

**Correspondencia**

Dra. Bustamante Laura.

Urquiza 609. Buenos Aires. Argentina

Correo electrónico: laurambustamante@hotmail.com

Telefax: 4951-2988

Recibido: 17/08/2010

Aceptado: 21/02/2011

Discriminación de la limitación al ejercicio en pacientes EPOC severa en pruebas máximas y submáximas

Autores: Bustamante L., Sivori M., Lavagnino D., Martínez Fraga A., Sáenz C.

Laboratorio Pulmonar Unidad de Neumotisiología, "Hospital Ramos Mejía".

Buenos Aires. Argentina.

Resumen

No existe evidencia sobre la limitación por síntomas al ejercicio comparando pruebas máximas y submáximas en pacientes con EPOC.

Objetivos: Comparar la referencia de limitación por disnea o fatiga entre una prueba de ejercicio máxima y submáxima.

Métodos: Se incluyeron pacientes con EPOC moderada y severa (definición GOLD). Se clasificó como limitados por fatiga (LF) si en cicloergometría máxima tenían una diferencia ≥ 2 puntos en la escala de Borg para fatiga de miembros inferiores vs. disnea. Se los clasificó como limitados por disnea (LD) por lo inverso. Se les realizó pruebas ergométricas submáximas, evaluándolos igual.

Resultados: Se evaluaron 15 pacientes LD y 18 LF. En pacientes LF predominaban mujeres (LF 55.5 vs LD 26.6% $p: 0.034$), tenían menor índice peso/talla (LF 24.1 ± 3.2 vs. LD 26.8 ± 2.1 ; $p < 0.04$) y menor obstrucción al flujo aéreo (LF $47 \pm 13.8\%$ vs. LD $34.5 \pm 11.1\%$, $p < 0.047$). En pacientes con LF, las pruebas máximas y submáximas fueron concordantes (Borg 2.8 ± 2 ; 2.5 ± 2.2 , $p = \text{NS}$), pero no en aquellos con LD (Borg 5.7 ± 2.1 ; 3.3 ± 1.6 , $p = 0.014$). Las pruebas submáximas son específicas (100%: fatiga y 93.3%: disnea) y tienen pobre sensibilidad (44%: fatiga y 35.7%: disnea) para clasificar a los pacientes en la causa de limitación.

Conclusión: Los pacientes con LF presentan menor grado de obstrucción bronquial e índice peso-talla. En pacientes LF las pruebas máximas y submáximas fueron concordantes. Las pruebas submáximas son específicas pero tienen poca sensibilidad para clasificar por causa de limitación por síntomas.

Palabras clave > EPOC, pruebas de ejercicio, disnea, fatiga, limitación

Abstract

Discrimination of exercise limitation in submaximal and maximal exercise tests in severe COPD patients

There are no data about symptoms of activity limitation in COPD patients when maximal and submaximal exercise tests are compared.

Objective: To compare the activity limitation by dyspnea or fatigue between maximal and submaximal exercise tests.

Methods: Moderate and severe COPD patients were included (GOLD definition). They were classified as fatigue limited (FL) if Borg scale of fatigue at maximal exercise was ≥ 2 points vs. dyspnea; and dyspnea limited (DL) if it was the reverse. Each patient was evaluated in the same way with submaximal cycloergometry.

Results: 15 patients in the LD group and 18 patients in the LF group were evaluated. The LF patients were mainly women (FL 55.5 vs. DL 26.6% $p: 0.034$), had a low body-mass index (FL 24.1 ± 3.2 vs. DL 26.8 ± 2.1 ; $p < 0.04$) and less airway obstruction (FL $47 \pm 13.8\%$ vs. DL $34.5 \pm 11.1\%$, $p < 0.047$). Maximal and submaximal tests were concordant in FL patients (Borg 2.8 ± 2 ; 2.5 ± 2.2 , $p = \text{NS}$), but not in DL patients (Borg 5.7 ± 2.1 ; 3.3 ± 1.6 , $p = 0.014$).

Conclusions: FL COPD patients had less airway obstruction and body-mass index. In FL patients both tests were concordant. The submaximal exercise tests are specific but they have low sensitivity to determine the cause of symptom limitation.

Key words > COPD, exercise test, dyspnea, fatigue, limitation

Introducción

La EPOC afecta primariamente el tejido pulmonar, pero también produce importantes consecuencias a nivel sistémico¹. La intolerancia al ejercicio descrita en la EPOC, atribuida clásicamente a factores pulmonares, se relaciona también con fenómenos intrínsecos del músculo, por lo que la disnea no es la única causa de limitación al ejercicio².

Algunas series determinan que sólo un 26% de los pacientes tienen como causa de limitación la disnea. Sin embargo, en otros estudios es la fatiga³⁻⁵.

La disfunción muscular en la EPOC se refleja a través de la alteración de sus tres propiedades fisiológicas: fuerza, fatigabilidad y resistencia. El aumento en la fatigabilidad y la disminución de la resistencia son reflejo de la disfunción del músculo; la disminución en la fuerza se debe a la pérdida de unidades motoras y no a anomalías intrínsecas de las fibras musculares².

La caracterización de la causa de limitación al ejercicio se hace a través de pruebas de ejercicio submáximas y máximas de campo, como por ejemplo prueba de caminata de 6 minutos y prueba de caminata de carga progresiva (*shuttle test*) respectivamente, y pruebas de ejercicios de laboratorio (ergometría y pruebas de ejercicio cardiopulmonar con medición de consumo de oxígeno)^{1,6}.

El objetivo de este estudio es determinar la calificación de limitación al ejercicio por disnea o fatiga muscular periférica en pruebas de ejercicio máximas y submáximas en pacientes con EPOC severa.

Materiales y métodos

El estudio fue evaluado por el Comité de Ética Institucional y aprobado. Cada paciente firmó un consentimiento informado antes de ser incluido en este estudio, autorizando su participación.

Se enrolaron pacientes con diagnóstico de EPOC moderada y severa (definición GOLD), mayores de 40 años, tabaquistas o ex de más de 10 paquetes-año, con estabilidad clínica en el último mes (sin exacerbaciones, internación, administración de corticoides, cambio de tratamiento crónico respiratorio ni antibióticos) derivados al Laboratorio Pulmonar de la Unidad de Neumonología del Hospital J.M. Ramos Mejía¹.

A los pacientes se les realizó radiografía de tórax, gases en sangre, electrocardiograma en reposo y espirometría antes y 20 minutos después de la administración de 200 mcg de salbutamol⁷.

Se realizó una prueba cardiopulmonar con cicloergómetro para miembros inferiores (MI) con medición de gases espirados, del consumo de oxígeno (VO₂) en reposo y al ejercicio máximo, con escalones de 16 Watts por minuto, incremental y limitada por síntomas (Collins Plus, England, 1995); escala de disnea analógica visual de Borg en reposo y al ejercicio máximo de MI⁸⁻¹⁰.

Se incluyeron en el estudio a los pacientes que podían ser clasificados limitados por fatiga (LF) si en la respuesta a una cicloergometría máxima o submáxima tenían una diferencia igual o superior a 2 puntos en la escala de Borg para fatiga de miembros inferiores en comparación a la de disnea. Se los clasificó como limitados por disnea (LD) si se daba lo inverso. Se les realizaron 45 minutos después pruebas cicloergométricas al 75% de la carga máxima. Se los evaluó de la misma manera.

Para el análisis estadístico se verificó primero la distribución de las variables. Se analizó la sensibilidad y especificidad usando como patrón oro la prueba de ejercicio cicloergométrica (máxima o submáxima) que tuviera mayor poder de discriminación¹¹. Se empleó la prueba de Student para variables de distribución normal y la prueba U de Mann-Whitney en las que la condición no se cumplía. Se usó la prueba de chi cuadrado en el caso de variables cualitativas. Se obtuvieron media, desvío estándar e intervalo de confianza al 95%

para cada variable. Se consideró significativo el valor de $p < 0.05$.

Resultados

Fueron evaluados 33 pacientes con EPOC: 15 pacientes limitados por disnea (LD) y 18 por fatiga de miembros inferiores (LF) (Tabla 1).

Los pacientes LF eran predominantemente mujeres (hombre: mujer LF 8:10) a diferencia de los pacientes LD (11:4), ($p < 0.034$); tenían menor índice peso/talla (LF: 24.1 ± 3.2 vs. LD: 26.8 ± 2.1 , $p < 0.04$) y menor obstrucción al flujo aéreo expresado en FEV₁ post-broncodilatador, (LF: $47 \pm 13.8\%$ predicho vs. LD: $34.5 \pm 11.1\%$ predicho, $p < 0.047$) (Tabla 1).

Todos los pacientes presentaban hipoxemia leve (LF: 74 ± 13.8 mmHg; LD: 71.3 ± 8.1 mmHg, $p = \text{NS}$) y normocapnia (LF: 39.1 ± 4.6 mmHg; LD: 40.5 ± 2.1 mmHg, $p = \text{NS}$). El comportamiento del intercambio gaseoso en los pacientes con LF y LD se detalla en la Tabla 1. En la Tabla 2 se detallan las variables en respuesta al ejercicio máximo cardiopulmonar, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Se observa una tendencia a mayor afectación de la reserva ventilatoria en el grupo LD. La respuesta al ejercicio máximo fue la esperada en esta población de pacientes con clara limitación ventilatoria y disminución de la capacidad aeróbica (Tabla 2).

La discriminación en el grado de limitación fue superior en las pruebas máximas para fatiga en miembros inferiores y disnea ($p < 0.0000001$ y $p < 0.0003$, respectivamente) en comparación a las pruebas submáximas ($p < 0.008$ y $p = \text{NS}$, respectivamente) (Tabla 2).

Entre los pacientes con LF, la calificación de la disnea usando la escala de Borg en las pruebas máximas y submáximas fue similar ($p = \text{NS}$). En

Tabla 1: Características de la población

	LF (n:18)	LD (n=15)	p
Edad	68.6 ± 7.4	64 ± 6.3	NS
Hombre/Mujer	8/10	11/4	0.034
FEV ₁ post BD, %pred	47 ± 13.8	34.5 ± 11.1	0.047
Índice Peso Talla	24.1 ± 3.2	26.8 ± 2.1	0.04
Pa _{O₂'} , mmHg	74.6 ± 8	71.3 ± 8.1	NS
PaC _{O₂'} , mmHg	39.1 ± 4.6	40.5 ± 2.1	NS

Tabla 2: Calificación de la limitación al ejercicio

	LF Media \pm DS	LD Media \pm DS	P
Fatiga por Borg calificación en:			
-prueba máxima	6.4 ± 2.2	1.4 ± 1.1	< 0.0000001
-prueba submáxima	$4.8 \pm 2.6^*$	$2 \pm 1.5^\#$	< 0.008
Disnea por Borg calificación en:			
-prueba máxima	2.8 ± 2	5.7 ± 2.1	< 0.0003
-prueba submáxima	$2.5 \pm 2.2^\#$	$3.3 \pm 1.6^\circ$	NS
Carga ergométrica máxima, watts	39.4 ± 14.1	38.9 ± 14.7	NS
Cociente respiratorio máximo	1 ± 0.07	1 ± 0.02	NS
VO ₂ pico, ml/kg/min	14.8 ± 3.6	14.1 ± 3.4	NS
Umbral Anaeróbico, %VO ₂ max	38.8 ± 5.4	39.9 ± 4.2	NS
Reserva Ventilatoria,%	8.1 ± 3.4	6.5 ± 3	NS
Reserva Cardíaca,%	15.2 ± 4.3	14.2 ± 3	NS
Tiempo de resistencia, min	8.5 ± 5.6	5.5 ± 4.8	NS

* $p = 0.044$. # $p = \text{NS}$ ° $p = 0.014$

cambio la calificación de la fatiga de miembros inferiores se observa un mayor puntaje en la prueba máxima ($p = 0.044$) (Tabla 2).

Entre los pacientes con LD, la calificación de fatiga de miembros inferiores no varió entre ambas pruebas ($p = \text{NS}$), pero sí se observó mayor puntaje en la calificación por disnea en la prueba máxima ($p = 0.014$) (Tabla 2).

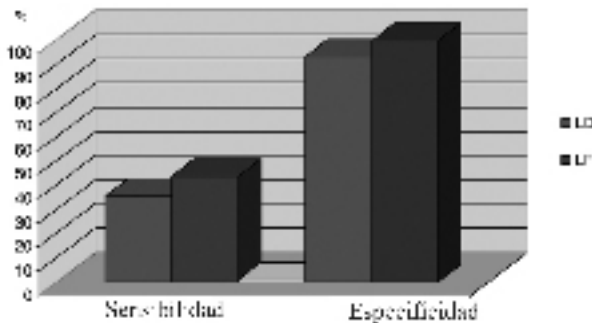
No hubo diferencias significativas desde el punto de vista estadístico en la carga máxima alcanzada en la cicloergometría máxima y el tiempo de resistencia en la cicloergometría submáxima entre ambos grupos ($p = \text{NS}$) (Tabla 2).

Tomando entonces como patrón oro de comparación la prueba máxima, la especificidad para clasificar el tipo de limitación al ejercicio para las pruebas submáximas fue de 100% para LF y 93.3% para LD y la sensibilidad fue de 44% para LF y 35.7% para LD (Figura 1).

Discusión

Las pruebas máximas tienen mayor poder discriminativo para la calificación de la limitación

Figura 1. Sensibilidad y especificidad de las pruebas submáximas en la discriminación de la limitación por disnea (LD) y por fatiga de miembros inferiores (LF)



al ejercicio por fatiga y disnea que las pruebas submáximas en pacientes con EPOC.

La intolerancia al ejercicio descrita en la EPOC, atribuida clásicamente a factores pulmonares, se relaciona también con fenómenos intrínsecos del músculo². La fuerza se halla disminuida en aproximadamente el 20-30% de los pacientes con EPOC moderado a grave. La fatiga muscular suele ser percibida en estos pacientes al finalizar una prueba en cicloergómetro. La resistencia muscular, altamente dependiente de la capacidad de transporte y consumo de oxígeno del organismo, también se encuentra disminuida en los pacientes con EPOC^{10, 12-14}.

La disfunción muscular afecta tanto a los músculos respiratorios como a los periféricos¹⁵.

La hiperinsuflación pulmonar y tiene un impacto directo sobre la función muscular inspiratoria, ya que modifica la longitud del diafragma y de los músculos intercostales externos, alejándolos de su posición óptima de contracción. Si sumamos la posible presencia de fenómenos inflamatorios, estrés oxidativo, comorbilidad y/o envejecimiento, así como fármacos con efectos negativos sobre el músculo, parece evidente que la función de éste no pueda estar preservada. En efecto, los músculos inspiratorios de los pacientes con EPOC presentan menor fuerza y resistencia que los de las personas sanas de su misma edad¹⁵.

En cuanto a los cambios fisiopatológicos del músculo periférico en la EPOC, existen dos fenómenos claramente diferenciados aunque posiblemente relacionados entre sí: por un lado la pérdida de masa muscular y por otro el funcionamiento muscular anómalo, que puede estar presente en el músculo remanente en aquellos sujetos con pérdida de masa

muscular así como en aquellos que no la presentan. Mientras que el aumento en la fatigabilidad y la disminución de la resistencia son reflejo de la disfunción del músculo; la disminución en la fuerza se debe a la pérdida de unidades motoras y no a anomalías intrínsecas de las fibras musculares^{2, 10, 16}.

Diversas revisiones han atribuido a las alteraciones del músculo periférico una naturaleza multifactorial del problema. Así es como encontramos alteraciones proteicas, nutricionales y metabólicas, disfunción muscular por el uso de corticosteroides, hipoxia tisular, hipercapnia, incremento de sustancias proinflamatorias y estrés oxidativo tanto a nivel sistémico como local. El sedentarismo presente en estos pacientes, relacionado a la disnea con el ejercicio, causa pérdida de masa muscular, reduce la capacidad de generar fuerza y disminuye el umbral de fatiga afectando la resistencia muscular^{2, 17, 18}.

La capacidad de ejercicio puede ser evaluada mediante pruebas que se realizan en el laboratorio pulmonar (pruebas de ejercicio cardiopulmonar) o bien con pruebas de campo (prueba de caminata de 6 minutos, prueba de caminata de carga progresiva o *shuttle test*)².

La prueba de ejercicio cardiopulmonar progresiva permite cuantificar parámetros en el pico de ejercicio, como la carga máxima tolerada en *watts* (en caso de realizarse en cicloergómetro) que puede utilizarse para la prescripción de ejercicio, y el consumo máximo de oxígeno y umbral anaeróbico. Es la mejor prueba que discrimina la causa de la limitación ventilatoria, circulatoria, cardiológica o metabólica, pero es onerosa y poco disponible en nuestro país². Una prueba de *shuttle test*, bicicleta o cinta ergométrica, con monitoreo de la frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno (SaO₂) y electrocardiograma son suficientes para la realización de una prueba máxima^{2, 9}.

Las pruebas de ejercicio submáximas pueden realizarse en un pasillo (prueba de caminata de 6 minutos), en una bicicleta ergométrica o una cinta². Permiten valorar el tiempo de resistencia a un determinando nivel de carga constante, que generalmente es del 75% de la carga tolerada en una prueba máxima, y permiten además la valoración de la cinética de consumo de oxígeno, un parámetro que refleja la capacidad oxidativa del músculo².

Existen diferentes métodos para calificar la fatiga muscular periférica que ya han sido descrip-

tos, como un pico de torque <75% en la extensión isométrica de rodilla o caída >15% en la fuerza del cuádriceps post-estimulación magnética del nervio femoral¹⁹⁻²¹. En este estudio se ha usado la escala de Borg modificada (0-10) ya que es una medida adecuada y puede tomarse en reposo, durante y al final del ejercicio². Ninguno de ellos ha sido comparado entre sí, y todos requieren de aparatología de medición onerosa y capacitación en su lectura. Originalmente, la elección de la herramienta escala analógica-visual de Borg para definir el factor limitante al ejercicio fue realizada debido a que es una variable fácil de medir, disponible y accesible, y está acreditada en varias guías y consensos de rehabilitación respiratoria^{1-2, 25, 26}. La elección del punto de corte para la diferenciación del criterio de LF en este estudio (dos o más puntos en la prueba máxima) se hizo en base a considerar que un punto es la diferencia clínica mínimamente significativa a una intervención terapéutica para esta variable, y por lo tanto considerar el doble de la unidad, permitiría un mayor poder discriminador^{2, 25-26}. Existen otros factores técnicos que pueden incrementar el reporte por parte del paciente de fatiga muscular como limitante como son las evaluaciones de ejercicio a través de pruebas máximas y la cicloergometría^{27, 28}. Podría considerarse como limitación de este estudio que no hayamos medido la fuerza muscular a través de los métodos convencionales, para poder relacionarla su disminución al reporte por parte del paciente de fatiga muscular.

En los pacientes con LD y LF, no impresionan que las pruebas submáximas sean un estímulo suficiente para discriminar la causa de limitación. En este estudio se observó que las pruebas submáximas si bien son altamente específicas (LF 100%; LD 93,3%), tienen pobre sensibilidad (LF 44%; LD 35,7%) para evaluar la limitación al ejercicio (Figura 1). Por lo tanto, las pruebas máximas son las requeridas como método de tamizaje. También Troosters y col. destacan que para una mejor caracterización de la causa de limitación al ejercicio se debe realizar una prueba de ejercicio máxima²².

Los pacientes con EPOC limitados por fatiga en nuestro estudio presentan menor grado de obstrucción bronquial tal como lo observaron Gosselink y col., que demostraron en 41 pacientes con EPOC que los factores que más afectaban en la respuesta al ejercicio eran la debilidad muscular y el grado de obstrucción bronquial²³. En este estudio se observó una tendencia estadísticamente no significativa a

mayor grado de afectación de la limitación ventilatoria al ejercicio máximo en el grupo LD. Entre los pacientes limitados por disnea se observó que presentan mayor índice peso-talla (IMC). Es sabido que la obesidad es causa de disnea debido a restricción mecánica ventilatoria. En publicaciones recientes se han implicado otros factores humorales como las adipoquinas²⁴. Pero por otra parte, en este estudio se observó una significativa disminución del IMC en el grupo LF. Rabinovich y col. han demostrado en pacientes con IMC bajo, menor incremento de la capacidad de ejercicio (13±5.2% en el grupo IMC normal, vs. 10 ± 5.6% en el grupo IMC bajo), y mayor depleción de glutatión-una molécula que bloquea el estrés oxidativo- en el grupo IMC bajo, lo que sugiere que el estrés oxidativo juega un rol importante en pacientes con EPOC con emaciación muscular²⁹. Probablemente, los mecanismos de disfunción muscular y la fatigabilidad estén ligados en los pacientes con EPOC y bajo peso a mayor estrés oxidativo^{10, 14}.

Como conclusión, las pruebas máximas tienen mayor poder discriminativo para la calificación de la limitación al ejercicio por fatiga y disnea que las pruebas submáximas en pacientes con EPOC severa. Se ha provisto de una herramienta fácil de tomar y disponible como es la escala de Borg para la discriminación de la limitación al ejercicio, pero que no suplanta la adecuada caracterización de ella realizada por la prueba cardiopulmonar en pacientes con asociación de patologías.

Conflicto de intereses: Los autores no declaran ningún conflicto de intereses con el contenido del manuscrito.

Bibliografía

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO. Workshop Report. Disponible en: www.goldcopd.com.
2. Sívori M, Almeida M, Benzo R, et al. Nuevo Consenso Argentino de Rehabilitación Respiratoria. Medicina 2008; 68: 325-44.
3. Saey D, Michaud A, Couillard A, et al. Contractile Fatigue, Muscle Morphometry, and Blood Lactate in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 1109-15.
4. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Exercise training in COPD: how to distinguish responders from nonresponders. J Cardiopulm Rehabil 2001; 21: 10-7.
5. Zu Wallack RL, Patel K, Reardon JZ, Clark BA, Normandin EA. Predictors of improvement in the 12-minute walking

- distance following a six-week outpatient pulmonary program. *Chest* 1991; 99: 805-88.
6. Magnussen H. Exercise limitation in COPD: mechanisms, assessment and treatment. *Eur Respir Rev* 2004; 13: 89, 35-9.
 7. ATS/ERS TASK FORCE: Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-38.
 8. Borg G. Psychophysical basis of perceived exertion. *Med Sci Sports Exer* 1982; 14: 377-81.
 9. American Thoracic Society, American College of Chest Physicians ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 211-77.
 10. Killian KJ, Summers E, Jones NL, Campbell EJ. Dyspnea and leg efforts during incremental cycle ergometry. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1339-45.
 11. Gordis L. Epidemiology. Chapter 4: Assessing the validity and reliability of diagnostic and screening tests. 2nd. Ed. W.B:Saunders. Philadelphia. 2000: 63-81
 12. 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: 629-34.
 13. 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: 2021-31.
 14. Mador MJ, Kufel TJ, Pineda L. Quadriceps fatigue after cycle exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 447-53.
 15. Gea J, Barreiro E. Actualización en los mecanismos de disfunción muscular en la EPOC *Arch Bronconeumol* 2008; 44: 328-37.
 16. Satta A, Migliori GB, Spanevello A, et al. Fiber types in skeletal muscles of chronic obstructive pulmonary disease patients related to respiratory function and exercise tolerance. *Eur Respir J* 1997; 10: 2853-60.
 17. Rabinovich RA, Figueras M, Ardite E, et al. Increased tumour necrosis factor-alpha plasma levels during moderate-intensity exercise in COPD patients. *Eur Respir J* 2003; 21: 789-94.
 18. Rabinovich RA, Ardite E, Troosters T, et al. Reduced muscle redox capacity after endurance training in COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1114-8.
 19. Saey D, Debigare R, Leblanc P, et al. Contractile leg fatigue after cycle exercise: a factor limiting exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 425-430.
 20. Spruitt MA, Gosselink R, Troosters T, De Paep K, Decramer M. Resistance versus endurance training in patients with COPD and peripheral muscle weakness. *Eur Respir J* 2002; 19: 1072-8.
 21. Mador MJ, Kufel TJ, Pineda LA. Effect of pulmonary rehabilitation on quadriceps fatigability during exercise. *Am J Crit Care Med* 2001; 163: 930-5.
 22. Troosters T, Casabury R, Gosselink R, Decramer M. Pulmonary Rehabilitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 19-38.
 23. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 976-80.
 24. Sood A. Obesity, adipokines and lung disease. *J Apply Physiol* 2010; 108: 744-53.
 25. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, et al. ATS/ERS Task Force: Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to bio markers. *Eur Respir J* 2008; 31: 416-68.
 26. Make B. How can we assess outcomes of clinical trials: the MCID approach? *J COPD* 2007; 4: 191-4.
 27. Pepin V, Saey D, Whittom F, Leblanc P, Maltais F. Walking versus cycling: sensitivity to bronchodilation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1517-22.
 28. O'Donnell D, Laveneziana P. Dyspnea and activity limitation in COPD: mechanical factors. *J COPD* 2007; 4: 225-236.
 29. Rabinovich R, Ardite E, Mayer AM, Figueras Polo M, Vilaro J, Argiles J, et al. Training repletes muscle glutathione in patients with COPD and low body mass index. *Respiration* 2006; 73: 757-61.