

Los músculos periféricos en la EPOC: ¿decondicionamiento o miopatía?

M. Montes de Oca^a y B.R. Celli^b

^aServicio de Neumonología y Cirugía de Tórax. Hospital Universitario de Caracas. Universidad Central de Venezuela. Caracas. Venezuela. ^bPulmonary and Critical Care Division. St. Elizabeth's Medical Center. Tufts University. Boston. EE.UU.

Introducción

El desempeño de los músculos esqueléticos depende fundamentalmente de dos características, la resistencia y fortaleza de los músculos. La fortaleza se define como la capacidad que tiene el músculo para desarrollar fuerza, mientras que la resistencia sería la capacidad de mantener la fuerza en el tiempo, y de esta forma resistir la fatiga.

La pérdida de ambas condiciones determina el desarrollo de debilidad muscular y el compromiso funcional de los músculos. Varios estudios han reportado, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que la debilidad de los músculos esqueléticos afecta a la fuerza de los músculos periféricos (MP)¹⁻⁹ y respiratorios (MR)¹⁰⁻¹². Sin embargo, aparentemente la magnitud del compromiso en la fuerza y la resistencia difiere entre estos grupos musculares.

En pacientes con EPOC se ha descrito una relación significativa entre la fuerza de los MP y el desempeño funcional³. Asimismo, también se ha notado que la debilidad o fatiga de los miembros inferiores (MI) es el síntoma más frecuente al final de las pruebas de ejercicio¹³⁻¹⁵. Esto ha llevado a plantear que la disminución de la resistencia (fatiga), y no el compromiso de la fuerza, es la alteración más importante que afecta al funcionamiento de los MP en los pacientes con EPOC^{9,13,15}. Por el contrario, la fuerza parece ser la función más comprometida en los MR¹⁰⁻¹².

La intolerancia al ejercicio es la consecuencia más incapacitante que presenta la mayoría de los pacientes con EPOC. La evolución natural de esta enfermedad se caracteriza por un incremento progresivo de la intolerancia al esfuerzo. Al inicio del proceso, los pacientes sólo desarrollan síntomas cuando se ejercitan, pues los síntomas en reposo generalmente se presentan en etapas avanzadas de la enfermedad.

Tradicionalmente se ha aceptado que la capacidad de esfuerzo en la EPOC es proporcional a las alteraciones de la función pulmonar y al compromiso ventilatorio. En consecuencia, se esperaría que la disnea fuera el síntoma más frecuente al final del esfuerzo. Sin embargo, varios estudios han informado que la debilidad de los MI, y no la disnea, es el síntoma más común al final del ejercicio en estos pacientes¹³⁻¹⁵.

Servera et al encontraron que todos los pacientes con EPOC por ellos estudiados manifestaron dolor en los MI y sólo ocho de un total de 26 presentaron disnea al final del esfuerzo¹⁴. Mahler y Harver¹⁵ informaron en 40 pacientes con EPOC que la fatiga de MI fue el síntoma más importante para detener el ejercicio (18 pacientes), seguido de la disnea (14 pacientes), y ambos síntomas el resto. De igual forma, Killian et al¹³ refirieron fatiga de MI (43%) y disnea (23%) en 97 pacientes con EPOC. A diferencia de los estudios anteriores, nosotros encontramos en 25 pacientes con EPOC muy grave ($FEV_1 < 35\%$) que los síntomas más frecuentes al final del ejercicio fueron: disnea en 11 pacientes (44%), fatiga de MI en 8 pacientes (32%) y ambos síntomas en 6 pacientes (24%)¹⁰. Estas diferencias probablemente pueden explicarse por el mayor compromiso funcional que presentaban nuestros pacientes, lo que determina mayores alteraciones de la mecánica respiratoria y, por consiguiente, más disnea (tabla I).

Factores limitantes del esfuerzo en la EPOC

Muchos factores han sido implicados como posibles causas de la intolerancia del ejercicio en la EPOC (fig. 1)¹⁷. Con el fin de estudiar y determinar la impor-

TABLA I
Síntomas limitantes del esfuerzo en la EPOC

Estudio	FEV ₁ (%)	Disnea (%)	Fatiga de miembros inferiores (%)	Ambos (%)
Mahler y Harver ¹⁵	53 ± 23	35	45	20
Servera et al ¹⁴	50 ± 19	0	100	31
Killian et al ¹³	47 ± 14	23	43	34
Montes de Oca y Celli ¹²	27 ± 5	44	32	24

Correspondencia: Dra. M. Montes de Oca.
CCS 5150, PO Box 025323.
Miami, FL 33102-5323.

Correo electrónico: jgloyno@telcel.net.ve

Recibido: 28-11-2000; aceptado para su presentación: 28-11-2000.

(Arch Bronconeumol 2001; 37: 82-87)

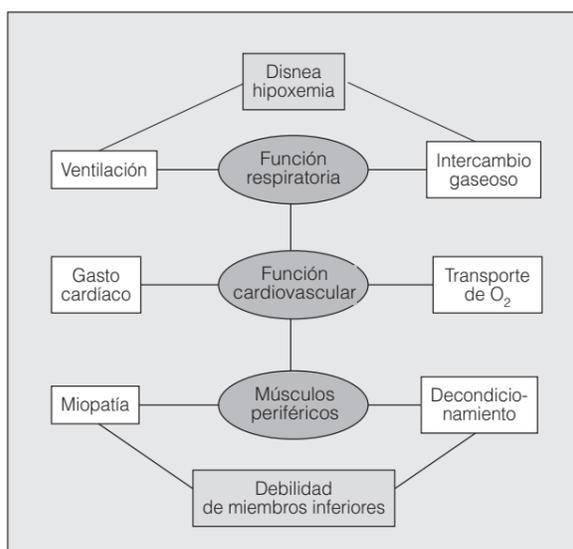


Fig. 1. Factores limitantes del esfuerzo en pacientes con EPOC.

tancia de cada uno de ellos, realizamos un estudio prospectivo en 25 pacientes con EPOC muy grave ($VEF_1 < 35\%$)¹⁰. En este estudio se demostró que los principales determinantes de la capacidad de esfuerzo fueron el pulso máximo de O_2 ($O_2\text{-}P_{\max}$) que expresa alteración en la función del ventrículo izquierdo, la función de los músculos inspiratorios y la ventilación minuto máxima (tabla II). En pacientes con EPOC grave los grandes cambios de la presión pleural inspiratoria, resultantes de las alteraciones en la mecánica respiratoria, es aparentemente el factor más importante que limita el esfuerzo¹⁰. Es probable que en aquellos pacientes con enfermedad menos intensa, como los evaluados en los otros estudios¹³⁻¹⁵, la función ventilatoria desempeñe un papel mayor, y la contribución de otros factores como el decondicionamiento físico o la disfunción de los músculos esqueléticos ejerzan un efecto adicional significativo.

Función de músculos esqueléticos

Desde hace varios años se han acumulado datos sobre anomalías histológicas y funcionales en los músculos esqueléticos de pacientes con enfermedades crónicas como la insuficiencia cardíaca y la EPOC^{6,7,18-25}. Los hallazgos histológicos y bioquímicos sugieren un cambio del metabolismo oxidativo aeróbico hacia el glucolítico anaerobio en los MP y una reducción en la actividad de las enzimas oxidativas¹⁸⁻²⁷. Estas alteraciones se han asociado con la disminución del consumo de oxígeno máximo ($VO_{2\max}$) y, por tanto, con la tolerancia al ejercicio de estos pacientes^{18,20}.

En contraste con los múltiples reportes en insuficiencia cardíaca^{8,28-32}, esta área en los pacientes con EPOC ha recibido atención sólo recientemente. A partir de los casos que documentan la interrupción del ejercicio relacionada con fatiga de los MI en EPOC¹³⁻¹⁵, se planteó la necesidad de reevaluar la contribución de los diferentes

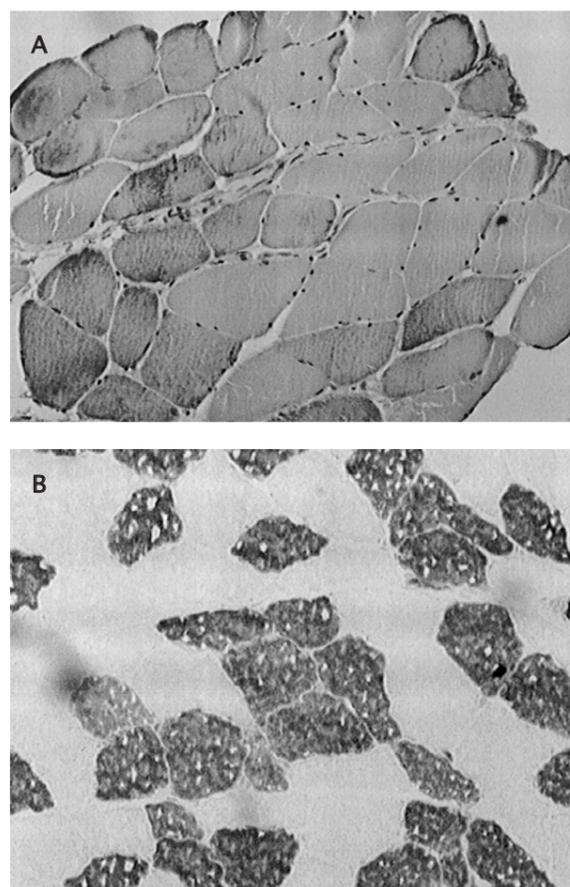


Fig. 2. Tipificación fibrilar en secciones transversales procedentes de músculo esquelético periférico de un paciente con EPOC. A) Muestra la tipificación con anticuerpos específicos contra la isoforma I de la cadena pesada de miosina (M y HC-I). Las células que expresan dicha isoforma aparecen oscuras. B) Muestra de la tipificación con ATPasas a diferentes pHs (en este caso pH de 4,6; las fibras tipo I aparecen gris oscuro; las IIa, claras, y las IIb, intermedias). (Imágenes cedidas por el laboratorio del Dr. J. Gea, Hospital del Mar-IMIM, Barcelona.)

factores que limitan el esfuerzo. Varios estudios de publicación reciente proporcionan datos que resaltan el importante papel que desempeña la disfunción de los músculos esqueléticos en la disminución de la tolerancia al ejercicio de estos pacientes^{18-21,26,27}. Esto ha desencadenado el planteamiento de algunas controversias y diferentes hipótesis que discuten los posibles mecanismos fisiopatológicos de la disfunción de estos músculos y su relación con el esfuerzo^{4,5,8}.

TABLA II
Factores determinantes del $VO_{2\max}$ en EPOC grave

Variables	Beta	EE de Beta	t	p
$O_2\text{-}P_{\max}$	0,52	0,096	5,5	< 0,001
ΔP_{pli}	-0,42	0,91	-4,6	< 0,001
VM_{\max}	0,22	0,09	2,5	< 0,05
r^2 : 0,87				

$O_2\text{-}P_{\max}$: pulso máximo de O_2 ; P_{pli} : presión pleural inspiratoria; VM_{\max} : ventilación minuto máxima.

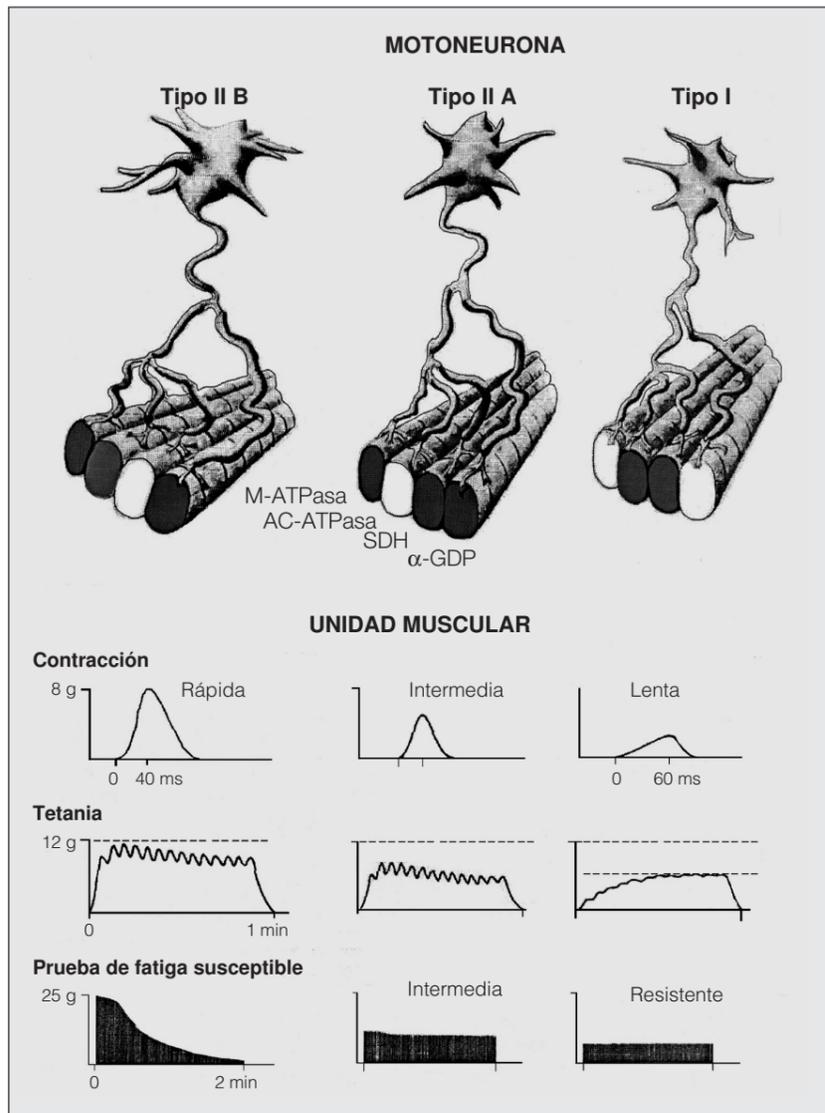


Fig. 3. Clasificación de las fibras musculares. M-ATPasa: miofibrillas ATPasa posterior a preincubación alcalina; AC-ATPasa: miofibrillas ATPasa posterior a preincubación ácida; SDH: succinato deshidrogenasa; α -GPD: glicero fosfato deshidrogenasa.

Evidencias de disfunción de los músculos esqueléticos en la EPOC

Evidencias estructurales

Recientemente algunos estudios han informado sobre la presencia de cambios estructurales y anomalías bioquímicas en los músculos esqueléticos de los pacientes con EPOC¹⁸⁻²⁷. Probablemente la alteración morfológica muscular más relevante es el cambio de dirección en la composición de las fibras de los MP y MR^{7,22,23}.

Las fibras musculares se clasifican desde el punto de vista histoquímico sobre la base de la actividad miosín ATPasa, o según su inmunocitoquímica (fig. 2). Las fibras tipo I son de contracción lenta, desarrollan tensiones relativamente cortas, y como dependen principalmente del metabolismo aeróbico son resistentes a la fatiga. En contraste, las fibras tipo IIb/x son de contracción rápida,

desarrollan largas tensiones, y al depender del metabolismo anaerobio (glicolítico) son susceptibles a la fatiga. Las fibras tipo IIa tienen propiedades intermedias, contracción rápida, desarrollan tensiones moderadas, son relativamente resistentes a la fatiga y se adaptan para trabajar en ambos metabolismos (aeróbico y anaerobio). En la figura 3 se muestran ejemplos de estas fibras.

En pacientes con EPOC, en comparación con sujetos normales, se describe en los MP una proporción mayor de fibras tipo II, principalmente IIb/x, sobre las fibras tipo I^{7,22,23}. Es probable que este cambio de fibras tipo I a IIb/x conlleve consecuencias funcionales en los músculos afectados, por tener estas propiedades contráctiles diferentes. La desviación también se acompaña de una mayor actividad glucolítica y menor capacidad oxidativa de los MP, lo que implica la pérdida de la resistencia a la fatiga.

Por otra parte, la molécula de miosina consta de dos cadenas pesadas y dos ligeras que junto con la actividad de la ATPasa determinan las características funcionales de la fibra muscular. En pacientes con EPOC se ha descrito una fracción elevada de cadena pesada en las moléculas de miosina tipo isoforma 2B⁷. Estos hallazgos podrían predecir una disminución de la función aeróbica de estos músculos.

Otros estudios han referido una disminución significativa en la densidad capilar (disminución de la relación capilar-fibra) en los MP de los pacientes con EPOC (fig. 4), similar a la descrita en insuficiencia cardíaca^{23,24}. Esto puede alterar la distancia de difusión, la transferencia del O₂ y, por tanto, la oxigenación celular.

Evidencias bioquímicas y metabólicas

Recientemente algunos autores han demostrado la producción temprana de ácido láctico durante el esfuerzo en pacientes con EPOC^{18,20}. Maltais et al evaluaron la relación entre la producción de ácido láctico y la capacidad oxidativa del músculo esquelético en EPOC y sujetos sanos durante el esfuerzo²⁰. Los resultados indican una disminución en la concentración de las enzimas oxidativas aeróbicas y no de las glucolíticas. La disminución de la actividad oxidativa podría ser por lo tanto un factor importante en la disminución del VO_{2 max}. De igual forma, la producción temprana de ácido láctico desencadenaría una mayor demanda ventilatoria y, por tanto, un consumo acelerado de la reserva ventilatoria durante el esfuerzo en estos pacientes³³.

Posteriormente este mismo grupo de autores sugieren que el transporte de O₂ hacia las extremidades inferiores es adecuado en los pacientes con EPOC¹⁹. Sobre la base de estos hallazgos, proponen que las anomalías en la función de los músculos esqueléticos son consecuencia de una disfunción muscular intrínseca (expresión de los efectos sistemáticos de la EPOC) y no de una deficiencia en el aporte de O₂ hacia los músculos.

Otros trabajos han referido una recuperación lenta de las concentraciones de fosfocreatina (PCr) posterior al ejercicio en la EPOC^{6,26,27}. La refosforilación de los fosfatos de alta energía es menos eficiente durante y después del esfuerzo en estos pacientes. Asimismo, el contenido de glucógeno tiende a ser bajo en la EPOC, mientras que las concentraciones de lactato son mayores comparadas con sujetos sanos. Parece ser que el metabolismo anaerobio se encuentra incrementado en estos pacientes, y como éste produce una menor cantidad de ATP, es probable que la disminución de la capacidad oxidativa mitocondrial tenga un papel determinante en la disfunción de los músculos esqueléticos y la intolerancia al ejercicio en EPOC.

Posibles factores determinantes de la disfunción de músculos esqueléticos en la EPOC

Efecto del decondicionamiento

Como lo señalamos anteriormente la intolerancia al ejercicio en EPOC cursa en forma paralela a la progresión de la enfermedad. Usualmente, los pacientes expe-

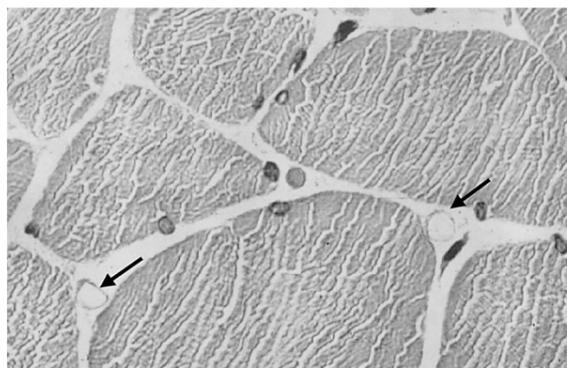


Fig. 4. Observación de los capilares perifibrilares en la tinción su hematoxilina-eosina de una sección transversal, obtenida de una muestra muscular procedente de un paciente con EPOC. (Imágenes cedidas por el laboratorio del Dr. J. Gea, Hospital Mar-IMIM, Barcelona.)

rimentan síntomas cuando se ejercitan. Como consecuencia de esto entran en un proceso de inactividad física y sedentarismo que los lleva a un importante decondicionamiento físico. De aquí el origen de la afirmación que dice “cuanto menos hagas, menos serás capaz de hacer”. Se crea entonces un círculo vicioso de inactividad, decondicionamiento e incapacidad, que es necesario romper para devolver al paciente su máximo nivel de capacidad e independencia funcional.

El decondicionamiento físico afecta la función de los MP a través de varios mecanismos³⁴. En primer lugar, por disminución en la actividad de las motoneuronas, con atrofia y pérdida de masa muscular³⁵. En segundo lugar, por reducción relativa en el porcentaje de fibras tipo I e incremento en el porcentaje de las fibras tipo IIb/x³⁶. Por último, por disminución en la actividad de las enzimas oxidativas y en la densidad capilar del músculo^{36,37}.

Alteraciones nutricionales e inflamación sistémica

Las alteraciones del estado nutricional que se producen en el curso evolutivo de la EPOC pueden afectar a la síntesis de proteínas musculares y la masa muscular. La etiología de la desnutrición no está completamente establecida, pero generalmente ha sido atribuida al déficit en la ingesta, aumento del consumo energético y últimamente a la presencia de una respuesta inflamatoria sistémica³⁸⁻⁴¹.

La ingesta dietética se encuentra frecuentemente disminuida en pacientes con EPOC por la presencia de síntomas como la disnea, fatiga y sensación de plenitud precoz.

En estudios recientes se han descrito valores elevados de mediadores inflamatorios en algunos pacientes con EPOC^{40,41}. Se cree que la inflamación sistémica puede disminuir el apetito y, por tanto, la ingesta dietética a través del efecto de la hormona reguladora del apetito, leptina⁴². Sobre esta base, se especula que estos mediadores pueden ser los responsables de la pérdida de peso y de la masa muscular. Sin embargo, desde hace mucho tiempo se conoce que los pacientes con EPOC pueden perder

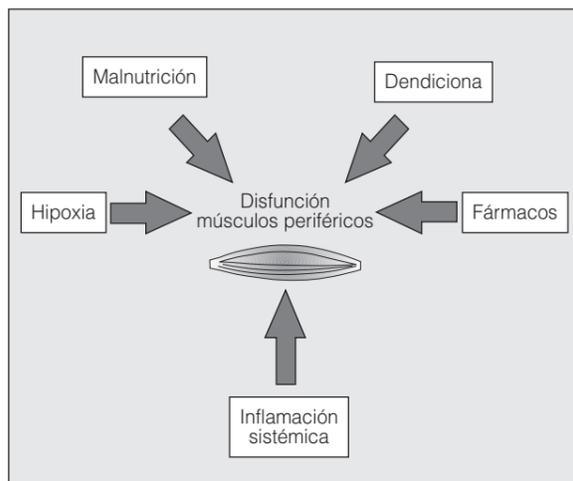


Fig. 5 Factores determinantes de la disfunción de músculos esqueléticos en EPOC.

peso, a pesar de tener un ingreso dietético equivalente o superior a los requerimientos diarios estimados^{43,44}. Esto indica que existen otros factores adicionales que tienden a evitar la ganancia ponderal en estos pacientes.

En pacientes con EPOC algunos estudios demuestran un incremento en el gasto energético en reposo (GER) y diario (GED), normalmente atribuido al incremento del costo ventilatorio⁴⁵. El aumento del trabajo de los MR determina un mayor consumo de O₂ y de nutrientes. Esto puede explicar el incremento del GED, pero no es suficiente para explicar el GER. Es probable que otros factores como el efecto termogénico de los agentes broncodilatadores o la inflamación sistémica contribuyan en elevar los requerimientos energéticos en reposo.

Todos estos hallazgos y otros de publicación recientes, que demuestran un incremento en la producción de factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa)⁴¹, relacionan fuertemente el proceso de inflamación sistémica con las alteraciones nutricionales y la disfunción de los músculos esqueléticos en EPOC.

Miopatía hipoxémica y medicamentosa

En la EPOC el transporte de O₂ hacia los MP y MR puede estar disminuido como consecuencia de la hipoxemia crónica y el compromiso hemodinámico descrito en estos pacientes^{8,10}. Existen evidencias en montañistas y en estudios animales que sugieren una disminución de la capacidad oxidativa y cambios en la distribución de las fibras musculares en condiciones de hipoxemia^{8,46-49}. Sin embargo, los estudios que han evaluado esta asociación han referido datos contradictorios, y por esto el papel que ejerce la hipoxemia en la disfunción de los MP sigue siendo un tema de controversia.

Recientemente, se ha descrito una relación inversa entre la actividad de la enzima citocromo-oxidasa y la presión de O₂ en sangre en la EPOC⁵⁰. Este estudio también pone de manifiesto una sobre-regulación genética de esta enzima que sugiere una respuesta compensatoria

ante el déficit de O₂ muscular. Alteraciones similares también se han descrito en otras condiciones que cursan con hipoxia celular por enfermedad vascular periférica^{51,52}. No puede excluirse, por tanto, un déficit en la transferencia de O₂ desde el capilar muscular a la célula como parte de las posibles alteraciones relacionadas con la hipoxemia crónica y la disfunción de los MP.

El uso crónico de glucocorticoides (GC) se ha relacionado con el desarrollo de alteraciones en los músculos esqueléticos en diferentes condiciones clínicas. Estudios con base clínica y en animales documentan los efectos adversos que ejercen los GC sobre el balance nitrogenado, la síntesis proteica, el catabolismo proteico muscular y la concentración plasmática de aminoácidos⁵³. Estos hallazgos sugieren que los GC probablemente estimulan la movilización de aminoácidos de las proteínas celulares, supliendo al hígado de precursores para la neoglucogénesis, lo que determina un cambio hacia el metabolismo glucolítico. Estudios experimentales han postulado que las fibras glucolíticas (tipo II) de los MP son las más vulnerables a sufrir los efectos adversos de los GC⁸. Sin embargo, la hipótesis de que los GC afectan selectivamente a las fibras tipo II y cambian la producción de energía en los MP hacia un metabolismo glucolítico, plantea una situación contradictoria que requiere futuras investigaciones.

Conclusiones

Los datos presentados en esta revisión indican que la disfunción de los músculos periféricos en pacientes con EPOC es un complejo proceso multifactorial, caracterizado por anomalías morfológicas y metabólicas probablemente determinadas por la contribución de diferentes factores como hipoxia crónica, decondicionamiento, anomalías nutricionales, medicamentos y el desarrollo de un proceso inflamatorio sistémico (fig. 5). Investigaciones futuras sobre los mecanismos y la contribución de cada uno de estos factores en la disfunción de los músculos esqueléticos son necesarias para aclarar muchas de las controversias relacionadas con este problema.

BIBLIOGRAFÍA

1. Decramer M, Gosselink R, Troosters T, Verschueren M, Evers G. Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur Respir J* 1997; 10: 417-423.
2. Bernard S, LeBlanc P, Whittom F, Carrier G, Jobin J, Belleau R, Maltais F. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 629-634.
3. 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.
4. Casaburi R. Skeletal muscle function in COPD. *Chest* 2000; 117: S267-S271.
5. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: a statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: S1-S40.
6. Sala E, Roca J, Marrades RM, Alonso J, González JM, Moreno A, Barbera JA, Nadal J, de Jover L, Rodríguez-Roisin R, Wagner PD. Effect of endurance training on skeletal muscle bioenergetic in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1726-1734.

7. Satta A, Migliori GB, Spanevello A, Neri M, Bottinello R, Canepari M, Pellegrino MA, Reggiani C. Fiber types in skeletal muscles of chronic obstructive pulmonary disease patients related to respiratory function and exercise tolerance. *Eur Respir J* 1997; 10: 2853-2860.
8. Gosker H, Wouters E, Van der Vusse GJ, Schols AM. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1033-1047.
9. Hamilton AL, Killian KJ, Summers E, Jones NL. Muscle strength symptom intensity, and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 2021-2031.
10. Montes de Oca M, Rassulo J, Celli B. Respiratory muscle and cardiopulmonary function during exercise in very severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1284-1289.
11. Montes de Oca M, Celli B, Rassulo J. Progresión de la disfunción de los músculos respiratorios en pacientes con enfermedad obstructiva crónica severa. *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 561-565.
12. Montes de Oca M, Celli BR. Respiratory muscle recruitment and exercise performance in eucapnic and hypercapnic severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 880-885.
13. Killian KJ, Leblanc P, Martin DH, Summers E, Jones NL, Campbell EJ. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 935-940.
14. Servera E, Giménez M, Mohan-Kumar T, Candina R, Bonassiss JB. Oxygen uptake at maximal exercise in chronic airflow obstruction. *Bull Europ Physiopathol Respir* 1983; 19: 553-556.
15. Mahler DA, Harver A. Prediction of peak oxygen consumption in obstructive airway disease. *Med Sci Sports Exerc* 1988; 20: 574-578.
16. Belman MJ. Exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1993; 48: 936-946.
17. Montes de Oca M, Celli BR. Prueba de esfuerzo cardiopulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 582-587.
18. Casaburi R, Patessio A, Ioli F, Zanaboni S, Donner CF, Wasserman K. Reduction in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 9-18.
19. Maltais F, Jobin J, Sullivan MJ, Bernard S, Whittom F, Killian KJ, Desmoneules M, Belanger M, LeBlanc P. Lower limb metabolic and hemodynamic responses during exercise in normal subjects and in COPD. *J Appl Physiol* 1998; 84: 1574-1580.
20. Maltais F, Simard AA, Simard C, Jobin J, Desgagnés P, Leblanc P. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 288-293.
21. Maltais F, Leblanc P, Simard C, Jobin J, Berube C, Bruneau J, Carrier L, Belleau R. Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 442-447.
22. Jakobsson P, Jorfeldt L, Brundin A. Skeletal muscle metabolites and fiber types in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease (COPD), with and without chronic respiratory failure. *Eur Respir J* 1990; 3: 192-196.
23. Whittom F, Jobin J, Simard PM, LeBlanc P, P. Simard S, Belleau R, Maltais F. Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in COPD patients. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30: 1467-1474.
24. Jobin J, Maltais F, Doyon JF, LeBlanc P, Simard AA, Simard C. Chronic obstructive pulmonary disease: capillarity and fiber-type characteristics of skeletal muscle. *J Cardiopulm Rehab* 1998; 18: 432-437.
25. Jakobsson P, Jorfeldt L, Heriksson J. Metabolic enzyme activity in the quadriceps femoris muscle in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 374-377.
26. Payen JF, Wuyam B, Levy P et al. Muscular metabolism during oxygen supplementation in patients with chronic hypoxemia. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 592-598.
27. Arnold D, Mathews P, Radda G. Investigation of human mitochondrial myopathies by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Ann Neurol* 1995; 18: 189-196.
28. Lipkin D, Jones D, Round J et al. Abnormalities of skeletal muscle in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1988; 18: 187-195.
29. Sullivan MJ, Green HJ, Cobb FR. Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patient with long-term heart failure. *Circulation* 1990; 81: 518-527.
30. Drexler H, Riede U, Munzel T et al. Alteration of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation* 1992; 85: 1571-1579.
31. Sullivan MJ, Green HJ, Cobb FR. Altered skeletal muscle metabolic response to exercise in chronic heart failure: relation to skeletal muscle aerobic enzyme activity. *Circulation* 1991; 84: 1597-1607.
32. Ralston MA, Merola AJ, Leier CV. Depressed aerobic enzyme activity of skeletal muscle in severe chronic heart failure. *J Lab Clin Med* 1991; 117: 370-372.
33. Casaburi R, Storer TW, Wasserman K. Mediation of reduced ventilatory response to exercise after endurance training. *J Appl Physiol* 1987; 63: 1533-1538.
34. Bloomfield SA. Changes in musculoskeletal structure and function with prolonged bed rest. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29: 197-206.
35. Berg HE, Tesch PA. Changes in muscle function in response to 10 days of lower limb unloading in humans. *Acta Physiol Scand* 1996; 157: 63-70.
36. Terjung RL, Dudley GA, Meyer RA. Metabolic and circulatory limitations to muscular performance at the organ level. *J Exp Biol* 1985; 115: 307-318.
37. Heriksson J, Reitman JS. Time course of changes in human skeletal muscle succinate dehydrogenase and cytochrome oxidase activities and maximal oxygen uptake with physical activity and inactivity. *Acta Physiol Scand* 1997; 99: 91-97.
38. Clapés Estapá J. Nutrición en la enfermedad respiratoria crónica. *Arch Bronconeumol* 1994; 30: 70-73.
39. Muers MF, Green JH. Weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1993; 6: 729-734.
40. Schols AM, Buurman WA, Staal van den Brekel et al. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51: 819-824.
41. Francia MD, Barbier D, Mege JL, Orejek J. Tumor necrosis factor-alpha levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1453-1455.
42. Schols AM, Creutzberg EC, Buurman WA, Campfield LA, Saris WH, Wouters EF. Plasma leptin is related to proinflammatory status and dietary intake in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 160: 1220-1226.
43. Hunter AM, Carey MA, Larsh HW. The nutritional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 376-381.
44. Vanderbergh E, Van de Woestijne JP, Gyselen A. Weight changes in the terminal stages of COPD. *Am Rev Respir Dis* 1967; 95: 556-565.
45. Schols AM, Fredix EW, Soeters PB, Westerterp KP, Wouters EF. Resting energy expenditure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 983-987.
46. 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.
47. Howald H, Pette D, Simoneau JA, Uber A, Hoppeler H, Cerretelli P. Effect of chronic hypoxia on muscle enzyme activities. *Int J Sports Med* 1990; 11: S10-S14.
48. Milley JR. Protein synthesis during hypoxia in fetal lambs. *Am J Physiol* 1987; 252: E519-E524.
49. Ishihara A, Itoh K, Oishi Y, Itoh M, Hirofujii C, Hayashi H. Effects of hypobaric hypoxia on histochemical fibre type composition and myosin heavy chain isoform component in the rat soleus muscle. *Pflüger Arch* 1995; 429: 601-606.
50. Sauleda J, Garcia-Palmer F, Wiesner RJ et al. Cytochrome oxidase activity and mitochondrial gene expression in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1413-1417.
51. Jansson E, Johansson J, Sylven C, Kaijser L. Calf muscle adaptation in intermittent claudication. Side-differences in muscle metabolic characteristics in patients with unilateral arterial disease. *Clin Physiol* 1998; 8: 17-29.
52. Lundgren F, Dahllof A-G, Schersten T, Bylund-Fellenius AC. Muscle enzyme adaptation in patients with peripheral insufficiency: spontaneous adaptation, effect of different treatment and consequences on walking performance. *Clin Sci* 1989; 77: 485-493.
53. DeCramer M, DeBock V, Dom R. Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1958-1964.