM e l'età non erano mutuamente correlate ($r = -0,024$, $p = 0,868$). Ancora, la forza isocinetica del quadricipite correlava con $\dot{V}O_{2max}$ e Wmax ($r = 0,54$ e $r = 0,40$, rispettivamente; $p < 0,01$) al momento base.

Le variazioni della composizione corporea dopo 8 settimane di allenamento allo sforzo sono mostrate in Figura 1. Dopo l'allenamento, il peso corporeo è significativamente aumentato da $72,4 \pm 9,8$ a $73,0 \pm 9,4$ kg ($p < 0,05$), come risultato di un incremento della FFM da $52,4 \pm 7,3$ a $53,4 \pm 7,7$ kg ($p < 0,05$). Vi è stata una lieve riduzione della massa grassa di 0,4 kg (non significativo [NS]). Il 46% dell'aumento di peso corporeo e il 58% dell'incremento di FFM sono stati ottenuti durante le ultime 2 settimane di terapia. La performance fisica è significativamente migliorata durante il periodo di allenamento, come indicato da un incremento del 35% del picco di lavoro massimale ($p < 0,001$) e dal 17% di aumento del $\dot{V}O_{2max}$ ($p < 0,001$; Figura 2, *in alto a sinistra*, A, e *in alto a destra*, B). L'incremento relativo del Wmax era maggiore del miglioramento del $\dot{V}O_{2max}$

($p < 0,01$). I pazienti con BPCO hanno mostrato un miglioramento del 30% della forza del quadricipite ($p < 0,05$), come mostrato in Figura 2 (*in basso*, C).

Le variazioni della FFM correlavano significativamente con le variazioni del $\dot{V}O_{2max}$, ma non con le variazioni del Wmax o della forza del quadricipite (Figura 3). Le variazioni del $\dot{V}O_{2max}$ e del Wmax erano mutuamente correlate ($r = 0,644$, $p < 0,001$). Le variazioni del $\dot{V}O_{2max}$, Wmax o forza del quadricipite non erano correlate con l'età dei pazienti con BPCO, cioè, i pazienti più anziani hanno mostrato una risposta anabolica simile a quella dei pazienti più giovani (dati non presentati).

DISCUSSIONE

I risultati del presente studio indicano che un allenamento fisico intensivo *per se* è capace di indurre una risposta anabolica in pazienti normopeso con BPCO. Dopo 8 settimane di allenamento fisico generale, il peso corporeo è aumentato per l'aumento della FFM, mentre il grasso corporeo tendeva a ridursi. Sebbene la performance fisica e la forza muscolare fossero in condizioni basali fortemente correlate con la massa muscolare scheletrica, le variazioni della capacità funzionale dopo il periodo di allenamento erano solo parzialmente correlabili alle variazioni della composizione corporea. Infine, abbiamo dimostrato che l'età è un predittore della capacità funzionale basale in pazienti con BPCO, indipendente dalla FFM e dalla funzionalità polmonare, ma non della risposta alla riabilitazione.

Esercizio fisico come stimolo anabolico

Sono ben documentati i miglioramenti della performance fisica, della funzione del muscolo periferico e della qualità della vita dopo l'allenamento fisico di pazienti con BPCO.^{13,14} Tuttavia, l'influenza dell'allenamento fisico *per se* sulla composizione corporea è stata raramente approfondita nella BPCO. Nel presente studio, il peso corporeo e la FFM sono aumentati in pazienti normopeso dopo un programma di allenamento fisico bilanciato sia di resistenza che di forza. Ciò suggerisce che l'allenamento fisico può agire come uno stimolo anabolico in questi pazienti. Questi risultati sono in accordo con uno studio di Bernard e coll.,¹³ che hanno riportato bilateralmente una migliore sezione trasversale muscolare a livello di metà della coscia, una misura della massa muscolare scheletrica, valutata con la TC dopo 12 settimane di esercizio aerobico associato con l'allenamento allo sforzo in pazienti normopeso con BPCO. Tuttavia, il BMI non è cambiato nel loro gruppo. Le variazioni di composizione corporea riportate in questo studio sono simili a quelle riportate dopo condizionamento fisico in soggetti anziani sani. Malgrado la migliore funzione muscolare, Frontera e coll.¹⁵ hanno descritto un incremento di 0,5 kg e di 1,0 kg del peso corporeo e della

Tabella 2—Risultati dell'analisi di regressione stepwise per capacità d'esercizio basale e forza del quadricipite nei pazienti con BPCO*

Variabili	$\dot{V}O_{2max}$, mL/min	Wmax, W	Forza del quadricipite, Newtonmetri
Età, anni	-0,37†	-0,43‡	-0,33‡
FFM, kg	0,55‡	0,22§	0,63†
FEV ₁ , L	NS	0,37†	NS
DLCO, % del predetto	0,33†	0,25§	NS
PaO ₂	NS	NS	NS

*Sono mostrati i valori r parziali.

† $p < 0,01$.

‡ $p < 0,001$.

§ $p < 0,05$.

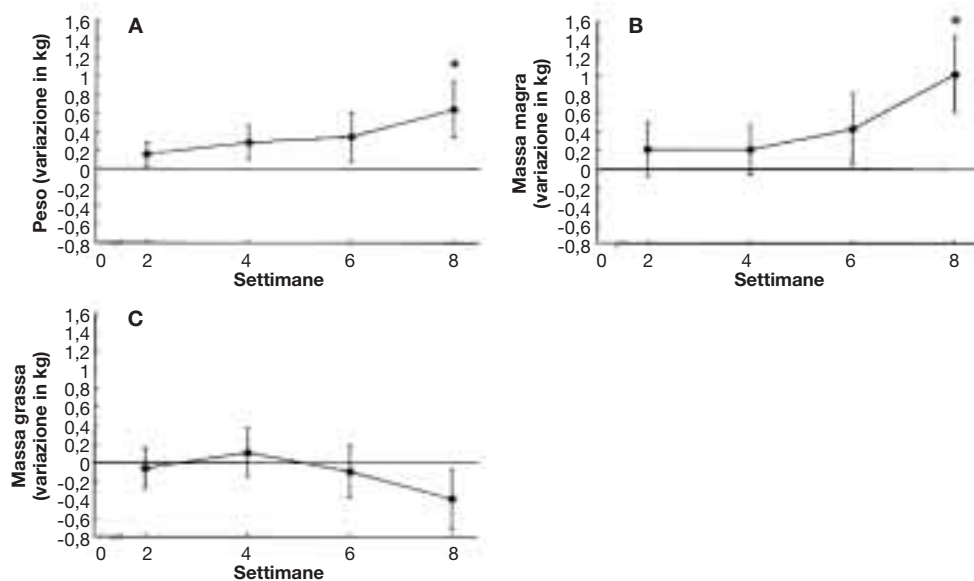


FIGURA 1. Variazioni delle misure antropometriche nei pazienti non sottopeso con BPCO nel corso di 8 settimane di allenamento fisico generale inserito in un programma di riabilitazione respiratoria in regime di ricovero (media \pm ESM). *In alto a sinistra, A:* Variazioni di peso corporeo. Il peso dopo 8 settimane di terapia era significativamente aumentato, rispetto alle condizioni basali. *In alto a destra, B:* Variazioni della FFM. Un consistente e significativo aumento della FFM è stato osservato durante l'allenamento fisico. *In basso, C:* Variazione di massa grassa. La massa grassa tendeva a diminuire durante il programma di allenamento. Le differenze significative intra-gruppo erano riconoscibili a 8 settimane. * $p < 0,05$ vs condizioni basali.

FFM, rispettivamente, dopo 12 settimane di allenamento allo sforzo in soggetti sani più anziani di sesso maschile non allenati. In generale, la capacità dell'esercizio di indurre variazioni di peso corporeo, FFM e massa grassa è influenzata da vari fattori, com-

preso il tipo, l'intensità, la frequenza e la durata dell'esercizio.¹⁶ Tradizionalmente, l'allenamento generale di resistenza ha sempre svolto un ruolo centrale nella riabilitazione respiratoria. Al fine di annullare la fiacchezza muscolare e aumentare la massa

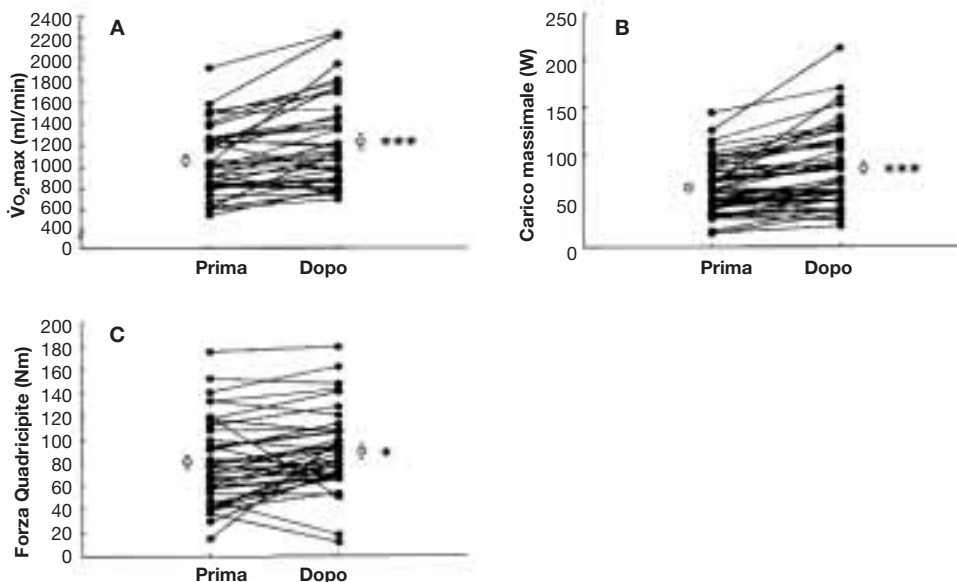


FIGURA 2. Risposte individuali e medie della capacità funzionale d'esercizio e della forza muscolare durante le 8 settimane di allenamento fisico generale. *In alto a sinistra, A:* Variazioni del $\dot{V}O_2\text{max}$. *In alto destra, B:* Risposta di W_{max} . *In basso, C:* Variazioni nella forza isocinetica del quadricipite. Tutte le variabili sono migliorate in maniera significativa. I cerchi chiusi e le linee sono valori individuali in condizioni basali e dopo 8 settimane. I cerchi aperti rappresentano i valori medi e l'ESM. * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ vs le condizioni basali.

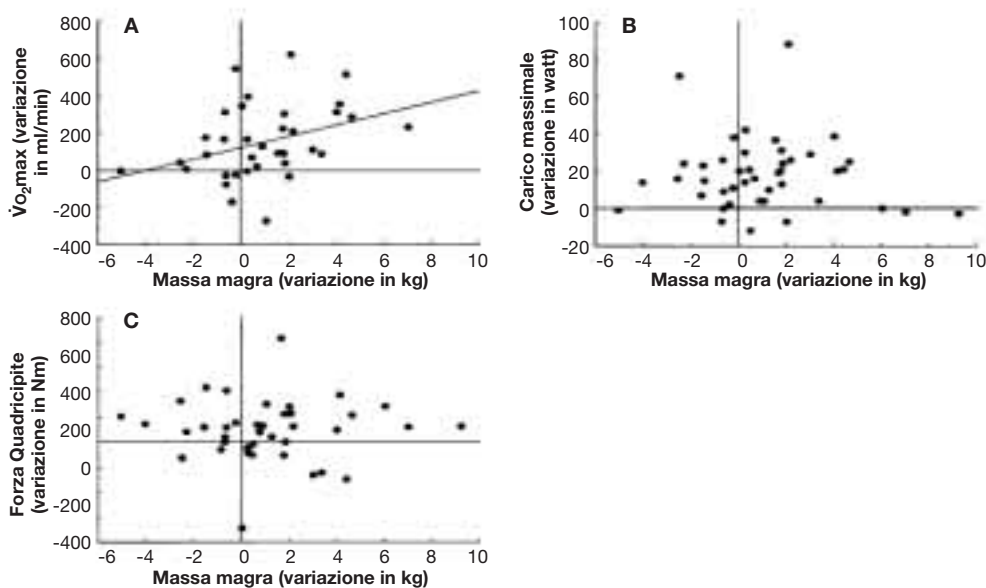


FIGURA 3. Correlazioni bivariate tra le variazioni della FFM e le variazioni della capacità funzionale d'esercizio e la funzione muscolare. *In alto a sinistra, A:* La variazione del $\dot{V}O_2\max$ è correlata alla variazione della FFM ($r = 0,361$, $p < 0,05$, $n = 36$). *In alto a destra, B:* Le variazioni del W_{\max} non sono correlate alla FFM ($r = -0,080$, NS, $n = 43$). *In basso, C:* La variazione della forza del quadricipite non è correlata con la variazione della FFM ($r = -0,009$, NS, $n = 39$).

muscolare, tuttavia, l'allenamento di resistenza potrebbe essere più efficace e vari regimi di allenamento associati sono attualmente inseriti nella riabilitazione respiratoria di pazienti con BPCO. I risultati di questo studio confermano che l'associazione di allenamento generale di resistenza e forza comporta una migliore funzione fisiologica, ma può anche aumentare la FFM.

Implicazioni cliniche dell'atrofia muscolare in pazienti normopeso con BPCO

I risultati di questo studio in pazienti normopeso sono differenti da quelli ottenuti in pazienti sottopeso con BPCO. Schols e coll.¹⁷ hanno studiato gli effetti di una terapia nutrizionale vs placebo inserita nello stesso programma di riabilitazione respiratoria sia in pazienti sottopeso che in pazienti non-sottopeso con BPCO. I pazienti sottopeso che non hanno ricevuto un supporto nutrizionale non hanno mostrato alcuna variazione significativa di peso corporeo, FFM o funzione muscolare dopo 8 settimane di allenamento fisico generale. In questo gruppo, la FFM tendeva anche a ridursi di 0,6 kg. Uno studio successivo di Creutzberg e coll.¹⁸ ha mostrato che un'integrazione nutrizionale inserita in un programma di riabilitazione respiratoria comportava una migliore composizione corporea, performance fisica, funzione muscolare e qualità della vita in pazienti BPCO sottopeso o con perdita di peso. La discrepanza nella risposta all'allenamento fisico fra i pazienti sottopeso e quelli non sottopeso potrebbe essere correlata all'aumentato catabolismo proteico nei pazienti sottopeso con BPCO.¹⁹ Al fine di

indurre una risposta anabolica nei pazienti sottopeso, è probabilmente indicato un supporto nutrizionale esteso, che comprenda supplementi calorici e farmaci anabolizzanti, sebbene questo studio dimostri che in pazienti normopeso sia sufficiente una terapia fisiologica meno invasiva.

Sebbene in questo studio i pazienti con BPCO avessero un peso corporeo normale e non fossero eleggibili per un supporto nutrizionale, il loro BMI era significativamente inferiore rispetto ai controlli di età corrispondente. Questa differenza di peso corporeo dipendeva da una FFM significativamente più bassa nel gruppo dei pazienti, malgrado una massa grassa simile. I loro rilievi di base ancora una volta indicano che la perdita di FFM può verificarsi in pazienti normopeso, e la valutazione nutrizionale dei pazienti con BPCO dovrebbe comprendere la misurazione sia del peso corporeo che della FFM.

Relazione tra miglioramento funzionale e variazioni di composizione corporea

Nel presente studio, le variazioni della capacità funzionale erano solo in parte correlate con le variazioni della FFM, sebbene la FFM di base fosse un forte predittore della performance al cicloergometro e della forza del quadricipite. Inoltre, l'aumento della FFM (2%, $p < 0,05$) era insufficiente a giustificare l'aumento di $\dot{V}O_2\max$, W_{\max} e forza. Nonostante la mancanza di correlazione, la maggior parte dei pazienti hanno mostrato un miglioramento della capacità funzionale, della FFM o di entrambe (Figura 3). Esistono diverse possibili ipotesi per spiegare l'assenza di una relazione diretta tra il miglioramen-

to della massa muscolare e quello della capacità funzionale. In questo studio, è stata utilizzata la FFM globale corporea come misura indiretta della massa muscolare. L'aumento locale della dimensione del muscolo quadricipite come risultato dell'allenamento fisico non è stato determinato e potrebbe essere stato sottostimato dall'analisi bioimpedenziometrica. In precedenza è stato riportato che le dimensioni e la forza del muscolo quadricipite sono direttamente correlate alla capacità di pedalare e alla distanza percorsa.^{20,21} Nello studio precedentemente citato di Bernard e coll.,¹³ la massa muscolare del quadricipite è stata valutata prima e dopo l'allenamento fisico. Tuttavia non è stata fatta menzione alle correlazioni fra le variazioni della sezione trasversale del muscolo quadricipite e i miglioramenti funzionali. La bassa sensibilità della bioimpedenziometria nel rilevare variazioni locali e ridistribuzioni della massa muscolare probabilmente spiega solo in minima parte l'assenza di una relazione tra le variazioni della struttura muscolare e quelle della capacità funzionale. In accordo con questi risultati, diversi studi in soggetti sani hanno mostrato che i miglioramenti della forza muscolare dopo un allenamento di resistenza non sono correlati con l'ipertrofia locale del muscolo,^{15,22} e che gli incrementi di forza sono proporzionalmente maggiori dell'incremento di massa muscolare.

Oltre all'incremento di FFM, l'allenamento fisico induce alterazioni intrinseche nel muscolo scheletrico, come incrementi di mitocondri o enzimi ossidativi, che contribuiscono alla migliore funzione fisiologica e possono spiegare la mancanza di correlazione tra l'aumento di FFM e quello della capacità funzionale. Inoltre, come risultato dell'allenamento fisico, i pazienti con BPCO potrebbero aver sviluppato la capacità di aumentare il reclutamento delle unità motorie durante l'esercizio, e di conseguenza la performance potrebbe essere aumentata in maggior misura rispetto alla massa muscolare.²² Altri studiosi hanno suggerito anche un contributo di fattori neurologici ai miglioramenti funzionali conseguenti all'allenamento fisico nell'anziano.¹⁵ Infine, la riduzione della dispnea da sforzo e l'ansia di affrontare l'esercizio e l'aumento della motivazione dopo riabilitazione respiratoria possono anche aver contribuito alla sproporzione fra l'aumento di capacità funzionale e la FFM. Sarebbero necessari altri studi per studiare ulteriormente i possibili meccanismi per cui la capacità funzionale potrebbe essere aumentata di più della massa muscolare. Uno studio prospettico, consistente in un'associazione fra rilevazioni locali della massa muscolare, biopsie muscolari, e misurazioni della forza non dipendenti dalla volontà prima e dopo un programma di allenamento fisico, sarebbe capace di discriminare tra i fattori sopra menzionati.

Le variazioni della FFM sono positivamente correlate alle variazioni di $\dot{V}O_2\max$, ma non alle variazioni del $W\max$, sebbene i miglioramenti dei parametri funzionali siano strettamente correlati. La

ragione di questa discrepanza non è immediatamente evidente. Il fatto che la massa muscolare sia un tessuto metabolicamente attivo e che lo sforzo dell'esercizio influenzi maggiormente il carico di lavoro massimale rispetto al consumo di ossigeno probabilmente fornisce un contributo a questa osservazione.

Determinanti della capacità funzionale

La FFM correla fortemente con la capacità d'esercizio e la forza muscolare, il che è in accordo con studi precedenti.^{1,3,4} In armonia con le conclusioni di Hamilton e coll.,²⁰ la forza dei quadricipiti correlava con la capacità di sforzo massimale. Con l'avanzare dell'età è stata dimostrata la perdita di massa muscolare e la redistribuzione della massa grassa indicate come *sarcopenia*. Inoltre, il normale processo di invecchiamento si accompagna con il declino della capacità funzionale.²³ Frontera e coll.²⁴ hanno osservato una ridotta forza muscolare in soggetti di sesso maschile e femminile dai 65 ai 78 anni rispetto a soggetti più giovani. Quando si è corretto per la FFM, stimata con la pesata idrostatica, le differenze dipendenti dall'età del soggetto sono scomparse, il che indica che la perdita di massa muscolare è il più importante determinante delle differenze di forza del muscolo scheletrico dovute all'età. La ridotta massa e forza muscolare contribuisce anche alla riduzione della capacità massima di esercizio aerobico che si verifica con l'invecchiamento.²⁵ Nel presente studio rappresentativo di pazienti con BPCO dai 43 ai 78 anni, l'età avanzata era correlata negativamente con la funzione muscolare e la capacità d'esercizio. Inoltre, l'analisi di regressione stepwise ha mostrato che la relazione tra età e capacità funzionale era indipendente dall'influenza della FFM. Inoltre, nessuna correlazione reciproca è stata osservata tra FFM ed età. Questi risultati suggeriscono che i fattori dipendenti dall'età, diversi dalla perdita di FFM, contribuiscono alla disabilità in pazienti con BPCO avanzata, e che il corso del processo di invecchiamento può essere differente nella BPCO rispetto ai soggetti sani. I fattori potenziali che contribuiscono alle alterazioni funzionali dovute all'età nella BPCO comprendono le variazioni della morfologia muscolare e del metabolismo energetico e la ridotta attività dei motoneuroni. Larsson e coll.²⁶ hanno osservato un'atrofia selettiva delle fibre muscolari di tipo II e una ridotta proporzione di fibre di tipo II nei campioni biopsici del muscolo vasto laterale con l'aumentare dell'età in 51 soggetti sani di sesso maschile di età diverse. Nello stesso studio, si è trovato che età, FFM e area delle fibre di tipo II erano predittori indipendenti del declino della forza dovuto all'età. In accordo con questi risultati, è stata recentemente riportata in pazienti con BPCO un'atrofia preferenziale delle fibre muscolari di tipo II in campioni biopsici di vasto laterale.²⁷ Perciò, l'atrofia delle fibre muscolari di tipo II può parzialmente spiegare la debolezza musco-

lare dovuta all'aumentare dell'età, indipendentemente dalla perdita di massa magra corporea nella BPCO. Nella BPCO è stata segnalata una ridotta capacità ossidativa del muscolo vasto laterale,²⁸ correlata con la capacità massima d'esercizio. Tuttavia, non sono state descritte importanti alterazioni nelle attività degli enzimi ossidativi e glicolitici dei muscoli scheletrici in relazione all'età in soggetti sani.²⁹ Perciò, è improbabile che le variazioni del metabolismo energetico muscolare nella BPCO siano il risultato di un invecchiamento accelerato. Studi³⁰ hanno dimostrato che durante l'invecchiamento sono interessati sia il numero che la grandezza dei motoneuroni attivi, ma rimangono sconosciute la prevalenza e il ruolo di queste e di altre variazioni neuropatiche nelle modificazioni muscolari dovute all'età in pazienti con BPCO. Sebbene l'avanzare dell'età sia correlata indipendentemente con la ridotta capacità funzionale nella BPCO, rimane incerto l'esatto meccanismo che sta alla base di questa osservazione. Gli effetti di un programma di allenamento fisico su peso, FFM e performance fisica non sono correlati all'età dei partecipanti, il che indica che la capacità di adattarsi ad uno stimolo anabolico è conservata nei pazienti più anziani con BPCO.

In conclusione, i pazienti normopeso con BPCO classificati negli stadi III-IV secondo la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease mostrano una risposta anabolica all'allenamento fisico, il che insieme ad altri adattamenti indotti dall'allenamento contribuisce al miglioramento funzionale. L'influenza delle variazioni della FFM sulla prognosi dei pazienti normopeso dev'essere ancora studiata.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Schols AM, 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
- 2 Schwebel C, Pin I, Barnoud D, et al. Prevalence and consequences of nutritional depletion in lung transplant candidates. *Eur Respir J* 2000; 16:1050-1055
- 3 Engelen MP, Schols AM, 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 Baarends EM, Schols AM, 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
- 5 Schols AM, Slangen J, Volovics L, et al. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1791-1797
- 6 Marquis K, Debigare R, Lacasse Y, et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:809-813
- 7 Prescott E, Almdal T, Mikkelsen KL, et al. Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2002; 20:539-544
- 8 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
- 9 Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, et al. Principles of exercise testing and interpretation. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lea and Febiger, 1994
- 10 Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. Lung volumes and forced ventilatory flows: Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal; Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993; 16:5-40
- 11 Lukaski HC, Johnson PE, Bolonchuk WW, et al. Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. *Am J Clin Nutr* 1985; 41:810-817
- 12 Schols AM, Wouters EF, Soeters PB, et al. Body composition by bioelectrical-impedance analysis compared with deuterium dilution and skinfold anthropometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 1991; 53:421-424
- 13 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
- 14 Lacasse Y, Guyatt GH, Goldstein RS. The components of a respiratory rehabilitation program: a systematic overview. *Chest* 1997; 111:1077-1088
- 15 Frontera WR, Meredith CN, O'Reilly KP, et al. Strength conditioning in older men: skeletal muscle hypertrophy and improved function. *J Appl Physiol* 1988; 64:1038-1044
- 16 Ballor DL, Keeseey RE. A meta-analysis of the factors affecting exercise-induced changes in body mass, fat mass and fat-free mass in males and females. *Int J Obes* 1991; 15:717-726
- 17 Schols AM, 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
- 18 Creutzberg EC, Wouters EF, Mostert R, et al. Efficacy of nutritional supplementation therapy in depleted patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nutrition* 2003; 19:120-127
- 19 Engelen MP, Wouters EF, Deutz NE, et al. Factors contributing to alterations in skeletal muscle and plasma amino acid profile in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:1480-1487
- 20 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
- 21 Frontera WR, Meredith CN, O'Reilly KP, et al. Strength training and determinants of $\dot{V}O_2\max$ in older men. *J Appl Physiol* 1990; 68:329-333
- 22 Young A, Stokes M, Round JM, et al. The effect of high-resistance training on the strength and cross-sectional area of the human quadriceps. *Eur J Clin Invest* 1983; 13:411-417
- 23 Evans W. Functional and metabolic consequences of sarcopenia. *J Nutr* 1997; 127:998S-1003S
- 24 Frontera WR, Hughes VA, Lutz KJ, et al. A cross-sectional study of muscle strength and mass in 45- to 78-yr-old men and women. *J Appl Physiol* 1991; 71:644-650
- 25 Fleg JL, Lakatta EG. Role of muscle loss in the age-associated reduction in $\dot{V}O_2\max$. *J Appl Physiol* 1988; 65:1147-1151
- 26 Larsson L, Grimby G, Karlsson J. Muscle strength and speed of movement in relation to age and muscle morphology. *J Appl Physiol* 1979; 46:451-456
- 27 Gosker HR, Engelen MP, van Mameren H, et al. Muscle fiber type IIX atrophy is involved in the loss of fat-free mass in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2002; 76:113-119
- 28 Maltais F, Simard AA, Simard C, et al. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:288-293
- 29 Franssen FM, Wouters EF, Schols AM. The contribution of starvation, deconditioning and ageing to the observed alterations in peripheral skeletal muscle in chronic organ diseases. *Clin Nutr* 2002; 21:1-14
- 30 Rogers MA, Evans WJ. Changes in skeletal muscle with aging: effects of exercise training. *Exerc Sport Sci Rev* 1993; 21:65-102