

Afectarea musculaturii periferice în BPOC

Mihai Roca,
Traian Mihaescu

Universitatea de Medicină
și Farmacie „Grigore T. Popa”
Iasi, Facultatea de Medicină
Spitalul Clinic de
Pneumologie Iasi

Contact:
Mihai Roca,
e-mail:
mihai.roca@d.umfiasi.ro

Abstract

Peripheral muscle dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Although primarily a disease of the lungs, Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) associates systemic manifestations and comorbidities. The skeletal muscles function is restricted in COPD, because of decreased endurance and strength. Skeletal muscle weakness has a great clinical importance in COPD, as it is recognized to contribute independently to poor health status, reduced quality of life and increased mortality. The purpose of this paper is to describe the current knowledge of the structural and functional abnormalities of skeletal muscles in COPD and the possible physiopathologic determination of these dysfunctions. The understanding of these abnormalities is essential in development of new therapeutic strategies to combat muscle dysfunction in COPD, including the pulmonary rehabilitation programs.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, exercise tolerance, myopathy

Rezumat

Deși cunoscută în principal ca afecțiune pulmonară, bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) asociază atât manifestări sistemice, cât și diverse comorbidități. Funcția musculaturii scheletice este afectată în BPOC, evidențiindu-se reduceri ale anduranței și forței musculare. Disfuncția musculaturii scheletice are o importanță clinică deosebită la pacientul cu BPOC, fiind recunoscută ca predictor independent pentru alterarea stării generale de sănătate, scăderea calității vieții și creșterea mortalității. Scopul acestei lucrări este prezentarea stadiului actual al cunoașterii din punctul de vedere al anomaliilor structurale și funcționale ale musculaturii scheletice în BPOC, precum și al potențialilor factori etiologici ai acestor disfuncții. Cunoașterea acestor anomalii este esențială în dezvoltarea de noi strategii terapeutice pentru combaterea afectării musculare în BPOC, inclusiv prin programe de reabilitare pulmonară.

Cuvinte-cheie: bronhopneumopatia obstructivă cronică, toleranța la efort, miopatie

Introducere

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) reprezintă o problemă globală de sănătate publică, urmând să ajungă, conform previziunilor, a treia cauză de mortalitate la nivel mondial, în 2020¹.

Deși ca afectare primară este o maladie pulmonară, BPOC asociază multiple manifestări secundare sistemice, datorate prezenței unor multiple comorbidități, cu care afecțiunea pulmonară se află într-o complexă relație de intercondiționare patogenică și clinică.

Boala pulmonară obstructivă determină, în cadrul unui profil specific de evoluție cronică, o scădere a calității vieții bolnavilor, cauzată în principal de dispnee. Prezența acestui simptom are drept consecință o reducere a toleranței la efort, cu autolimitarea activității fizice, prin adoptarea unui stil de viață sedentar. Scăderea activității fizice determină decondiționarea musculaturii locomotorii, în cele din urmă conducând la disfuncția musculară, cu activarea predominantă a căilor metabolice anaerobe, la nivelul fibrei musculare, creșterea producerii de acid lactic cu stimularea consecutivă a ventilației și efect agravant pentru dispnee. Se încheie astfel un cerc vicios, în care dispneea și disfuncția musculară scheletică se află în relație de determinare reciprocă. Această relație face ca afectarea musculară scheletică în BPOC să fie o comorbiditate deosebit de importantă, atât din punctul de vedere al aspectului clinic, cât și din punctul de vedere al prognosticului evolutiv.

Afectarea musculaturii scheletice în BPOC - aspecte clinice

Bolnavii cu BPOC prezintă o asociere complexă de factori determinanți, având ca rezultat limitarea capacității de efort fizic.

S-a constatat că afectarea funcției respiratorii la bolnavul cu BPOC, exprimată prin reducerea volumului expirator maxim pe secundă (VEMS), joacă un rol predictiv minor pentru reducerea capacității de efort fizic, indicând implicarea altor parametri².

Au fost evaluați din acest punct de vedere numeroși factori: tulburările circulației pulmonare, afectarea schimburilor de gaze la nivel alveolar, scăderea performanței mușchilor respiratori, gradul hiperinflației pulmonare, afectarea funcției cardiace, disfuncția musculaturii scheletice și a mușchilor respiratori.

Au fost efectuate multiple cercetări clinice privind disfuncția musculaturii scheletice periferice, ca factor limitator al activității fizice, sugerând rolul acidozei, hipoxemiei, inflamației cronice, malnutriției, comorbidităților cardiovasculare, inactivității fizice, ca mecanisme ale acesteia. Controversele rămân legate de incertitudinea asocierii BPOC cu disfuncțiile musculare de natură miopatică sau de posibilitatea ca disfuncțiile musculaturii periferice să fie secundare consecințelor BPOC, precum malnutriția, inflamația cronică sau sedentarismul³.

Musculatura scheletică are două caracteristici funcționale principale: forța și anduranța. Forța este definită ca fiind capacitatea mușchiului de a dezvolta un nivel maximal de putere. Anduranța sau rezistența este definită ca fiind capacitatea mușchiului de a menține un anumit nivel al puterii dezvoltate, pentru o perioadă de timp și de a rezista la oboseală. Numeroase studii clinice au evaluat aceste caracteristici la bolnavii cu BPOC, demonstrând importante disfuncționalități asociate cu afectarea musculară.

Unul dintre primele studii clinice asupra afectării musculaturii periferice în BPOC, publicat în 1998, nu a demonstrat diferențe semnificative între lotul pacienților cu BPOC și

lotul martor din punct de vedere al forței musculare maxime, arătând însă o reducere semnificativă a duranței la subiecții afectați de boala respiratorie cronică, comparativ cu cei sănătoși⁴.

Studii mai recente, evaluând duranța mușchiului cvadriiceps la bolnavii cu BPOC, au demonstrat o reducere la 43% în medie a forței musculare maxime și respectiv la 77% în medie a duranței musculare în comparație cu subiecții sănătoși. S-a dovedit că reducerea duranței musculare în BPOC este independentă de parametri funcționali respiratori, de gradul obstrucției, de parametri antropometrici și forța cvadriicepsului⁵.

Evaluările caracteristicilor fizice ale musculaturii scheletice au fost completate de studii implicând biopsia musculară cu evaluări morfologice și enzimologice.

Cercetarea efectuată de Allaire *et al.* a demonstrat atrofia musculară semnificativă în BPOC, obiectivată computer tomografic prin măsurarea ariei secțiunilor transversale musculare. Studiul de morfologie musculară, realizat de același grup de cercetători, a arătat o reducere marcată a proporției fibrelor musculare de tip I, cu creșterea proporției fibrelor musculare de tip IIx. Din punct de vedere enzimologic, la nivel muscular s-a constatat o diminuare a activității enzimelor oxidative (citrat-sintetaza și 3-hidroxiacil-CoA dehidrogenaza) la subiecții cu BPOC comparativ cu cei sănătoși. Concluzia studiului a fost că scăderea duranței musculare la bolnavii cu BPOC este corelată mai fidel cu scăderea capacității oxidative la nivelul fibrelor musculare decât cu masa musculară⁶.

Studiul realizat de Couillard *et al.* a confirmat rezultatele cercetărilor anterioare din punctul de vedere al reducerii raportului tipurilor de fibre musculare I/II, precum și al scăderii duranței și ariei secțiunii transversale musculare, direct proporțional cu scăderea forței musculare la bolnavii cu BPOC. În plus, s-a evaluat stresul oxidativ la nivel muscular prin dozarea produșilor de peroxidare a lipidelor, produșilor carbonilici de oxidare a proteinelor și a activității antioxidante miocitare prin dozarea glutatation-peroxidazei. S-a demonstrat lipsa diferențelor în repaus atât pentru stresul oxidativ, cât și pentru activitatea antioxidantă între bolnavii cu BPOC și subiecții sănătoși. După exerciții fizice de duranță, limitate la nivelul mușchiului cvadriiceps, s-a constatat o creștere a stresului oxidativ la pacienții cu BPOC comparativ cu grupul martor și o creștere a activității enzimice antioxidante la subiecții sănătoși, care lipsește în BPOC. Rezultatele studiului au exclus sedentarismul, ca posibil factor determinant al afectării musculare observate în BPOC, având în vedere că nivelul activității fizice nu a prezentat diferențe semnificative între lotul subiecților sănătoși și al celor afectați de boala pulmonară cronică, sugerând însă implicarea stresului oxidativ⁷. S-a constatat că redistribuirea tipurilor de fibre musculare în BPOC, precum și scăderea activității enzimelor oxidative musculare sunt procese agravate de prezența emfizemului pulmonar⁸.

În 2007 au fost publicate rezultatele unei metaanalize privind corelația între proporția tipurilor musculare în musculatura periferică și gradul de severitate al BPOC. Rezultatele au arătat că VEMS, raportul VEMS/CVF și indexul de masă corporală se corelează pozitiv cu proporția fibrelor musculare tip I. Au fost definite intervalele de anormalitate pentru

proporțiile tipurilor de fibre musculare: <27% pentru fibrele tip I și >29% pentru fibrele tip IIx⁹.

Alte corelații cu semnificații prognostice s-au determinat între aria secțiunilor musculare transversale, cuantificate prin computer tomografie, și mortalitatea pacienților cu BPOC. Aria secțiunilor musculare s-a dovedit a fi un predictor mai fidel al mortalității decât indicii de masă corporală, fiind un important factor de prognostic negativ mai ales la bolnavii cu VEMS<50% din valoarea prezisă¹⁰.

Forța de contracție musculară maximală a cvadriicepsului, un parametru relativ ușor de cuantificat, s-a dovedit de asemenea un important factor predictiv al prognosticului evolutiv în BPOC, mai puternic decât VEMS, indicii de masă corporală sau vârsta. În concluzie, măsurarea forței cvadriicepsului în timpul contracției voluntare, maxime, izometrice, este utilă în identificarea pacienților cu BPOC cu un risc crescut de mortalitate¹¹.

Scăderea condiției musculaturii scheletice în BPOC a fost explicată inițial prin lipsa activității fizice și stilul de viață sedentar al bolnavilor, care justifică parțial reducerea proporției fibrelor de tip I, atrofia fibrei musculare, scăderea capacității enzimice oxidative, reducerea capilarizării musculare, modificări care au ca rezultat reducerea forței și duranței musculare¹².

Au existat și studii efectuate pe subiecți sănătoși, înrolați pe baza condiției stilului de viață sedentar. Un astfel de studiu, publicat de Houmard *et al.*¹³, a arătat o reducere a proporției fibrelor musculare de tip I la nivelul musculaturii periferice de cel mult 1/3, față de reducerea de până la 2/3 obiectivată în BPOC^{6,7}. Această discrepanță arată că modificările care au loc la nivelul mușchilor scheletici în BPOC nu pot fi explicate decât parțial prin lipsa activității musculare datorate sedentarismului. În plus, s-a constatat că, spre deosebire de indivizii sănătoși, antrenamentul fizic de duranță al bolnavilor cu BPOC nu produce normalizarea proporției fibrelor musculare de tip I și normalizează doar parțial activitatea enzimelor oxidative musculare¹⁴.

Figura 1 prezintă proporția fibrelor musculare de tip I în musculatura periferică a pacienților cu BPOC comparativ cu subiecții sănătoși și activi fizic, respectiv cu cei sănătoși dar sedentari, sedentarismul fiind definit prin lipsa exercițiilor fizice regulate în ultimii doi ani. Proporția fibrelor musculare de tip I este cu aproape 50% mai redusă în BPOC față de subiecții sănătoși dar sedentari, aceștia la rândul lor

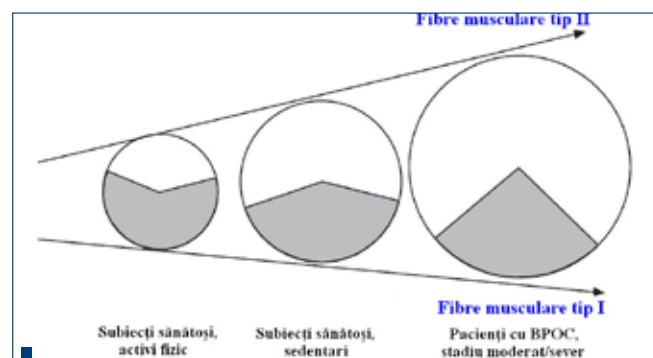


Figura 1. Proporția fibrelor musculare de tip I în BPOC - comparație cu subiecții sănătoși și activi fizic, respectiv subiecții sănătoși și sedentari¹⁵

prezentând o scădere a numărului fibrelor musculare de tip I față de subiecții sănătoși cu activitate fizică normală. Având în vedere aceste dovezi, în 2005, Couillard *et al.* avansează ipoteza unei miopatii care ar sta la baza afectării musculaturii periferice în BPOC, alături de lipsa activității fizice, printr-un stil de viață sedentar¹⁵.

Etiologia disfuncției musculare periferice în BPOC

Inflamația sistemică. Diferite studii au demonstrat că inflamația sistemică prezentă în BPOC poate declanșa un dezechilibru al balanței anabolism/catabolism, având ca rezultat atrofia musculară și reducerea forței musculare^{16,17}.

Inflamația poate avea un impact negativ asupra catabolismului proteinelor prin mecanisme implicând diferite citokine. Din acest punct de vedere, sunt cunoscute efectele factorului de necroză tumorală α (TNF α): reducerea rezervelor de proteine musculare prin creșterea consumului de aminoacizi la nivel hepatic, folosirea la sinteza proteinelor de fază acută¹⁸; activarea sistemului proteolitic ATP-ubiquitină-dependent prin care are loc o creștere a degradării proteinelor musculare și o inhibare a sistemelor reparatorii¹⁹; stimularea apoptozei prin fragmentarea ADN²⁰. S-a demonstrat că nivelul crescut al citokinelor proinflamatorii are efect de scădere a factorilor anabolici prin alterarea biodisponibilității unor hormoni necesari pentru sinteza proteică și pentru creșterea și întreținerea musculaturii scheletice (testosteron, insulin-like growth factor - IGF1)^{21,22}. În plus, TNF α ar putea avea efecte inhibitoare directe asupra miofilamentelor și ar putea altera contractilitatea musculară²³.

Au existat și cercetări care nu au susținut prezența implicării inflamației sistemice în patogeniza tulburărilor apărute la nivelul musculaturii periferice în BPOC, în pofida dovezilor creșterii stresului oxidativ și a prezenței atrofiei musculare. În 2008, Barreiro *et al.* cuantifică nivelurile anumitor citokine la nivel muscular (TNF α , receptorii pentru TNF α , interleukina 6, interferon γ , transforming growth factor - TGF β , vascular endothelial growth factor - VEGF) și nivelul carbonilării proteinelor musculare ca marker al stresului oxidativ. Concomitent, au fost evaluate funcția musculară și capacitatea de efort la nivelul mușchiului cvadriiceps. Rezultatele au arătat niveluri semnificativ mai reduse ale TNF α în lotul bolnavilor cu BPOC față de lotul-martor, corelate pozitiv cu funcția cvadriicepsului, receptorii tip II ai TNF α și VEGF. Valorile interleukinei 6, interferonului γ și TGF β nu au dovedit diferențe semnificative între pacienții cu BPOC și subiecții sănătoși. Nivelul carbonilării proteinelor în cvadriiceps a fost mai mare pentru BPOC și invers corelat cu forța musculară²⁴.

Stresul oxidativ. Folosind tehnici de biopsie musculară, a fost urmărită prezența efectelor stresului oxidativ la nivelul musculaturii periferice a bolnavilor cu BPOC. Au fost observate niveluri ale produșilor de peroxidare lipidică acumulați în miocitele musculaturii periferice în repaus (4-hidroxi-2-nonenal, lipofuscină, malondialdehidă) în cantități semnificativ mai mari decât la subiecții sănătoși²⁵. Nivelul oxidării proteice, evaluate prin detectarea grupărilor carbonilice în celulele musculare scheletice, a fost similar la subiecții sănătoși și bolnavii cu BPOC, în repaus²⁶. Evaluarea stresului oxidativ indus de efortul fizic a demonstrat creșteri ale nivelului

peroxidării lipidelor plasmatice și oxidării proteinelor, modificări inexistente la subiecții sănătoși²⁷. Implicarea stresului oxidativ explică, cel puțin parțial, afectarea funcțională a musculaturii periferice în BPOC, fiind susținută și de efectele tratamentului pe termen scurt cu doze mari de N-acetilcisteină, pentru proprietățile antioxidante ale acestui compus, care s-au reflectat în îmbunătățirea duranței cvadriicepsului la bolnavii cu BPOC²⁸. Stresul oxidativ contribuie la disfuncția musculară din BPOC prin apoptoza miocitelor, disfuncții ale lanțului respirator mitocondrial și alterări ale proprietăților contractile ale miofilamentelor.

Hipoxia. Hipoxia cronică sau apărută intermitent este o trăsătură clinică obișnuită la bolnavii cu BPOC și poate avea efecte negative asupra funcției musculaturii scheletice. La subiecții sănătoși expuși în mod cronic la hipoxia de mare altitudine s-au observat modificări morfologice, funcționale și metabolice la nivelul musculaturii periferice, asemănătoare celor apărute la bolnavii cu BPOC: scăderea forței musculare și a rezistenței la efort, precum și scăderea ariei de secțiune a fibrelor transversale^{29,30}. S-a demonstrat o reducere a activității enzimelor implicate în ciclul Krebs, în oxidarea acizilor grași și lanțul respirator, cu o creștere a activității enzimelor glicolitice, astfel încât concentrațiile de ATP, glicogen și fosfocreatină sunt mai reduse la nivelul musculaturii bolnavilor cu BPOC și insuficiență respiratorie cronică comparativ cu cei fără insuficiență respiratorie³¹.

Pacienții hipoxici prezintă un procent mai redus al fibrelor musculare tip I în musculatura periferică și o reducere a contractilității musculare ameliorată de oxigenoterapie^{32,33}.

Efectele fiziopatologice ale hipoxiei asupra musculaturii periferice în BPOC au fost explicate prin reducerea nivelului hormonilor anabolici, creșterea nivelului citokinelor proinflamatorii și generarea speciilor reactive de oxigen^{34,35}. Hipoxia explică doar parțial modificările musculare din BPOC, existând studii care arată modificări musculare și în absența hipoxiei.

Hipercapnia. Similar hipoxiei, hipercapnia este frecvent întâlnită în BPOC, la bolnavii cu insuficiență respiratorie cronică, determinând acidoză cu afectarea metabolismului muscular, inclusiv scăderea ATP, fosfocreatinei și nucleotidelor pe bază de adenzină și reducând contractilitatea musculaturii periferice^{8,36}. Rezultatele studiilor clinice sunt încă neclare, pentru că hipercapnia interferează de obicei cu alți factori fiziopatologici precum hipoxia sau hiperinflația.

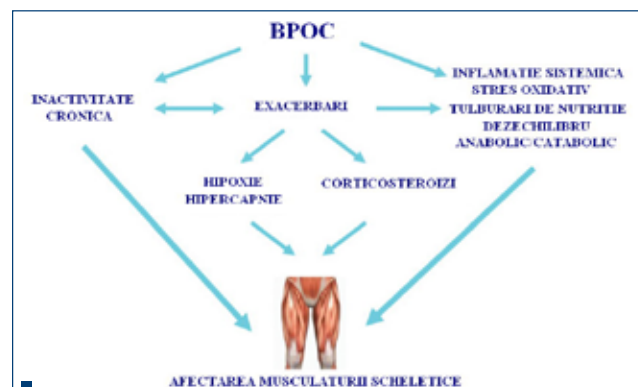


Figura 2. Etiologia disfuncției musculare scheletice în BPOC³⁹

Tulburările de nutriție. Studiile clinice au demonstrat că pacienții cu BPOC, chiar și atunci când au valori normale ale masei corporale, pot prezenta o scădere a masei corporale non-grase, această modificare fiind cunoscută a se corela cu scăderea forței musculare^{37,38}.

Dezechilibrul catabolic/anabolic. Este cunoscută importanța echilibrului catabolic/anabolic, implicând hormoni cu efecte metabolice inclusiv la nivelul fibrei musculare scheletice. În BPOC a fost demonstrat un dezechilibru în sensul supresiei activității hormonilor cu efecte anabolice, ca de exemplu testosteronul sau insulin-like growth factor - IGF-1, ceea ce determină amplificarea efectelor catabolice, care ar putea contribui la afectarea musculară²².

Miopatia generată de corticosteroizi este un alt potențial generator al disfuncției musculare scheletice în BPOC, la pacienții care primesc un astfel de tratament. Figura 2 prezintă o sinteză a celor mai importanți factori etiologici ai disfuncției musculare în BPOC.

Concluzii

Cercetările efectuate au adus multiple dovezi privind implicarea unor mecanisme fiziopatologice precum inflamația sistemică, stresul oxidativ, hipoxia cronică în disfuncția musculaturii scheletice din BPOC, dar rolurile acestora sunt neclare și, probabil, afecțiunea respiratorie de bază și afectarea musculară se află în relații de intercondiționare.

Afectarea musculară reprezintă una dintre comorbidi-tățile importante ale BPOC, din punct de vedere clinic, dar și al implicațiilor legate de evoluția pe termen lung și supraviețuire. În practică se observă o variabilitate foarte mare a simptomatologiei musculare, aparent fără legătură cu gradul disfuncției obstructive. O ipoteză interesantă în acest sens, dar insuficient investigată la acest moment, o reprezintă susceptibilitatea genetică diferită a pacienților.

Este cu certitudine necesară continuarea cercetărilor referitoare la afectarea musculară în BPOC, inclusiv din punct de vedere al terapiei. La momentul actual se află în studiu numeroase ținte terapeutice, precum inhibiția specifică a unor citokine inflamatorii, administrarea de factori cu rol anabolic, acțiunea asupra sistemului ubiquitin-proteazomal pentru tratamentul cașexiei, terapia nutrițională, exercițiul fizic și schimbarea stilului de viață⁴⁰.

La momentul actual sunt recunoscute efectele benefice ale programelor de reabilitare pulmonară din punct de vedere al creșterii calității vieții bolnavilor cu BPOC, în principal prin creșterea capacității de efort și ameliorarea simptomatologiei respiratorii. Înțelegerea mecanismelor fiziopatologice și clinice ale afectării musculare în BPOC este esențială din punct de vedere al maximizării beneficiilor antrenamentelor fizice controlate în cadrul programelor de reabilitare pulmonară. ■

Bibliografie

1. Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease, 1990–2020. *Nat Med* 1998; 4:1241–1243.
2. 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.
3. Darryl Y Sue. Peripheral Muscle Dysfunction in Patients With COPD : Comparing Apples to Apples? *Chest* 2003; 124:1–4.
4. Serres I, Gautier V, Varray A, Préfaut C. Impaired skeletal muscle endurance related to physical inactivity and altered lung function in COPD patients. *Chest* 1998; 113:900–5.
5. Coronell C, Orozco-Levi M, Méndez R, Ramírez-Sarmiento A, Gáldiz JB, Gea Relevance of assessing quadriceps endurance in patients with COPD. *Eur Respir J* 2004; 24:129–36.
6. Allaire J, Maltais F, Doyon JF, et al. Peripheral muscle endurance and the oxidative profile of the quadriceps in patients with COPD. *Thorax* 2004; 59:673–8.
7. Couillard A, Maltais F, Saey D, et al. Exercise-induced quadriceps oxidative stress and peripheral muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1664–9.
8. Gosker HR, van Mameren H, van Dijk PJ, et al. Skeletal muscle fibre-type shifting and metabolic profile in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002; 19:617–625.
9. Gosker HR, Zeegers MP, Wouters EF, Schols AM. Muscle fibre type shifting in the vastus lateralis of patients with COPD is associated with disease severity: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2007; 62:944–949.
10. Marquis K, Debigaré 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; 166:809–13.
11. Swallow EB, Reyes D, Hopkinson NS, et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007; 62:115–120.
12. 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.
13. Houmard JA, Weidner ML, Gavigan KE, Tyndall GL, Hickey MS, Alshami A. Fiber type and citrate synthase activity in the human gastrocnemius and vastus lateralis with aging. *J Appl Physiol* 1998; 5:1337–1341.
14. Broekhuizen R, Gosker H, Franssen F, Ward K, Wouters E, Schols A. The effects of pulmonary rehabilitation on peripheral muscle metabolic profile and fiber atrophy. *Eur Respir J* 2004; 24:S1678.
15. Couillard A, Préfaut C. From muscle disuse to myopathy in COPD: potential contribution of oxidative stress. *Eur Respir J* 2005; 26:703–19.
16. Debigaré R, Cote CH, Maltais F. Peripheral muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1712–1717.
17. Jagoe R, Engelen M. Muscle wasting and changes in muscle protein metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22:52s–63s.
18. Andus T, Heinrich PC, Bauer J, et al. Discrimination of hepatocyte-stimulating activity from human recombinant tumor necrosis factor alpha. *Eur J Immunol* 1987; 17:1193–1197.
19. Llovera M, Garcia-Martinez C, Agell N, Lopez-Soriano F, Argiles J. TNF can directly induce the expression of ubiquitin-dependent proteolytic system in rat soleus muscles. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 230: 238–241.
20. Kuwano K, Hara N. Signal transduction pathways of apoptosis and inflammation induced by the tumor necrosis factor receptor family. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 22:147–149.
21. Casaburi R, Goren S, Bhasin S. Substantial prevalence of low anabolic hormone levels in COPD patients undergoing rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:A128.
22. Debigaré R, Marquis K, Cote H, et al. Catabolic/anabolic balance and muscle wasting in patients with COPD. *Chest* 2003; 124:83–89.
23. Reid MB, Lannergren J, Westerblad H. Respiratory and limb muscle weakness induced by tumor necrosis factor alpha: involvement of muscle myofilaments. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:479–484.
24. Barreiro E, Schols AM, Polkey MI, et al. Cytokine profile in quadriceps muscles of patients with severe COPD. *Thorax* 2008; 63:100–7.
25. Allaire J, Maltais F, Leblanc P, et al. Lipofuscin accumulation in the vastus lateralis muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Muscle Nerve* 2002; 25:383–389.
26. Barreiro E, Gea J, Corominas JM, Hussain SN. Nitric oxide synthases and protein oxidation in the quadriceps femoris of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 29:771–778.
27. Couillard A, Koechlin C, Cristol JP, Varray A, Préfaut C. Evidence of local exercise-induced systemic oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002; 20:1123–1129.

28. Koechlin C, Couillard A, Simar D, et al. Does oxidative stress alter quadriceps endurance in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:1022-1027.
29. Badier M, Guillot C, Lagier-Tessonier F, Jammes Y. EMG changes in respiratory and skeletal muscles during isometric contraction under normoxic, hypoxemic or ischemic conditions. *Muscle Nerve* 1998; 17:500-508.
30. Hoppeler H, Kleinert E, Schlegel C, et al. Morphological adaptations of human skeletal muscle to chronic hypoxia. *Int J Sports Med* 1990; 11:S3-S9.
31. Howald H, Pette D, Simoneau J A, Uber A, Hoppeler H, Cerretelli P. Effect of chronic hypoxia on muscle enzyme activities. *Int J Sports Med* 1990; 11:S10-S14.
32. Gosker HR., van Mameren H, van Dijk PJ, et al. Skeletal muscle fibre-type shifting and metabolic profile in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002; 19:617-625.
33. Zattara-Hartmann MC, Badier M, Guillot C, Tomei C, Jammes Y. Maximal force and endurance to fatigue of respiratory and skeletal muscles in chronic hypoxemic patients: the effects of oxygen breathing. *Muscle Nerve* 1995; 18:495-502.
34. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, et al. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor- α system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1179-1184.
35. Heunks LM, Vina J, van Herwaarden CL, Folgering HT, Gimeno A, Dekhuijzen PN. Xanthine oxidase is involved in exercise-induced oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Physiol* 1999; 277:R1697-R1704.
36. Jakobsson P, Jorfeldt L, Brundin A. Skeletal muscle metabolites and fibre types in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease (COPD), with and without chronic respiratory failure. *Eur Respir J* 1990; 3:192-196.
37. 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.
38. 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.
39. Man WD, Kemp P, Moxham J, Polkey MI. Skeletal muscle dysfunction in COPD: clinical and laboratory observations. *Clin Sci* 2009; 117:251-64.
40. Wüst RC, Degens H. Factors contributing to muscle wasting and dysfunction in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007; 2:289-300.