

ХРОНИЧНА ОБСТРУКТИВНА БЕЛОДРОБНА БОЛЕСТ И НАРУШЕНИЯ В СКЕЛЕТНАТА МУСКУЛАТУРА

Димо Димов^{1,2}, Тодор Атанасов²

¹Катедра „Вътрешни болести“, Медицински факултет, Тракийски университет, Стара Загора,

²Отделение по Пулмология, МБАЛ „Проф. д-р Стоян Киркович“, ЕАД, Стара Загора.
dmdimov65@yahoo.com

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES AND DISORDERS IN SKELETAL MUSCLE

Dimo Dimov^{1,2}, Todor Atanasov²

¹Department of Internal Medicine, Medical Faculty, Trakia University, Stara Zagora,
²University Hospital “Prof. Dr Stoyan Kirkovich”, Stara Zagora, dmdimov65@yahoo.com

ABSTRACT

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a chronic inflammatory disease of the lungs, but there are many systemic manifestations, of which perhaps the most important is the muscular dysfunction. Muscle dysfunction highly contributes to the reduction of physical capacity, the benefits of treatment and is an independent predictor of morbidity and mortality. Discovering the intimate molecular mechanisms leading to muscle dysfunction is key to developing new and changing of the old therapeutic strategies to combat muscle dysfunction in COPD.

The aim of this review is to summarize the knowledge on pathophysiological disorders of the peripheral muscles in COPD with special attention to skeletal muscle atrophy, the histological changes associated with redistribution of fiber types, changes in muscle bioenergy and blood flow on capillary level. A special place is taken by the information on pathogenic mechanisms of muscle dysfunction as imbalance of turnover of proteins, impaired nutrition of cells, reduced physical load on the muscles, use of systemic corticosteroids, tissue hypoxia and hypercapnia, inflammation, oxidative/nitrogen stress and mitochondrial impairment.

Keywords: COPD, systemic effects, muscle dysfunction

Въведение

Хроничната Обструктивна Белодробна Болест (ХОББ) е хронично възпалително заболяване на белите дробове, което засяга над 280 милиона души в цял свят, нареждайки се на четвърто място по смъртност като взема над 2,75 милиона жертви годишно (de Marco, Accordini et al. 2004; Rabinovich and Vilaro 2010). Счита се че до 2020-та година ще е третата причина за смъртност (Bruno and Valenti 2012).

Необратимата обструкция на въздухоносните пътища дефинира заболяването, но степента на обструкцията измерена с форсирания експираторен обем за първата секунда от издишването (FEV1) не винаги корелира с тежестта на симптомите и свързаното със здравето качество на живот и преживяемост на пациентите годишно (Rabinovich and Vilaro 2010).

ХОББ до голяма степен повлиява здравният статус и функционалният капацитет на пациентите. ХОББ не е само белодробно заболяване, а има и много системни прояви, от които вероятно най-важната е мускулната дисфункция (Andreassen and Vestbo 2003; Rabinovich and Vilaro 2010). Мускулната дисфункция активно допринася до намаляване на физическият капацитет, ползите от лечението и е независим предиктор на заболяемостта и смъртността. Вникването в молекулярните механизми водещи до мускулната дисфункция е

ключово за разработването на нови и преосмислянето на стари терапевтични стратегии за борба с мускулната дисфункция при ХОББ.

Недобрата поносимост към физическо натоварване е главното оплакване на пациентите с ХОББ и неправилно се е причислявало като резултат от ограниченията в респираторната система. Още преди над 15 години Killian и сътрудници доказаха че при здрави пациенти на същата възраст умората в долните крайници е много по-изразена при пациенти с ХОББ (Killian, Summers et al. 1992). Годици след него други изследователи доказаха че, умората в долните крайници при ХОББ пациенти е фактор наличен независимо от степента на обструкция на въздухоносните пътища (Jeffery Mador, Kufel et al. 2000; Gagnon, Saey et al. 2009).

От системните ефекти на болестта периферната мускулна дисфункция е една от най-важните и е основен виновник за ограничения физически капацитет, честите посещения при лекар и независим предиктор на заболяемостта и смъртността (Agusti, Noguera et al. 2003; Saey, Debigare et al. 2003).

Патофизиологични нарушения на периферните мускули

Мускулната дисфункция се характеризира с две свързани явления: а) неправилно функциониране на мускулите; и б) загуба на мускулна маса, което се наблюдава при част от пациенти (Agusti, Noguera et al. 2003).

Скелетно-мускулна атрофия

Загуба на мускулна маса е налице при 18 до 36% от пациентите с ХОББ и е виновна за загуба на тегло при 17 до 35% от пациентите в зависимост от изследваната популация (Schols, Soeters et al. 1993; Engelen, Schols et al. 1994). В действителност загубата на мускули е налице в 6 до 21% от пациентите с нормално тегло. Освен това, загуба на мускулна маса е свързано с мускулната сила и толерантността към упражнения независимо от обструкцията на въздухоносните пътища (Rabinovich and Vilaro 2010). От което следва, че мускулната загуба е по добър предказател на качеството на живот и преживяемостта отколкото теглото на пациента (Mostert, Goris et al. 2000; Marquis, Debigare et al. 2002; Rabinovich and Vilaro 2010).

Редица патофизиологични находки са отговорни за влошената функция на мускулите повечето от които идват от изледване на бедрените мускули от ХОББ пациенти (Rabinovich and Vilaro 2010).

Преразпределение на типовете влакна

Периферните скелетни мускули при пациенти с ХОББ са представени по-често от тип II влакна (с по-слаб окислителен капацитет) в сравнение с тип I влакна (с по-висок окислителен капацитет). Това увеличение на тип II фибрите се дължи на повишение броя на тип III влакна (Jakobsson, Jorfeldt et al. 1990; Jobin, Maltais et al. 1998; Whittom, Jobin et al. 1998; Gosker, Engelen et al. 2002).

Установено е, че III и хибридният IIa/III влакна са налични в по-големи количества при атрофии. При атрофия, причинена от намалена физическа активност се засягат най-вече тип I влакната (Booth and Gollnick 1983). Преобладаването на тип III влакна при атрофия при ХОББ подсказва други причини, като хипоксия и енергиен дисбаланс (Itoh, Moritani et al. 1990) (46-58).

Промяна в биоенергетиката на мускулите

Има проучвания, които показват дефицит в окисигенирането на периферните мускули при ХОББ, което корелира с толерантността към физическо натоварване (Jakobsson, Jorfeldt et al. 1990; Sala, Roca et al. 1999). Освен това е описана и по-ранно образуване на млечна киселина по времена упражнения при пациенти. Този феномен се обяснява с образуването на млечна киселина от бедрените мускули, а не от дихателните и допринася, поне частично, за обяснението на нетолерантността към упражнения при ХОББ пациенти (Engelen, Casaburi et

al. 1995). Това ранно образуване на млечна киселина, описано при физически натоварвания при ХОББ пациенти, може да се обясни с различни феномени като увредено доставяне на кислород към мускулите, преобладаването на мускулни влакна тип II с надделяващ анаеробен метаболизъм, или намалена оксигенация на мускулната клетка. Има убедителни доказателства, че енергийните нужди при периферните мускули са увеличени при такива пациенти (Hunter, Newcomer et al. 2001; Rabinovich and Vilaro 2010).

Промени в кръвоснабдяването на мускулите на капилярно ниво.

Изследвания с електронна и светлинна микроскопия показват че има редуцирана капилярна гъстота в периферната мускулатура на пациенти с ХОББ (Jobin, Maltais et al. 1998; Sala, Roca et al. 1999). Освен това са установени намален брой контакти между капилярите и мускулните влакна (Jobin, Maltais et al. 1998). Въпреки това, при някои изследвания не е доказана такава аномалия в мускулното кръвоснабдяване при пациенти с ХОББ, но голяма част от пациентите са били включени в програма за белодробна рехабилитация (Richardson, Leek et al. 2004). Установено е, че рехабилитацията води до повишен брой контакти между мускулните влакна и капилярите при пациентите с ХОББ (Whitton, Jobin et al. 1998). Тази промяна в структурата на микро-васкуларната мрежа има благоприятно влияние върху оксигенирането на тъканите, особено при тези пациенти с постоянна или преходна хипоксемия или в ситуации на повишено изискване на кислород от скелетните мускули при мускулно натоварване (Rabinovich and Vilaro 2010).

Патогенетични механизми на мускулна дисфункция

Въпреки голямата важност на скелетно мускулната дисфункция при ХОББ, патогенетичните механизми остават неясни. Предполагат се няколко възможни механизма за периферната мускулна дисфункция при пациенти с ХОББ (Rabinovich and Vilaro 2010):

1) Дисбаланс на синтез и разграждане на белтъци; 2) Хранителни нарушения; 3) Намалено натоварване на мускулите; 4) използване на системни кортикостероиди; 5) системна хипоксия и хиперкапния; 6) промени в мускулното ремоделиране; 7) възпаление; 8) оксидативен/азотен стрес; 9) митохондриални аномалии.

Дисбаланс на синтез и разграждане на белтъци

Скелетната мускулна маса се поддържа от деликатен баланс между синтеза на протеини и тяхното разграждане. Наблюдавания при ХОББ дисбаланс води до атрофия в отговор на променените изисквания към мускулните. Няколко проучвания показват реорганизация на протеините при пациенти с ХОББ, дължаща се на множество регулатори на хипертрофията и атрофията в посока – атрофия (Engelen, Deutz et al. 2000; Rabinovich and Vilaro 2010).

Нарушения в изхранването на клетките

Загубата на мускулна маса е основният механизъм водещ до загуба на телло наблюдавана при пациенти с ХОББ (Schols, Soeters et al. 1993). С изключение на екзацербациите, когато калорийният прием е намален, пациентите със стабилна ХОББ имат обичаен калориен прием (Plant, Brooks et al. 2010). Въпреки това, базалният метаболизъм е увеличен. Обичайно това се обяснява с повишената кислородна употреба на дихателните мускули (Baarends, Schols et al. 1995). Независимо от това, увеличеният прием на кислород при натоварване и повишените енергийни разходи по време на всекидневната активност може да доведат до увеличаване на енергийната консумация.

Увеличението на разходите на енергия заедно с недостатъчният калориен прием може да обясни загубата на мускулна маса при кахектични пациентите с ХОББ (Slinde, Ellegard et al. 2003).

Намалено натоварване на мускулите

Диспнеята при физическото натоварване е основното оплакване при пациенти с ХОББ, което води до заседнал начин на живот (Rabinovich and Vilaro 2010). Промените в

натоварването на мускулите имат голям ефект върху размера и метаболитния капацитет на фибрите (Ferrando, Lane et al. 1996). Фактът, че тренировъчното занимание допринася за подобряване на функцията на мускулите при пациенти с ХОББ, подчертава значението на белодробната рехабилитация (Maltais, LeBlanc et al. 1997; Sala, Roca et al. 1999). Освен това мускулните аномалии открити при ХОББ пациенти са подобни и при пациенти с други заболявания. (Franssen, Wouters et al. 2002)

Използване на системни кортикостероиди

Миопатии, свързани с приема на кортикостероиди, са най-честите фармакологични нежелани събития засягащи мускулите на пациенти с ХОББ. Има два описани варианта – хронична и остра стероидна миопатия. Хроничната стероидна миопатия се свързва с хроничното ползване на системни кортикостероиди – характеризира се с генерализирана мускулна атрофия с подчертан ефект над фибри тип Іх (Decramer, de Bock et al. 1996). Има тясна връзка между продължителността и дозите на лечението и настъпващите функционални и структурни промени (Decramer, Lacquet et al. 1994). Употребата на системни кортикостероиди за кратък период от време няма вреден ефект върху мускулите, докато дългосрочната употреба на кортикостероиди дори и при ниски дози има значителен ефект върху мускулната сила и маса (Hopkinson, Man et al. 2004).

Тъканна хипоксия и хиперкапния.

Хроничните или временни промени в нивата на артериалните кръвни газове са често срещани при ХОББ (Rabinovich and Vilaro 2010). Вредният ефект на тъканната хипоксия върху мускулите се подкрепя от няколко изследвания, направени на здрави хора изложени на височинна хипобарна хипоксия (Green, Sutton et al. 1985). Тъканната хипоксия лимитира продукцията на енергия и повлиява протеиновата синтеза и така води до загуба на мускула маса (Hopkinson, Man et al. 2004). Хиперкапнията увеличава вътреклетъчната ацидоза и по този начин инхибира активността на оксидативните ензими и увеличава разграждането на протеините (Sahlin, Edstrom et al. 1983; Rabinovich and Vilaro 2010).

Възпаление

ХОББ е хронично възпалително заболяване на белите дробове, характеризиращо се и с прояви на системно възпаление (Eid, Ionescu et al. 2001; Celli and MacNee 2004). Увеличението на про-възпалителните цитокини се свързва с намаляване на общото тегло и мускулна загуба, увеличени енергийни нужди на организма в покой (Eid, Ionescu et al. 2001; Debigare, Marquis et al. 2003). Установено е, че пациенти, които не могат да възвърнат изгубената мускулна маса са с високи нива на TNF- α в кръвта (Rabinovich, Figueras et al. 2003). Модели на клетъчни култури показват, че възпалителни цитокини като TNF- α стимулират разграждането на белтъци и повлияват мускулната диференциация чрез активиране на NF κ B от повишеното ниво на ROS в митохондриите (Li, Schwartz et al. 1998; Chandel, Trzyna et al. 2000).

Оксидативен/азотен стрес

Нарушеният баланс на оксиданти и антиоксиданти в клетката може да доведе до оксидативни нарушения на протеините, липидите и нуклеиновите киселини, процес познат като оксидативен стрес (Macnee and Rahman 1999; Emin, Yordanova et al. 2010; Mitev, Gradeva et al. 2010; Rossman, Groot et al. 2013). Оксидативният стрес може да повлиява мускулният контрактилитет, намалявайки мускулната сила и допринасяйки за мускулната умора (Koechlin, Couillard et al. 2004). Приема на атиоксиданти подобрява толерантността към упражнения при ХОББ (Rossman, Groot et al. 2013). Оксидативният стрес директно може да се свърже и с разграждането на мускулни влакна особено при пациенти с нисък ВМІ (Rabinovich, Bastos et al. 2007).

Митохондриални нарушения.

В сравнение със здрави хора пациентите с ХОББ имат намален брой на митохондрии в мускулните клетки (Gosker, Hesselink et al. 2007). Проучванията показват, че този феномен е ясно изразен при пациенти с нисък ВМІ в сравнение с ХОББ пациенти с нормален ВМІ (Rabinovich, Bastos et al. 2007). Освен това Picard и сътрудници доказват и намален прием на кислород от митохондриите при пациенти с ХОББ (Picard, Godin et al. 2008).

Действията, насочени към подобряване на периферната мускулна дисфункция.

Без съмнение, упражненията са най-успешната стратегия за лечение на мускулната дисфункция при пациенти с ХОББ (Spruit, Singh et al. 2013). Тренировките подобряват толеранса към натоварване като подобряват мускулната сила, издръжливостта и намалят умората (Sala, Roca et al. 1999). Упражненията повишават телесната маса като подобряват капацитета на мускулите за оксидация и разпределението на типовете влакна (Franssen, Broekhuizen et al. 2004; Vogiatzis, Terzis et al. 2005). Това ги прави очевидно препоръчителни за пациенти с ХОББ с намалена физическа толерантност независимо от степента на обструкция на дихателните пътища (GOLD 2011).

Подобряването на храненето не довежда до нормализиране теглото при пациенти с ХОББ (Ferreira, Brooks et al. 2012). Счита се, че това се дължи на повишените нива на системни възпалителни маркери. При анализ на пациенти с ХОББ се е установено, че подобряването на храненето увеличава преживяемостта на пациенти които за качили 2 кг или 1 точка от ВМІ (Prescott, Almdal et al. 2002).

Заклучение

ХОББ е хронично възпалително заболяване на белите дробове, но има и много системни прояви, от които вероятно най-важната е мускулната дисфункция. Мускулната дисфункция активно допринася до намаляване на физическият капацитет, ползите от лечението и е независим предиктор на заболеваемостта и смъртността. Вникването в молекулярните механизми водещи до мускулната дисфункция е ключово за разработването на нови и преосмислянето на стари терапевтични стратегии за борба с мускулната дисфункция при ХОББ.

Основните патофизиологични нарушения на периферните мускули при ХОББ се свеждат до скелетно-мускулната атрофия, хистологичните промени свързани с преразпределение на типовете влакна, промените в биоенергетиката на мускулите и в кръвоснабдяването им на капилярно ниво. Най-важните обсъждани патогенетични механизми за развитие на мускулна дисфункция са дисбалансът на синтеза и разграждане на белтъци, нарушенията в изхранването на клетките, намаленото натоварване на мускулите, използването на системни кортикостероиди, тъканната хипоксия и хиперкапния, системното възпаение, оксидативният/азотен стрес и наблюдаваните митохондриални нарушения.

Литература

1. Agustí, A. G., A. Noguera, et al. (2003). "Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease." *Eur Respir J* 21(2): 347-60.
2. Andreassen, H. and J. Vestbo (2003). "Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease: an epidemiological perspective." *Eur Respir J Suppl* 46: 2s-4s.
3. Vaarends, E. M., A. M. Schols, et al. (1995). "Metabolic and ventilatory response pattern to arm elevation in patients with COPD and healthy age-matched subjects." *Eur Respir J* 8(8): 1345-51.
4. Booth, F. W. and P. D. Gollnick (1983). "Effects of disuse on the structure and function of skeletal muscle." *Med Sci Sports Exerc* 15(5): 415-20.

5. Bruno, C. M. and M. Valenti (2012). "Acid-base disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pathophysiological review." *J Biomed Biotechnol* doi: 10.1155/2012/915150.
6. Celli, B. R. and W. MacNee (2004). "Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper." *Eur Respir J* 23(6): 932-46.
7. Chandel, N. S., W. C. Trzyna, et al. (2000). "Role of oxidants in NF-kappa B activation and TNF-alpha gene transcription induced by hypoxia and endotoxin." *J Immunol* 165(2): 1013-21.
8. de Marco, R., S. Accordini, et al. (2004). "An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages." *Thorax* 59(2): 120-5.
9. Debigare, R., K. Marquis, et al. (2003). "Catabolic/anabolic balance and muscle wasting in patients with COPD." *Chest* 124(1): 83-9.
10. Decramer, M., V. de Bock, et al. (1996). "Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease." *Am J Respir Crit Care Med* 153(6 Pt 1): 1958-64.
11. Decramer, M., L. M. Lacquet, et al. (1994). "Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction." *Am J Respir Crit Care Med* 150(1): 11-6.
12. Eid, A. A., A. A. Ionescu, et al. (2001). "Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease." *Am J Respir Crit Care Med* 164(8 Pt 1): 1414-8.
13. Emin, S., K. Yordanova, et al. (2010). "Total ferrous-reducing capacity of plasma in patients with COPD." *Trakia Journal of Sciences* 8, Suppl. 2: 205-213.
14. Engelen, M. P., R. Casaburi, et al. (1995). "Contribution of the respiratory muscles to the lactic acidosis of heavy exercise in COPD." *Chest* 108(5): 1246-51.
15. Engelen, M. P., N. E. Deutz, et al. (2000). "Enhanced levels of whole-body protein turnover in patients with chronic obstructive pulmonary disease." *Am J Respir Crit Care Med* 162(4 Pt 1): 1488-92.
16. Engelen, M. P., A. M. Schols, et al. (1994). "Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patients with COPD." *Eur Respir J* 7(10): 1793-7.
17. Ferrando, A. A., H. W. Lane, et al. (1996). "Prolonged bed rest decreases skeletal muscle and whole body protein synthesis." *Am J Physiol* 270(4 Pt 1): E627-33.
18. Ferreira, I. M., D. Brooks, et al. (2012). "Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease." *Cochrane Database Syst Rev* 2012(12).
19. Franssen, F. M., R. Broekhuizen, et al. (2004). "Effects of whole-body exercise training on body composition and functional capacity in normal-weight patients with COPD." *Chest* 125(6): 2021-8.
20. Franssen, F. M., E. F. Wouters, et al. (2002). "The contribution of starvation, deconditioning and ageing to the observed alterations in peripheral skeletal muscle in chronic organ diseases." *Clin Nutr* 21(1): 1-14.
21. Gagnon, P., D. Saey, et al. (2009). "Impact of preinduced quadriceps fatigue on exercise response in chronic obstructive pulmonary disease and healthy subjects." *J Appl Physiol* 107(3): 832-40.
22. GOLD (2011). "Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. Updated 2009." <http://www.goldcopd.com>.
23. Gosker, H. R., M. P. Engelen, et al. (2002). "Muscle fiber type IIX atrophy is involved in the loss of fat-free mass in chronic obstructive pulmonary disease." *Am J Clin Nutr* 76(1): 113-9.
24. Gosker, H. R., M. K. Hesselink, et al. (2007). "Reduced mitochondrial density in the vastus lateralis muscle of patients with COPD." *Eur Respir J* 30(1): 73-9.
25. Green, H. J., J. R. Sutton, et al. (1985). "Operation Everest II: adaptations in human skeletal muscle." *J Appl Physiol* 66(5): 2454-61.

26. Hopkinson, N. S., W. D. Man, et al. (2004). "Acute effect of oral steroids on muscle function in chronic obstructive pulmonary disease." *Eur Respir J* 24(1): 137-42.
27. Hunter, G. R., B. R. Newcomer, et al. (2001). "Muscle metabolic economy is inversely related to exercise intensity and type II myofiber distribution." *Muscle Nerve* 24(5): 654-61.
28. Itoh, K., T. Moritani, et al. (1990). "Hypoxia-induced fibre type transformation in rat hindlimb muscles. Histochemical and electro-mechanical changes." *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 60(5): 331-6.
29. Jakobsson, P., L. Jorfeldt, et al. (1990). "Skeletal muscle metabolites and fibre types in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease (COPD), with and without chronic respiratory failure." *Eur Respir J* 3(2): 192-6.
30. Jeffery Mador, M., T. J. Kufel, et al. (2000). "Quadriceps fatigue after cycle exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease." *Am J Respir Crit Care Med* 161(2 Pt 1): 447-53.
31. Jobin, J., F. Maltais, et al. (1998). "Chronic obstructive pulmonary disease: capillarity and fiber-type characteristics of skeletal muscle." *J Cardiopulm Rehabil* 18(6): 432-7.
32. Killian, K. J., E. Summers, et al. (1992). "Dyspnea and leg effort during incremental cycle ergometry." *Am Rev Respir Dis* 145(6): 1339-45.
33. Koechlin, C., A. Couillard, et al. (2004). "Does oxidative stress alter quadriceps endurance in chronic obstructive pulmonary disease?" *Am J Respir Crit Care Med* 169(9): 1022-7.
34. Li, Y. P., R. J. Schwartz, et al. (1998). "Skeletal muscle myocytes undergo protein loss and reactive oxygen-mediated NF-kappaB activation in response to tumor necrosis factor alpha." *Faseb J* 12(10): 871-80.
35. Macnee, W. and I. Rahman (1999). "Oxidants and antioxidants as therapeutic targets in chronic obstructive pulmonary disease." *Am J Respir Crit Care Med* 160(5 Pt 2): S58-65.
36. Maltais, F., P. LeBlanc, et al. (1997). "Intensity of training and physiologic adaptation in patients with chronic obstructive pulmonary disease." *Am J Respir Crit Care Med* 155(2): 555-61.
37. Marquis, K., R. Debigare, et al. (2002). "Mid thigh 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* 166(6): 809-13.
38. Mitev, D., H. Gradeva, et al. (2010). "Evaluation of thiol compounds and lipid peroxidative products in plasma of patients with COPD." *Trakia Journal of Sciences* 8 (Suppl. 2): 306-314.
39. Mostert, R., A. Goris, et al. (2000). "Tissue depletion and health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease." *Respir Med* 94(9): 859-67.
40. Picard, M., R. Godin, et al. (2008). "The mitochondrial phenotype of peripheral muscle in chronic obstructive pulmonary disease: disuse or dysfunction?" *Am J Respir Crit Care Med* 178(10): 1040-7.
41. Plant, P. J., D. Brooks, et al. (2010). "Cellular markers of muscle atrophy in chronic obstructive pulmonary disease." *Am J Respir Cell Mol Biol* 42(4): 461-71.
42. Prescott, E., T. Almdal, et al. (2002). "Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: results from the Copenhagen City Heart Study." *Eur Respir J* 20(3): 539-44.
43. Rabinovich, R. A., R. Bastos, et al. (2007). "Mitochondrial dysfunction in COPD patients with low body mass index." *Eur Respir J* 29(4): 643-50.
44. Rabinovich, R. A., M. Figueras, et al. (2003). "Increased tumour necrosis factor-alpha plasma levels during moderate-intensity exercise in COPD patients." *Eur Respir J* 21(5): 789-94.
45. Rabinovich, R. A. and J. Vilaro (2010). "Structural and functional changes of peripheral muscles in chronic obstructive pulmonary disease patients." *Curr Opin Pulm Med* 16(2): 123-33.

46. Richardson, R. S., B. T. Leek, et al. (2004). "Reduced mechanical efficiency in chronic obstructive pulmonary disease but normal peak VO₂ with small muscle mass exercise." *Am J Respir Crit Care Med* 169(1): 89-96.
47. Rossman, M. J., H. J. Groot, et al. (2013). "Oxidative stress and COPD: the effect of oral antioxidants on skeletal muscle fatigue." *Med Sci Sports Exerc* 45(7): 1235-43.
48. Saey, D., R. Debigare, et al. (2003). "Contractile leg fatigue after cycle exercise: a factor limiting exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease." *Am J Respir Crit Care Med* 168(4): 425-30.
49. Sahlin, K., L. Edstrom, et al. (1983). "Fatigue and phosphocreatine depletion during carbon dioxide-induced acidosis in rat muscle." *Am J Physiol* 245(1): C15-20.
50. Sala, E., J. Roca, et al. (1999). "Effects of endurance training on skeletal muscle bioenergetics in chronic obstructive pulmonary disease." *Am J Respir Crit Care Med* 159(6): 1726-34.
51. Schols, A. M., P. B. Soeters, et al. (1993). "Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation." *Am Rev Respir Dis* 147(5): 1151-6.
52. Slinde, F., L. Ellegard, et al. (2003). "Total energy expenditure in underweight patients with severe chronic obstructive pulmonary disease living at home." *Clin Nutr* 22(2): 159-65.
53. Spruit, M. A., S. J. Singh, et al. (2013). "An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation." *Am J Respir Crit Care Med* 188(8): 201309-1634ST.
54. Vogiatzis, I., G. Terzis, et al. (2005). "Skeletal muscle adaptations to interval training in patients with advanced COPD." *Chest* 128(6): 3838-45.
55. Whittom, F., J. Jobin, et al. (1998). "Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease." *Med Sci Sports Exerc* 30(10): 1467-74.