

Basso grado di infiammazione sistemica e risposta all'allenamento all'esercizio in pazienti con BPCO severa*

Martijn A. Spruit, PhD, PT; Rik Gosselink, PhD, PT; Thierry Troosters, PhD, PT;
Ahmad Kasran, PhD, MD; Monique Van Vliet, MD;
Marc Decramer, PhD, MD

Obiettivo dello studio: Il basso grado di infiammazione sistemica può causare un stato catabolico cronico che può colpire la resistenza alla fatica in pazienti con BPCO come precedentemente è stato visto in anziani sani. Perciò, lo scopo dello studio presente è stato quello di studiare la relazione tra i livelli circolanti basali dei marcatori infiammatori e la risposta all'allenamento all'esercizio in pazienti clinicamente stabili con BPCO.

Disegno: Studio prospettico.

Ambientazione: Ospedale Universitario Gasthuisberg, Leuven, Belgio.

Pazienti: Settantotto pazienti ambulatoriali affetti da BPCO clinicamente stabile.

Intervento: Un programma di allenamento all'esercizio per pazienti ambulatoriali della durata di 12 settimane consistente in esercizi di potenza e di resistenza.

Misurazioni e risultati: Sono stati determinati i livelli circolanti di marcatori infiammatori a livello basale. Inoltre, sono state determinate la funzionalità polmonare, la forza dei quadricipiti (QF), la massima capacità all'esercizio e la qualità di vita, a livello basale e dopo l'intervento. Sessantacinque dei 78 pazienti esterni hanno completato il protocollo di studio. La forza dei quadricipiti, la massima capacità all'esercizio e la qualità di vita sono migliorate significativamente rispetto ai valori basali. I cambiamenti assoluti nella qualità di vita hanno mostrato una debole correlazione con i livelli circolanti basali di interleuchina 8 (CXCL8) nell'intero gruppo ($n = 65$; $r = -0,26$; $p = 0,04$). In aggiunta, il tumor necrosis factor receptor p55 solubile era fortemente e direttamente correlato solamente ai cambiamenti assoluti nel QF nelle donne ($n = 18$; $r = 0,81$; $p = 0,0001$), mentre l'interleuchina 8 (CXCL8) ha mostrato una correlazione inversa al cambiamento assoluto nello score totale del Chronic Respiratory Disease Questionnaire ($r = -0,65$; $p = 0,004$).

Conclusione: I marcatori basali del basso grado di infiammazione sistemica non hanno spiegato chiaramente le variazioni in cambiamenti assoluti del QF, della distanza percorsa in 6 min, del massimo carico di lavoro o della qualità di vita che seguono al programma di allenamento all'esercizio di 12 settimane. Perciò non sembrano determinanti nella caratterizzazione di pazienti con BPCO severa che rispondono o meno all'allenamento all'esercizio.

(CHEST Edizione Italiana 2005; 4:31-38)

Parole chiave: BPCO; training all'esercizio; differenze di sesso; interleuchina-8; fisioterapia; forza dei muscoli scheletrici; recettore solubile del tumor necrosis factor; infiammazione sistemica; tumor necrosis factor-alfa

Abbreviazioni: CRP = proteina C reattiva; CRDQ = Questionario Malattie Respiratorie Croniche; CXCL8 = interleuchina 8; IQR = range dell'interquartile; Nm = metri-newton; QF = forza dei quadricipiti; 6MWD = test del cammino dei 6 minuti; sTNFR = recettore solubile del tumor necrosis factor; TNF = tumor necrosis factor

L'allenamento all'esercizio è la pietra angolare dei programmi di riabilitazione in pazienti con

BPCO.¹ Anche se specifiche modalità di esercizio possono essere applicate per far regredire la disfunzione muscolare, l'intolleranza all'esercizio e la ridotta qualità di vita,²⁻⁴ c'è un'eterogeneità sostan-

*Dalla Divisione Respiratoria e di Riabilitazione Respiratoria (Dott. Spruit, Troosters, Van Vliet, e Decramer), Ospedale Universitario Gasthuisberg, Leuven, Belgium; e dal Laboratorio di Immunologia Sperimentale (Dott. Kasran), Facoltà di Medicina, e Dipartimento di Scienze della Riabilitazione, Facoltà di Chinesiologia e Scienze della Riabilitazione (Dott. Gosselink), Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgium. Questo studio è stato supportato da Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek (FWO) Vlaanderen, Levenslijn grant 7.0007.00. Il Dott. Spruit è un fellow postdottorale presso il Katholieke Universiteit Leuven (PDM/04/230). Il Dott. Troosters è un fellow postdottorale presso il FWO Vlaanderen.

Manoscritto ricevuto il 29 marzo 2005; revisione accettata l'11 maggio 2005.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Martijn A. Spruit, PhD, PT, Respiratory Rehabilitation, University Hospital Gasthuisberg, Herestraat 49, B-3000, Leuven, Belgium; e-mail: maspruit@yahoo.com

(CHEST 2005; 128:3183-3190)

ziale nella risposta all'allenamento all'esercizio fra i pazienti con BPCO clinicamente stabile.⁵

Fino ad oggi, rimane poco chiaro se e in che misura i marcatori di basso-grado di infiammazione⁶ sistemica possano colpire la resistenza all'esercizio in pazienti clinicamente stabili con BPCO severa. Nondimeno, si può ipotizzare che la presenza di un stato catabolico cronico possa limitare gli effetti di interventi ergogenici. Per esempio, i pazienti con BPCO che sono aumentati di peso durante un programma nutrizionale, hanno dimostrato avere livelli alti di tumor necrosis factor receptor, (sTNFR)-p55,⁷ che si è dimostrato essere un marcatore sostituto del tumor necrosis factor (TNF). In aggiunta, livelli circolanti basali di sTNFR-p55 hanno avuto risultati opposti nell'abbassamento della forza muscolare degli arti inferiori in seguito ad un programma di allenamento allo sforzo di 12 settimane ed hanno avuto una tendenza inversa rispetto alla crescita assoluta nella forza muscolare in pazienti novantenni residenti in case di riposo.⁸ Attualmente, l'aumento di infiammazione sistemica può ridurre anche l'espressione di insulin-like growth factor-I,⁹ che stimola normalmente i processi anabolici delle miofibrille.¹⁰

Precedentemente, nessuna variabile fisiologica era stata riferita a cambiamenti nella qualità di vita a seguito dell'allenamento all'esercizio in pazienti con BPCO.⁵ Tuttavia, i cambiamenti nella qualità di vita possono anche essere riferiti al basso grado di infiammazione sistemica basale. Infatti, la qualità della vita è stata riferita alla frequenza di esacerbazioni acute di BPCO¹¹ che è risaputo indurre aumenti transitori dell'infiammazione sistemica.¹² Un studio prospettico è stato, dunque, progettato per determinare le relazioni fra i livelli circolanti basali di TNF- α , sTNFR-p55, sTNFR-p75, ed interleukin-8 (CXCL8) ed i cambiamenti assoluti nella forza del muscolo scheletrico, della capacità all'esercizio e della qualità della vita in pazienti con BPCO. *A priori*, si è ipotizzato che i pazienti coi livelli circolanti e più alti di marcatori infiammatori avrebbero avuto la risposta peggiore all'allenamento all'esercizio.

MATERIALI E METODI

Pazienti

Settantotto pazienti con BPCO che hanno frequentato la clinica respiratoria per pazienti esterni tra maggio 2002 ed ottobre 2003 per dispnea e basse performance da esercizio, erano tutti volontari (Tabella 1). I pazienti non avevano disordini di natura cardiovascolare, renale, o neurologica e non avevano presentato una riacutizzazione della BPCO nei 3 mesi precedenti il test basale. Il Comitato Etico della University Hospitals Leuven ha approvato questo studio prospettico. Tutti i pazienti hanno dato consenso informato scritto ed orale. I pazienti di questo studio non avevano partecipato precedentemente ad alcuno studio.^{12,13}

Tabella 1—Caratteristiche basali*

Variabili	Studio completato	Usciti dallo studio
Sesso		
Uomini	47	11
Donne	18	2
Età	65 (8)	65 (9)
Altezza (cm)	167 (8)	169 (8)
BMI (kg/m ²)	23,9 (5,1)	24,8 (4,7)
FEV ₁ , L		
L	1,21 (0,53)	1,12 (0,26)
% del predetto	45 (18)	40 (11)
FEV ₁ /FVC (%)	42 (12)	41 (11)
DLCO		
mmol/min/kPa	3,87 (1,64)	3,81 (1,25)
% del predetto	47 (18)	45 (15)
PaO ₂ , mm Hg	67 (9)	64 (13)
PaCO ₂ , mm Hg	41 (5)	43 (8)

*I valori sono dati come media (SD).

Analisi sul sangue

A livello basale il sangue venoso è stato prelevato da soggetti in posizione supina tra le 8:30 e le 9:00 prima del test funzionale. I campioni sono stati trattati ed analizzati per la PCR, il TNF- α , sTNFR-p55, sTNFR-p75, e l'CXCL8, come sopra descritto.^{12,14} In breve, metodo immunoturbimetrico, enzyme-linked immunoassays (EASIA KAC 1752, 1762, e 1772; Biosource Europa SA; Nivelles, il Belgio), e cytometric bead array (Infiammazione Umana Cytometric Perlina Ordine; Becton Dickinson Biosciences; San Diego, CA) sono stati rispettivamente usati per quantificare i livelli circolanti di CRP, TNF- α , sTNFR-p55, sTNFR-p75, e CXCL8.

Misurazioni funzionali

La funzione polmonare, la forza dei quadricipiti (QF), lo sforzo apicale e la distanza percorsa in 6 min sono stati rilevati prima e dopo avere completato un programma di allenamento di 12 settimane. Il FEV₁ e la FVC sono stati misurati secondo le Linee guida dell'European Respiratory Society per i tests di funzionalità polmonare. In aggiunta, la capacità di diffusione polmonare del monossido di carbonio è stata misurata col metodo del respiro singolo (6200; SensorMedics; Bilthoven, i Paesi Bassi). I risultati sono stati espressi come una percentuale dei valori normali e predetti di Quanjer e collaboratori.¹⁵

Il QF isometrico è stato valutato col soggetto in posizione seduto a 60° di flessione del ginocchio e a 90° di flessione delle anche (Norm di Cybex; Enraf-Nonius; Delft, i Paesi Bassi). Il test è stato ripetuto almeno tre volte ed il migliore tra i risultati del test riproducibile è stato usato per l'analisi. I risultati sono stati riferiti ai valori di riferimento di Decramer e colleagues.¹⁶

La capacità massima di esercizio è stata valutata con una prova massima di esercizio al cicloergometro. Dopo un periodo di 2 min di riposo e 3 min di pedalata senza carico, i pazienti sono partiti con 20 W ed hanno pedalato in bicicletta fino all'insorgenza di un qualunque sintomo, applicando un carico di lavoro incrementale pari a + 10 W/min. Durante la prova sono stati valutati consumo di Ossigeno (max 29C; Viasys Meda NV; Edegem, il Belgio), la frequenza cardiaca (Mac VS/ST; Elettroniche di Marquette Inc; Milwaukee, WI) e la saturazione di ossigeno transcutanea (modello 3900; Datex-Ohmeda; Hoevelaken, i Paesi Bassi). Alla fine della prova sono stati ottenuti i punti di Borg

per la dispnea e l'affaticamento. Il massimo carico di lavoro ed il consumo max di ossigeno sono stati normalizzati per altezza, età, e sesso.¹⁷

Il Walking test dei 6-min (6MWD) è stato rilevato in un corridoio di ospedale lungo 53 m. L'incoraggiamento è stato standardizzato ed il migliore dei due risultati del test è stato espresso come una percentuale del valore predetto.¹⁹

La qualità di vita è stata misurata col Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRDQ),²⁰ che contiene le seguenti quattro aree: dispnea (cinque domande); affaticamento (quattro domande); aree dei disturbi (quattro domande); e funzione emotiva (sette domande). Ogni domanda è stata graduata su una scala di 7 punti (da 1 a 7 punti). Di conseguenza i risultati possono variare da 20 (punteggio peggiore) a 140 (punteggio ottimale).

Programma di allenamento

I pazienti che hanno frequentato la clinica per tre volte la settimana (sessioni di 90-min) per 12 settimane si sono sottoposti ad un programma di allenamento.¹³ Brevemente il programma comprendeva esercizi ad alta intensità di endurance o intervallo che riguardavano l'intero corpo (ad es. cicloergometro, corsa su treadmill, movimenti delle braccia) ed esercizi di sforzo dinamico localizzato (ad es., esercizi fortificanti e dinamici dei muscoli quadricipiti, dei muscoli pettorali e dei tricipiti brachiali su una leg-press [A 1000B-Atech multigym; Fysiomed; Edegen, il Belgio]).

L'intensità iniziale per andare in bicicletta è stata fissata a 60% del carico max per 10 min. Aumenti in carico di lavoro sono stati basati sulla scala Borg tentando di realizzare un carico di lavoro del 75% del carico max per 25 min in 12 settimane. La velocità del tappeto è stata impostata al 60% della velocità media ottenuta dalla distanza percorsa in 6 min per 10 min nella prima settimana fino a 25 min nella dodicesima settimana. Il sollevamento pesi è partito da 4 min, fino ai 9 min raggiunti nella dodicesima settimana. L'allenamento alla resistenza è partito dal 70% del

massimo di una ripetizione iniziale nella prima settimana (3 x 8 ripetizioni). Ogni settimana il carico è stato aumentato entro 5% del massimo di una ripetizione.²¹ La scala di Borg modificata è stata utilizzata per determinare l'intensità di addestramento durante l'esercizio. È stato considerato come obiettivo un punteggio di Borg da 4 a 6 per la fatica e/o l'affaticamento.²²

Analisi statistica

I risultati basali e a seguito dell'allenamento all'esercizio sono stati considerati come la media \pm SD o la media. Un t test a due code o un test di Wilcoxon è stato usato per comparare i risultati basali per i pazienti che hanno abbandonato e per quelli che hanno completato il protocollo. Inoltre, un t test a due code è stato utilizzato per determinare i cambiamenti a seguito del programma di allenamento all'esercizio. Il livello di significatività è stato impostato pari a 0,05.²³ Le relazioni tra l'infiammazione sistemica basale e le conseguenze funzionali sono state studiate utilizzando il coefficiente di correlazioni di Spearman. Il presente studio ha avuto un grande numero di correlazioni. Gli autori perciò hanno scelto di fissare il livello di significatività a 0.01.²³

RISULTATI

A livello basale

Tabella 1. Le caratteristiche basali dei pazienti che hanno completato il programma di allenamento all'esercizio (n = 65) e di quelli che non lo hanno completato (nessun accertamento alla 12 settimana). I pazienti che hanno abbandonato a causa di varie ragioni (Figura 1 dei dati supplemento on-line) ave-

Tabella 2—Forza muscolare basale, Capacità di esercizio e punteggi dello CRDQ*

Variabili	Studio Completo	Fuori dallo studio	Valore di p
Test di forza muscolare scheletrica (% del predetto)	76 (23)	63 (16)	0,07
Valutazione funzionale dell'esercizio			
6MWD			
m	419 (121)	387 (133)	0,39
% del predetto	64 (17)	59 (19)	0,28
Dispnea	6 (2)	5 (3)	0,34
Affaticamento	5 (2)	4 (2)	0,52
Test da sforzo			
Picco di carico (% del predetto)	54 (22)	44 (19)	0,11
Picco di $\dot{V}O_2$ (% del predetto)	55 (24)	49 (26)	0,45
Picco HR (% HR max calcolata)	85 (11)	83 (15)	0,52
Picco VE (% della MVV)	95 (19)	96 (17)	0,75
Dispnea (punti)	7 (2)	5 (2)	0,001
Affaticamento (punti)	6 (3)	4 (2)	0,03
CRDQ			
Dispnea (punti)	16 (5)	14 (5)	0,25
Affaticamento (punti)	15 (5)	13 (5)	0,21
Emotività (punti)	29 (8)	26 (9)	0,29
Abilità (punti)	18 (6)	15 (6)	0,18
Totale punti	78 (19)	69 (15)	0,17

*I valori sono dati come media (SD). QF = forza dei quadricipiti; 6MWD = distanza percorsa in 6min; $\dot{V}O_2$ = consumo di ossigeno; HR = frequenza cardiaca; % HRmax = % di frequenza cardiaca massima calcolata (220 - età); VE = ventilazione; MVV = massima ventilazione volontaria.

vano caratteristiche basali simili a quelli che completarono il protocollo.

I pazienti che hanno completato il programma generalmente avevano ostruzione delle vie aeree di grado moderato-severo, un body mass index normale ed una tensione di ossigeno arteriosa moderatamente ridotta (Tabella 1). Inoltre, basalmente erano presenti una ridotta forza muscolare scheletrica, una scarsa qualità di vita ed un decremento funzionale della capacità di esercizio max (Tabella 2). Gli ultimi chiaramente erano limitati dal sistema di ventilazione in combinazione con un alto punteggio di Borg alto per dispnea e/o affaticamento. I pazienti che hanno abbandonato il programma di allenamento all'esercizio avevano basalmente la più bassa forza muscolare scheletrica (Tabella 2). Nessuna differenza significativa è stata trovata tra i livelli circolanti basali di marcatori infiammatori dei pazienti che abbandonarono rispetto a quelli che completarono il programma di allenamento all'esercizio (Tabella 3). Nondimeno, i pazienti donna che hanno completato il protocollo avevano livelli mediani circolanti di base significativamente più bassi di TNF- α , sTNFR-p55, e sTNFR-p75 rispetto ai pazienti maschi che hanno completato il protocollo (Tavola 3).

Allenamento all'esercizio

I pazienti hanno partecipato in media a 29 ± 6 sessioni di esercizio. In media, l'intensità di addestramento per esercizio fortificante i quadricipiti, la corsa sul treadmill ed il cicloergometro potrebbe essere aumentata col tempo (Figura 2, 3, e 4 dei dati supplemento on-line). Quindici dei 65 pazienti che hanno completato il programma all'allenamento all'esercizio, sono stati ricoverati in ospedale a causa di una riacutizzazione durante la dodicesima settimana del programma di allenamento all'esercizio.

Cambiamenti dopo l'allenamento

In contrasto col consumo di ossigeno max ($2 \pm 27\%$ of the initial value; $p = 0,66$), miglioramenti significativi sono stati rilevati nel QF (10 ± 25 New-

ton-meters [Nm]; $16 \pm 38\%$ del valore iniziale; $p = 0,002$), nel 6MWD (48 ± 74 m; $14 \pm 25\%$ del valore iniziale; $p = 0,0001$), nel carico di lavoro max (8 ± 16 W; $12 \pm 28\%$ of the initial value; $p = 0,0001$), e nel CRDQ (14 ± 14 punti; $p = 0,0001$) a seguito del programma combinato di 12 settimane di esercizi aerobici e di forza. Simili cambiamenti sono stati trovati dopo una stratificazione per sesso (Tavola 1 dei dati supplemento on-line).

Correlazioni col carico di allenamento

Il cambiamento nel tempo del carico di allenamento per l'esercizio di forza dei quadricipiti era scarsamente correlato al cambiamento assoluto nel QF ($r = 0,26$; $p = 0,058$); il cambiamento nel tempo relativo alla velocità del tappeto era stato correlato al cambiamento assoluto nella distanza percorsa nei 6 min ($r = 0,40$; $p = 0,003$); il cambiamento nel tempo nel carico del cicloergometro era stato correlato al cambiamento assoluto nel carico max del cicloergometro ($r = 0,49$; $p = 0,0006$).

La variazione assoluta nel punteggio totale del CRDQ è stata correlata alla variazione nel tempo nel carico del cicloergometro ($r = 0,37$; $p = 0,012$) e alla velocità sul tappeto ($r = 0,36$; $p = 0,008$). Il numero delle ospedalizzazioni durante il programma di allenamento era stato correlato alle variazioni assolute nel QF ($r = -0,28$; $p = 0,025$), alla distanza percorsa nei 6 min ($r = -0,26$; $p = 0,037$), al carico max del cicloergometro ($r = -0,41$; $p = 0,0006$) e al totale del punteggio CRDQ ($r = -0,30$; $p = 0,019$).

Le correlazioni con i livelli basali circolanti

Le relazioni tra i livelli circolanti basali di marcatori infiammatori coi cambiamenti assoluti in forza muscolare scheletrica, in capacità di esercizio e in qualità di vita sono riassunti in Tavola 4. In breve, una debole ma non insignificante relazione inversa è stata trovata tra i livelli circolanti basali di CXCL8 ed il cambiamento assoluto nel punteggio totale di CRDQ ($r = -0,26$; $p = 0,04$).

Tabella 3—Livelli circolati basali di marker infiammatori in pazienti con BPCO*

Variabili	Tutti i pazienti (n = 78)	Pazienti usciti dallo studio (n = 13)	Pazienti che hanno completato lo studio (n = 65)	Uomini (n = 47)	Donne (n = 18)	Valori di p
CRP, mg/mL	5,2 (3,0–11,8)	6,0 (3,0–41,1)	5,2 (0,0–9,9)	5,4 (3,0–9,6)	4,7 (3,0–11,9)	0,98
CXCL8, pg/mL	3,3 (2,4–4,1)	3,3 (2,5–3,7)	3,3 (2,4–4,1)	3,3 (2,4–4,2)	3,1 (2,7–4,0)	0,95
TNF- α , pg/mL	19,8 (13,5–29,1)	20,8 (12,8–25,0)	19,3 (13,6–29,5)	20,6 (15,4–31,9)	15,9 (11,2–19,9)	0,015
sTNFR-p55, ng/mL	1,88 (1,46–2,53)	1,83 (1,46–2,62)	1,93 (1,46–2,50)	2,07 (1,54–2,76)	1,64 (1,24–1,77)	0,014
sTNFR-p75, ng/mL	3,85(3,06–4,78)	3,70(3,03–4,96)	3,86(3,10–4,76)	4,06(3,28–4,89)	3,38(2,82–4,05)	0,029

* I valori sono espressi come mediana (IQR).

Tabella 4—Correlazioni tra i livelli basali circolanti di marker di infiammazione ed i cambi assoluti

Variabili	Δ QF, Nm	Δ 6MWD, m	Δ Picco di carico, W	Δ CRDQ, punti
CRP, mg/mL	0,08	0,09	0,16	0,20
p	0,51	0,50	0,20	0,12
CXCL8, pg/mL	0,08	-0,17	-0,21	-0,26
p	0,52	0,17	0,10	0,04
TNF- α , pg/mL	0,07	0,14	0,06	0,06
p	0,56	0,28	0,66	0,67
sTNFR-p55, ng/mL	0,21	0,07	-0,22	-0,06
p	0,09	0,61	0,09	0,65
sTNFR-p75, ng/mL	0,16	0,08	-0,08	-0,07
p	0,21	0,56	0,52	0,59

Le correlazioni dopo stratificazione per sesso

Nei pazienti maschi con BPCO ($n = 47$), nessuno dei livelli circolanti basali dei marcatori infiammatori sono stati riferiti significativamente ai cambiamenti assoluti in QF, nella capacità all'esercizio, o nella qualità di vita. Al contrario, nei pazienti donna ($n = 18$) i livelli basali circolanti di CXCL8 e di sTNFR-p75 sono stati inversamente relazionati al cambiamento assoluto nel punteggio totale del CRDQ (CXCL8: $r = -0,65$; $p = 0,004$; il sTNFR-p75: $r = -0,60$; $p = 0,01$). Inoltre, una relazione forte è stata trovata tra i livelli circolanti basali di sTNFR-p55 ed il cambiamento assoluto del QF nei pazienti donna ($r = 0,81$; $p = 0,0001$) [Figura 1].

DISCUSSIONE

In precedenza, gli studi hanno mostrato che la risposta all'allenamento all'esercizio in pazienti con

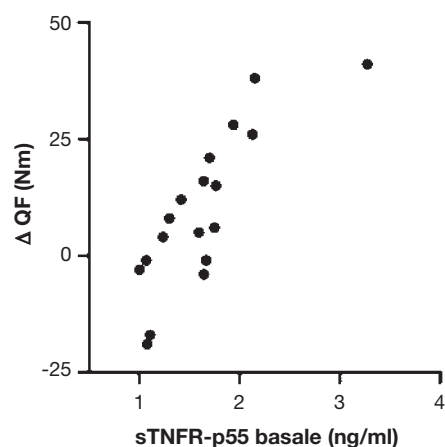


FIGURA 1. La relazione tra i livelli circolanti basali di sTNFR-p55 e il cambio assoluto di QF che seguono alle 12 settimane del programma di allenamento all'esercizio in pazienti con BPCO. ($r = 0,81$; $p = 0,0001$).

BPCO era indipendente dall'età basale,²⁴ dal FEV₁ basale²⁵ e dai livelli basali di gas nel sangue arterioso.²⁶ Al contrario, il peggiore allenamento fisico basale e la debolezza muscolare e la peggiore riserva ventilatoria potrebbe spiegare parzialmente la risposta relativa al programma di allenamento all'esercizio di 12 settimane.^{5,27} Questo, comunque sembra essere il senso comune.

Questo è il primo studio clinico che mira ad investigare se ed in che misura i livelli iniziali di infiammazione sistemica possano colpire la capacità di allenamento nei pazienti con BPCO clinicamente stabile. In media, i livelli basali circolanti di CXCL8, di TNF- α e di sTNFR spiegano poco o niente circa le variazioni nei cambiamenti assoluti nel QF, nel 6MWD, nel lavoro max e nel risultato totale del CRDQ a seguito ad un programma di allenamento di 12 settimane. Perciò, loro non sembrano essere molto positivi nella caratterizzazione di pazienti con BPCO che rispondono o meno al programma di allenamento all'esercizio. Nondimeno, grandi differenze di sesso sono presenti nelle correlazioni calcolate.

Infiammazione sistemica e cambiamenti in forza muscolare scheletrica

Nel presente studio, il QF è migliorato significativamente a seguito di un programma di allenamento all'esercizio. Questo miglioramento ha mostrato solamente relazioni insignificanti con i livelli basali circolanti di marcatori infiammatori nei pazienti che hanno completato il programma di allenamento all'esercizio. Ciò nonostante, relazioni positive sono state trovate tra il cambiamento nel tempo nel carico di lavoro dei vari esercizi di allenamento ed i cambiamenti assoluti nella forza muscolare scheletrica e la capacità di esercizio a seguito del programma di allenamento.²⁸ Questo è in linea col principio di specificità dell'allenamento all'esercizio. Questo può suggerire indirettamente che il ruolo dell'inattività fisica nello sviluppo della debolezza muscolare scheletrica in pazienti con BPCO sia più grande del ruolo del basso grado di infiammazione basale sistemica.

Comunque, studi precedenti hanno suggerito che la presenza di livelli circolanti ed alti di sTNFR-p55 possa limitare gli effetti di interventi ergogenici (ad es. supplementi nutritivi o esercizio allenante). Per esempio, pazienti con BPCO che sono aumentati di peso durante un programma nutrizionale hanno mostrato di avere livelli alti di sTNFR-p55.⁷ Inoltre, livelli circolanti basali di sTNFR-p55 tendevano ad essere inversamente correlati all'aumento assoluto in forza muscolare a seguito di un allenamento allo sforzo di 12 settimane nelle donne di 90 anni resi-

denti in case di cura ($n = 9$; $r = -0,53$; $p = 0,10$).⁸ Al contrario, una relazione positiva e forte è stata trovata tra i livelli circolanti basali di sTNFR-p55 ed il cambiamento assoluto nel QF nei pazienti donna affetti da BPCO nello studio presente (Figura 1). Fino ad ora, un chiarimento per questa discrepanza manca. I sTNFRs p55 circolante e p75 rappresentano un naturale meccanismo che protegge contro il TNF- α ,^{29,30} circolante e sono sovraregolati in risposta ad endossina.³¹ Da qui in poi, i sTNFRs probabilmente possono essere usati come marcatori di TNF- α , ma loro hanno una funzione antinfiammatoria. Di conseguenza, i sTNFRs possono avere un effetto marcato protettivo contro la rottura del muscolo scheletrico attraverso il blocco del TNF- α ³² e possono, perciò, migliorare la risposta all'allenamento all'esercizio in pazienti con BPCO. Infatti, il ricombinante sTNFR-p55 era un inibitore da 5 a 30 volte più potente del ricombinante TNF- α umano che era ricombinante sTNFR-p75.³⁰ Fino ad ora le nuove terapie farmacologiche per pazienti con artrite reumatoide includono una struttura di sTNFR-p55 (il lenercept) per individuare i livelli circolanti di TNF- α .³³ Tale farmaco potrà essere usato anche nella gestione futura di pazienti con BPCO. Studiare la sicurezza e l'efficacia di tale farmaco può essere perciò di interesse clinico nei pazienti con BPCO.

Infiammazioni sistemiche e cambiamento della qualità della vita

Il risultato del CRDQ totale è stato significativamente migliore ed è stato inversamente relazionato ai livelli circolanti basali di CXCL8 e sTNFR-p75 nei pazienti donne affette da BPCO. Queste scoperte suggeriscono che il basso-grado di infiammazione sistemica possa colpire i cambiamenti della qualità esercizio a seguito all'allenamento all'esercizio e che loro sono in qualche modo correlati. Questa ipotesi è suffragata dall'osservazione che livelli circolanti di CXCL8 sono elevati durante riacutizzazioni della BPCO¹² che hanno dimostrato ridurre la qualità della vita in questi pazienti.¹¹ D'altro canto, il trattamento di spondilite anchilosante con etanercept (il sTNFR-p75) ha migliorato la qualità di vita in questi pazienti.³⁴

Differenze di sesso

I pazienti maschi e donne hanno avuto cambiamenti comparabili a seguito all'allenamento all'esercizio altamente intensivo di 12 settimane (Tavola 1 del supplemento dati on-line). Nondimeno, un'improvvisa relazione positiva significativa e forte è stata trovata solamente tra i livelli basali circolanti di sTNFR-p55 ed il cambiamento in QF nei pazienti donna. Anche se il numero di pazienti donna stu-

diato era relativamente piccolo ($n = 18$), la relazione non sembra essere basata sul cambiamento ($r = 0,81$; $p = 0,0001$) [Figura 1].

Le differenze sesso-specifiche osservate nella relazione summenzionata possono originare da una produzione di sTNFR-p55/75 deficiente in risposta a livelli circolanti ed aumentati di TNF- α in pazienti maschi confrontati con pazienti donna. Comunque, il rapporto tra TNF- α circolante e sTNFRs non era significativamente diverso tra pazienti maschi e donne con BPCO (Tavola 3 del supplemento dati on-line).

Può essere ipotizzato che, dietro l'inattività fisica,³⁵ l'origine della debolezza muscolare scheletrica sia da ricercarsi nel sesso. Per es. bassi livelli circolanti di testosterone possono essere più importanti nello sviluppo o nel mantenimento della debolezza muscolare scheletrica in pazienti maschi con BPCO e, a volte, nella risposta all'allenamento all'esercizio.³⁶ Nei pazienti donna il ruolo dei livelli circolanti di testosterone nello sviluppo della forza muscolare scheletrica è dubbio, mentre il ruolo dell'infiammazione sistemica può avere una influenza maggiore. Questo può dare luogo anche ad un approccio sesso-specifico della debolezza del muscolo scheletrico nella BPCO. Questo sarebbe in linea con l'osservazione che le differenze di sesso in BPCO contano e danno conseguenze.^{37,38}

Considerazioni metodologiche

Questo studio ha limitazioni chiare. Un gruppo di controllo sano mancava. Perciò, la presenza di basso-grado di infiammazione sistemica nei pazienti con BPCO può essere messa in dubbio nello studio presente. Nondimeno, una recente metanalisi⁶ ha mostrato che un basso-grado di infiammazione sistemica è anche presente in pazienti con BPCO severa, ma clinicamente stabile. I livelli circolanti e presenti di sTNFR-p55 e sTNFR-p75 chiaramente sono stati più alti rispetto a quelli precedentemente rilevati in adulti¹⁴ e in anziani sani.⁸ Dunque, gli autori presenti pensano che sia ragionevole concludere che l'aumento dell'infiammazione sistemica era presente nel campione utilizzato di pazienti con BPCO.

A livello basale, i livelli circolanti di marcatori infiammatori sono stati misurati in una sola occasione. Si può disputare che almeno due livelli di base dovrebbero essere presi per ottenere un valore basale stabile. Ciò nonostante, tutti i pazienti erano clinicamente stabili basalmente ed i livelli circolanti di marcatori infiammatori erano uguali a quelli ottenuti in un campione di pazienti maschi e clinicamente stabili con BPCO in un studio precedente non correlato.¹² Infatti, ad oggi, cambiamenti transitori nell'infiammazione sistemica sono stati riportati

solamente durante riacutizzazioni di BPCO.

È discutibile se alla domanda presente sia stata data risposta. Per esempio, i pazienti nello studio presente generalmente avevano un indice di massa di corpo normale (Tabella 1), mentre pazienti con BPCO che stavano perdendo peso (indice di massa di corpo, approssimativamente 18 kg/m²) certamente avevano livelli circolanti più alti di markers.³⁹ Conseguentemente, l'ultimo sottogruppo può rispondere in misura minore all'allenamento all'esercizio. D'altra parte, l'aumento assoluto nella forza muscolare a seguito del programma di resistenza all'allenamento di 12 settimane nelle donne novantenni residenti nella casa di cura, è sembrato essere dipendente dai livelli basali circolanti di sTNFR-p55,⁸ che chiaramente erano più bassi di quelli ottenuti nello studio presente. Perciò, gli autori presenti avevano discusso *a priori* che il basso grado di infiammazione sistemica in pazienti clinicamente stabili con BPCO severa già può essere sufficiente a predisporre pazienti ad essere un basso responder o non responder al programma ad alta intensità di allenamento.

Direzioni future

I risultati presenti offrono un'ipotesi quasi definitiva. Studi futuri confermeranno le scoperte presenti e spiegheranno perché alcune delle relazioni siano state trovate solamente su pazienti donne con BPCO. Inoltre, la possibile relazione tra basso-grado di infiammazione cronica sistemica e qualità di vita dovrà essere studiata con studi longitudinali.

Anche se nessuna relazione è stata trovata tra i livelli basali circolanti di TNF- α ed i cambiamenti nel QF, i risultati presenti (Figura 1) offrono una prima indicazione clinica che dando anti-TNF a pazienti donne con BPCO, all'inizio di o forse anche in combinazione con un programma allenamento all'esercizio, possa aumentare il miglioramento nel QF.

Recentemente, la gravità della debolezza dei quadricipiti in pazienti con BPCO è stata riferita all'asportazione dell'enzima che converte l'angiotensina. Inoltre, l'eterogeneità sostanziale nella sensibilità all'allenamento in individui anziani e sani è stata riferita a componenti genetiche. Anche se sono stati riportati risultati discrepanti, il polimorfismo del gene che codifica l'enzima che converte l'angiotensina può essere coinvolto nella risposta all'esercizio in pazienti con BPCO.

CONCLUSIONI

Nel presente studio, il basso grado di infiammazione sistemica basale non ha fornito molte spiegazioni sugli effetti a seguito di un programma di alle-

namento di 12 settimane in pazienti con BPCO, tranne che nelle pazienti donna per gli sTNFR-p55.

RINGRAZIAMENTO: Gli Autori sono grati ai fisioterapisti V. Barbier, I. Coosemans, e A. Cattaert, e agli pneumologi P. Bogaerts e A.J.T. Debrock per aver testato tutti i soggetti e per la loro guida professionale alle sessioni di training all'esercizio; e al fisioterapista A. Van Severen per la raccolta di tutti i dati. Inoltre, essi sono anche grati a tutti i partecipanti che hanno gentilmente acconsentito di partecipare.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Spruit MA, Troosters T, Trappenburg JCA, et al. Exercise training during rehabilitation of patients with COPD: a current perspective. *Patient Educ Couns* 2004; 52:243–248
- 2 Ambrosino N, Strambi S. New strategies to improve exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004; 24:313–322
- 3 O'Shea SD, Taylor NF, Paratz J. Peripheral muscle strength training in COPD: a systematic review. *Chest* 2004; 126:903–914
- 4 Puhan MA, Schunemann HJ, Frey M, et al. How should COPD patients exercise during respiratory rehabilitation? Comparison of exercise modalities and intensities to treat skeletal muscle dysfunction. *Thorax* 2005; 60:367–375
- 5 Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Exercise training in COPD: how to distinguish responders from nonresponders. *J Cardiopulm Rehabil* 2001; 21:10–17
- 6 Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59:574–580
- 7 Creutzberg EC, Schols AM, Weling-Scheepers CA, et al. Characterization of nonresponse to high caloric oral nutritional therapy in depleted patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:745–752
- 8 Bruunsgaard H, Bjerregaard E, Schroll M, et al. Muscle strength after resistance training is inversely correlated with baseline levels of soluble tumor necrosis factor receptors in the oldest old. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:237–241
- 9 Fernandez-Celemin L, Pasko N, Blomart V, et al. Inhibition of muscle insulin-like growth factor I expression by tumor necrosis factor- α . *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283:E1279–E1290
- 10 Adams GR. Role of insulin-like growth factor-I in the regulation of skeletal muscle adaptation to increased loading. *Exerc Sport Sci Rev* 1998; 26:31–60
- 11 Miravittles M, Ferrer M, Pont A, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax* 2004; 59:387–395
- 12 Spruit MA, Gosselink R, Troosters T, et al. Muscle force during an acute exacerbation in hospitalised patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-I. *Thorax* 2003; 58:752–756
- 13 Spruit MA, Gosselink R, Troosters T, et al. Resistance versus endurance training in patients with COPD and peripheral muscle weakness. *Eur Respir J* 2002; 19:1072–1078
- 14 Spruit MA, Thomeer MJ, Gosselink R, et al. Skeletal muscle weakness in patients with sarcoidosis and its relationship with exercise intolerance and reduced health status. *Thorax* 2005; 60:32–38

- 15 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
- 16 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
- 17 Jones NL, Makrides L, Hitchcock C, et al. Normal standards for an incremental progressive cycle ergometer test. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:700–708
- 18 Guyatt GH, Pugsley SO, Sullivan MJ, et al. Effect of encouragement on walking test performance. *Thorax* 1984; 39:818–822
- 19 Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J* 1999; 14:270–274
- 20 Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, et al. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987; 42:773–778
- 21 Borg GAV. Borg's perceived exertion and pain scales. 1st ed. Champaign, IL: Human Kinetics, 1998; 1–112
- 22 Mejia R, Ward J, Lentine T, et al. Target dyspnea ratings predict expected oxygen consumption as well as target heart rate values. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1485–1489
- 23 Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, et al. Statistical guidelines for contributors to medical journals. *BMJ (Clin Res Ed)* 1983; 286:1489–1493
- 24 Couser JI Jr, Guthmann R, Hamadeh MA, et al. Pulmonary rehabilitation improves exercise capacity in older elderly patients with COPD. *Chest* 1995; 107:730–734
- 25 Maltais F, LeBlanc P, Jobin J, et al. Intensity of training and physiologic adaptation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:555–561
- 26 Foster S, Lopez D, Thomas HM, III. Pulmonary rehabilitation in COPD patients with elevated PCO₂. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:1519–1523
- 27 Zu Wallack RL, Patel K, Reardon JZ, et al. Predictors of improvement in the 12-minute walking distance following a six-week outpatient pulmonary rehabilitation program. *Chest* 1991; 99:805–808
- 28 American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand: exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30:992–1008
- 29 Bigda J, Holtmann H. TNF receptors—how they function and interact. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 1997; 45:263–270
- 30 Hale KK, Smith CG, Baker SL, et al. Multifunctional regulation of the biological effects of TNF- α by the soluble type I and type II TNF receptors. *Cytokine* 1995; 7:26–38
- 31 Bemelmans MH, Gouma DJ, Buurman WA. LPS-induced sTNF-receptor release in vivo in a murine model: investigation of the role of tumor necrosis factor, IL-1, leukemia inhibiting factor, and IFN- γ . *J Immunol* 1993; 151:5554–5562
- 32 Grounds MD, Torrisi J. Anti-TNF- α (Remicade) therapy protects dystrophic skeletal muscle from necrosis. *FASEB J* 2004; 18:676–682
- 33 Toussiot E, Wendling D. The use of TNF- α blocking agents in rheumatoid arthritis: an overview. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5:581–594
- 34 Wendling D, Toussiot E. Anti-TNF- α therapy in ankylosing spondylitis. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5:1497–1507
- 35 Pitta F, Troosters T, Spruit MA, et al. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:972–977
- 36 Casaburi R, Bhasin S, Cosentino L, et al. Effects of testosterone and resistance training in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:870–878
- 37 Ringbaek T, Seersholm N, Viskum K. Standardised mortality rates in females and males with COPD and asthma. *Eur Respir J* 2005; 25:891–895
- 38 Watson L, Vestbo J, Postma DS, et al. Gender differences in the management and experience of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2004; 98:1207–1213
- 39 Di Francia M, Barbier D, Mege JL, et al. Tumor necrosis factor-alpha levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1453–1455
- 40 Hopkinson NS, Nickol AH, Payne J, et al. Angiotensin converting enzyme genotype and strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:395–399
- 41 Bouchard C, An P, Rice T, et al. Familial aggregation of VO₂(max) response to exercise training: results from the HERITAGE Family Study. *J Appl Physiol* 1999; 87:1003–1008
- 42 Frederiksen H, Bathum L, Worm C, et al. ACE genotype and physical training effects: a randomized study among elderly Danes. *Aging Clin Exp Res* 2003; 15:284–291
- 43 Thomis MA, Huygens W, Heuninckx S, et al. Exploration of myostatin polymorphisms and the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion genotype in responses of human muscle to strength training. *Eur J Appl Physiol* 2004; 92:267–274
- 44 Folland J, Leach B, Little T, et al. Angiotensin-converting enzyme genotype affects the response of human skeletal muscle to functional overload. *Exp Physiol* 2000; 85:575–579
- 45 Gosker HR, Pennings HJ, Schols AM. ACE gene polymorphism in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:572–573