- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Tue, 08 Jul 2025, 10:50:20

# Alterazioni muscolari e intolleranza allo sforzo nello scompenso cardiaco congestizio: ruolo centrale della periferia

Mariantonietta Cicoira

*Sezione di Cardiologia, Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche, Ospedale Civile Maggiore, Verona*

*Key words:*
**Exercise tolerance;**
**Heart failure;**
**Skeletal muscle myopathy.**

**Chronic heart failure (CHF) patients are characterized by a reduction in functional capacity, which appears to have only a weak relation with central hemodynamic parameters.**

**Recent studies suggest that changes in the periphery, like those occurring in the skeletal muscles of patients with CHF, might play an important role in the origin of symptoms and exercise intolerance in this condition. It has been shown that biochemical and histological changes in the skeletal muscles of CHF patients relate with the degree of exercise intolerance, as expressed by peak oxygen consumption ($pVO_2$) better than resting hemodynamic parameters.**

**A reduction in skeletal muscle mass represents another important determinant of exercise intolerance in CHF patients. In a recent study, in fact, it has been shown that the total skeletal muscle mass, as assessed by total body X-ray absorptiometry, is a significant predictor of $pVO_2$ in a population of ambulatory CHF patients independently of NYHA functional class and neurohormonal activation. The relation between skeletal muscle mass and $pVO_2$ might also contribute to explain the differences in exercise capacity observed between men and women. This relation is not surprising, as oxygen uptake during exercise occurs in the metabolically active tissues, i.e. the skeletal muscles. For the same reason, the correction of $pVO_2$ for skeletal muscle mass instead of total body weight would represent a more physiological approach. This correction might also contribute to improve the prognostic power of $pVO_2$ in those groups of patients, like women and obese patients, in whom it is still not clear.**

**Finally, the relationship between skeletal muscle changes and exercise intolerance suggests the possibility to modify the peripheral changes in order to improve functional capacity in CHF patients. Recent studies have shown that the administration of ACE-inhibitors and angiotensin II receptor blockers can improve the properties of the skeletal muscles in animal and human models. Another important tool to improve exercise capacity in CHF patients is represented by rehabilitation. Exercise training, in fact, allows to obtain an improvement in $pVO_2$, which parallels important biochemical and histological changes in the skeletal muscles.**

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (9): 908-912)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto il 10 aprile 2002; nuova stesura il 6 giugno 2002; accettato il 24 giugno 2002.

*Per la corrispondenza:*

Dr.ssa Mariantonietta Cicoira

*Sezione di Cardiologia*
*Dipartimento di*
*Scienze Biomediche*
*e Chirurgiche*
*Ospedale Civile Maggiore*
*Piazzale Stefani, 1*
*37126 Verona*

## Introduzione

Lo scompenso cardiaco congestizio (SCC) è una sindrome gravata da una prognosi infausta e caratterizzata da dispnea e ridotta tolleranza allo sforzo. La gravità della limitazione funzionale presenta un'ampia variabilità interindividuale, e sembra avere scarsa correlazione con il grado di disfunzione ventricolare sinistra a riposo[1]. Questo dato ha diverse possibili spiegazioni. In primo luogo, la funzione ventricolare a riposo ha scarsa correlazione con l'emodinamica centrale durante sforzo, perciò predice solo debolmente il grado di tolleranza allo sforzo[2]. Inoltre, si verifica nel polmone un "mismatch" ventilazione-perfusione che può contribuire a determinare sintomi quali la dispnea da sforzo e la ridotta capacità di tollerare l'esercizio[3]; infine, è possibile che le alterazioni periferiche, conseguenza sistemica dello SCC, possano diventare il fattore limitante lo sforzo più della disfunzione ventricolare stessa[4-6].

## Scompenso cardiaco congestizio e consumo di ossigeno di picco

Nei soggetti sani l'esercizio fisico è possibile fino al raggiungimento della portata cardiaca massimale. Questo corrisponde al consumo di ossigeno di picco ($pVO_2$) massimale. A circa il 60-70% del $VO_2$ massimale si verifica un eccesso di produzione di anidride carbonica ($CO_2$) rispetto al $VO_2$ causato da un ridotto apporto di ossigeno, che porta ad un metabolismo muscolare anaerobio con produzione di lattati. Questo punto è chiamato soglia anaerobia. Nella

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Tue, 08 Jul 2025, 10:50:20



maggior parte dei soggetti sani l'esercizio fisico è limitato dalla riserva cardiaca, e solo raramente dalla funzione polmonare.

In pazienti non edematosi e clinicamente stabili affetti da SCC l'esercizio submassimale e la risposta emodinamica centrale che lo accompagna può essere normale, con una perfusione muscolare scheletrica conservata a spese di vasocostrizione in altri distretti. L'esercizio viene interrotto bruscamente spesso a valori di quoziente respiratorio (rapporto della $CO_2$ prodotta rispetto al $VO_2$) non di molto superiore ad 1.0, indicando che la riserva cardiopolmonare massimale non è stata raggiunta. Ulteriore evidenza di questo è fornita dal fatto che l'esercizio combinato di braccia e gambe determina un incremento del $pVO_2$ nei pazienti affetti da SCC ma non nei soggetti sani. Questo suggerisce che il cuore ha la capacità di incrementare la portata e quindi il fattore limitante è rappresentato o dai sintomi, o dall'incapacità dei muscoli scheletrici degli arti inferiori di utilizzare ulteriormente l'ossigeno. Inoltre, Harrington et al.[7] hanno dimostrato che la ridotta massa muscolare che caratterizza i pazienti affetti da SCC è un predittore della risposta ventilatoria durante esercizio fisico, espressa come ventilazione minuto/produzione di $CO_2$ ($VE/VCO_2$). L'ipotesi comunemente accettata per spiegare l'aumento della ventilazione polmonare durante esercizio era invece una ridotta perfusione polmonare dovuta alla disfunzione ventricolare destra, con conseguente "mismatch" ventilo-perfusorio[8]. Se questa ipotesi fosse vera, utilizzando solo un piccolo gruppo di muscoli, si dovrebbe osservare una minore $VE/VCO_2$; invece, nel lavoro di Harrington et al., la maggiore risposta ventilatoria si osservava con il solo esercizio delle braccia; è possibile perciò che uno stimolo a partenza dai muscoli scheletrici influenzi la risposta ventilatoria. Questo trova conferma negli studi di Piepoli et al.[9], i quali hanno dimostrato l'esistenza di un metaboriflesso muscolare (o ergoriflesso), capace di stimolare la ventilazione polmonare durante esercizio; inoltre, questo riflesso è aumentato nei pazienti affetti da SCC[10]. Quindi il fattore limitante l'esercizio fisico nella maggior parte dei pazienti affetti da SCC potrebbe risiedere nella periferia.

## Alterazioni muscolari scheletriche nei pazienti affetti da scompenso cardiaco

Negli ultimi anni l'attenzione si è spostata dal cuore alle alterazioni periferiche nello SCC[11,12]. Sono state riportate alterazioni del flusso ematico periferico, della funzione endoteliale, del polmone e dei muscoli scheletrici[13,14]. Questi fattori, da soli o in combinazione tra di loro, possono portare ad astenia e dispnea durante esercizio fisico. Il grado di tolleranza allo sforzo correla meglio con questi fattori periferici che con le variabili emodinamiche[15]. I pazienti affetti da SCC presentano un precoce rilascio di lattati dai muscoli scheletrici nonostante un flusso ematico muscolare normale. Questo dato è in accordo con un alterato metabolismo indipendente dall'apporto ematico. Inoltre, sono state riportate alterazioni istologiche, mitocondriali, degli enzimi ossidativi ed uno shift delle catene pesanti della miosina verso il tipo IIb[16].

I muscoli scheletrici dei pazienti affetti da SCC presentano numerose alterazioni. Le anomalie metaboliche comprendono una precoce comparsa di condizioni anaerobie, deplezione di fosfati ad alta energia, e acidificazione intramuscolare precoce. Studi bioptici hanno confermato deficit di enzimi ossidativi e lipolitici, di succinato deidrogenasi e citrato sintetasi e di β-idrossiacil deidrogenasi[17-19]. Inoltre, in un recente lavoro, Adams et al.[20] hanno mostrato un aumento dei nuclei apoptotici nei muscoli scheletrici dei pazienti affetti da SCC lieve-moderato rispetto ad un gruppo di volontari sani; inoltre, nello stesso studio il numero di cellule apoptotiche era un significativo predittore del $pVO_2$ in questi pazienti.

Alle alterazioni istologiche e biochimiche si accompagna una riduzione della forza muscolare, con precoce faticabilità[21]. Queste alterazioni sono in parte sovrapponibili a quelle osservate durante decondizionamento fisico e sono in parte reversibili dopo un programma di riabilitazione[22]. Inoltre, i muscoli scheletrici vanno progressivamente incontro ad atrofia, fino allo stadio estremo della cachessia[23]. Queste alterazioni correlano con il grado di intolleranza allo sforzo meglio dei parametri di funzione sistolica a riposo. Meno chiara è invece la loro eziologia.

## Genesi delle alterazioni muscolari

Il decondizionamento contribuisce in parte all'insorgenza della miopatia nei pazienti con SCC, ma probabilmente giocano un ruolo importante soprattutto altri fattori. La maggior parte delle alterazioni è stata descritta in pazienti con marcata perdita della massa muscolare scheletrica[24], ed è ben noto che questi pazienti sono anche quelli con il maggior grado di attivazione neuroendocrina ed immunitaria[25]. In un recente studio, abbiamo dimostrato che anche in una popolazione di pazienti non cachettici, livelli elevati di fattore di necrosi tumorale (TNF)-α si associano ad una ridotta massa muscolare e ad una comparsa precoce di affaticabilità[26].

Inoltre, i pazienti cachettici presentano anche il quadro della resistenza all'ormone della crescita (GH), un importante fattore con effetti anabolici[27,28]. La comparsa e la progressione delle alterazioni muscolari nei pazienti con SCC sembrerebbe quindi essere strettamente legata alle alterazioni neuroendocrine ed immunitarie, ma l'esatta genesi della miopatia non è ancora stata chiarita. In alcuni casi potrebbe giocare un ruolo anche il decondizionamento, insieme all'attivazione di fattori catabolici ed alla riduzione di fattori anabolici, come l'insulino-resistenza, l'aumento delle catecolamine e del TNF-α. In alcuni pazienti, infine, potrebbero essere importanti anche l'anoressia ed il ridotto assorbimento intestinale.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Tue, 08 Jul 2025, 10:50:20



## Massa muscolare scheletrica e tolleranza allo sforzo

Una riduzione della massa muscolare scheletrica rappresenta un altro importante fattore che contribuisce alla limitazione funzionale nei pazienti affetti da SCC[29]. È ben noto come nei soggetti sani il $pVO_2$ sia dipendente dalla massa magra totale. Per determinare il ruolo della massa muscolare scheletrica sulla tolleranza allo sforzo anche nei pazienti affetti da SCC abbiamo sottoposto 120 pazienti ambulatoriali a test cardiopolmonare e misurazione della composizione corporea mediante densitometria "total body". Questo esame consente una valutazione accurata della massa magra totale e regionale[30] in maniera rapida, non invasiva, e con una bassa esposizione alle radiazioni. Nella nostra popolazione, la massa magra totale ed appendicolare correla significativamente con il $pVO_2$ all'analisi univariata, (entrambe $p < 0.0001$) (Fig. 1), ma soprattutto il loro potere predittivo era indipendente da altri parametri, quali funzione ventricolare, attivazione neuroendocrina e classe funzionale NYHA[31]. La dipendenza del grado di tolleranza allo sforzo dalla massa muscolare scheletrica contribuisce anche a spiegare le differenze in $pVO_2$ osservate tra uomini e donne. Correggendo il $pVO_2$ per la massa magra totale invece che per il peso corporeo, la differenza osservata tra uomini e donne scompare, dimostrando che il diverso grado di tolleranza allo sforzo è legato alla diversa composizione corporea nei due sessi, come rappresentato in figura 2.

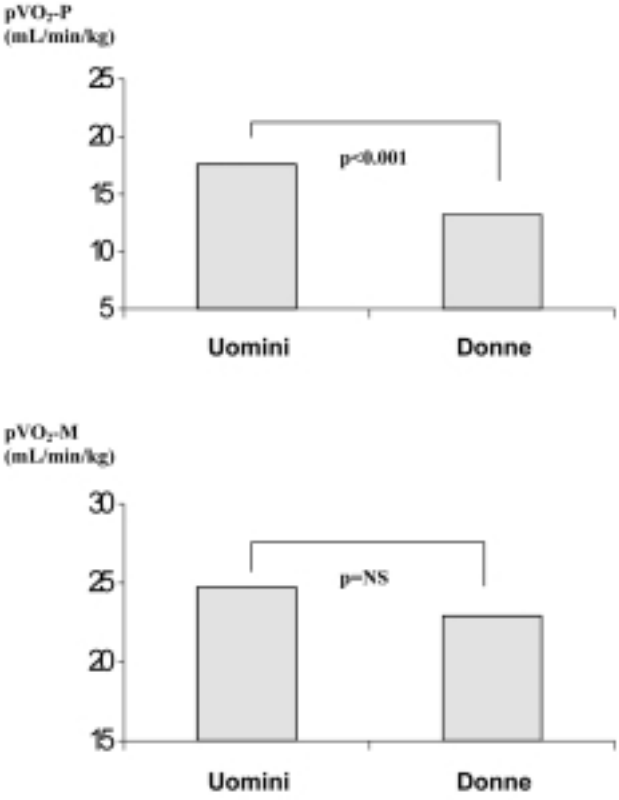


**Figura 2.** *La figura rappresenta il consumo di ossigeno di picco corretto per il peso corporeo ($pVO_2$-P) e per la massa magra totale ($pVO_2$-M) in una popolazione di pazienti affetti da scompenso cardiaco congestizio, divisi per il sesso.*

## Muscolo scheletrico e prognosi

In base a quanto riportato sopra, risulta chiaro il legame tra $pVO_2$ e alterazioni qualitative e quantitative del muscolo scheletrico nei pazienti affetti da SCC. Questa relazione, d'altra parte, risulta ovvia. Infatti il $VO_2$ durante esercizio fisico avviene prevalentemente nei tessuti metabolicamente attivi, ovvero nei muscoli scheletrici. L'espressione del $pVO_2$ per il peso corporeo totale rappresenta quindi un bias fisiopatologico, in quanto sarebbe più corretto dividerlo solo per la massa magra. Questa correzione potrebbe contribuire anche a migliorare il potere prognostico del $pVO_2$, in particolar modo in quei gruppi di pazienti nei quali il suo utilizzo non è ancora completamente chiaro, come le donne ed i pazienti con SCC lieve.

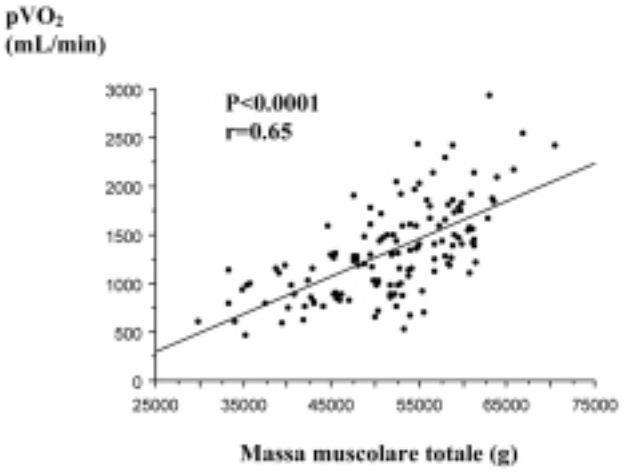


**Figura 1.** *Relazione lineare tra massa muscolare scheletrica totale e consumo di ossigeno di picco ($pVO_2$) in 120 pazienti ambulatoriali affetti da scompenso cardiaco congestizio.*

Per saggiare questa ipotesi, abbiamo studiato prospetticamente 272 pazienti ambulatoriali affetti da SCC, e li abbiamo sottoposti a test cardiopolmonare e densitometria "total body". Tutti i pazienti sono stati sottoposti a follow-up clinico, considerando la mortalità per tutte le cause come endpoint primario. Il potere prognostico del $pVO_2$ corretto per la massa magra era significativamente superiore a quello del $pVO_2$ corretto per il peso corporeo nella popolazione totale e anche nei pazienti con SCC lieve (classe NYHA I e II), nei quali quest'ultimo non era un predittore di mortalità[32]. La valutazione della composizione corporea nei pazienti con SCC potrebbe perciò aiutare a migliorare il potere prognostico del $pVO_2$, in particolar modo nelle donne e nei pazienti obesi, per i quali il potere predittivo del $pVO_2$ non è ancora chiaro.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Tue, 08 Jul 2025, 10:50:20



## Potenziali implicazioni terapeutiche

La stretta relazione tra alterazioni muscolari scheletriche ed intolleranza allo sforzo ha suggerito la possibilità di intervenire sulle alterazioni periferiche per migliorare la capacità funzionale dei pazienti affetti da SCC. In uno studio recente Dalla Libera et al.[33] hanno dimostrato che la somministrazione dell'antagonista recettoriale dell'angiotensina II irbesartan è in grado di prevenire l'apoptosi dei miociti e l'atrofia nel muscolo scheletrico in un modello animale; inoltre, nello stesso lavoro, la somministrazione dell'irbesartan era in grado di prevenire anche lo shift delle catene pesanti della miosina. Questo dato è in accordo con i risultati di un altro lavoro dello stesso gruppo[34], che ha dimostrato un miglioramento del $pVO_2$ dopo somministrazione di losartan ed enalapril ed un parallelo reshift delle catene pesanti della miosina verso il tipo lento. I farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone sono quindi in grado di migliorare la capacità funzionale dei pazienti affetti da SCC mediante effetti sul muscolo scheletrico. È possibile inoltre che in futuro anche i farmaci anti-TNF-$\alpha$[35] vengano utilizzati per rallentare la miopatia nello SCC. Esistono infatti dati dimostranti un ruolo proapoptotico del TNF-$\alpha$ sui miociti scheletrici in un modello sperimentale di SCC[36]. Tuttavia, questa è soltanto un'ipotesi che necessita di ulteriori conferme.

Un'altra potenziale strategia terapeutica è rappresentata dal GH. La somministrazione di GH nei pazienti con SCC migliora i sintomi e l'emodinamica[37]; inoltre il GH è un potente anabolizzante[38]. La sua somministrazione in pazienti con SCC potrebbe perciò contribuire a migliorare il trofismo dei muscoli scheletrici, e quindi anche il grado di capacità funzionale.

La riabilitazione è un importante strumento che ci permette di migliorare la capacità funzionale dei pazienti affetti da SCC[39]. L'esercizio fisico praticato regolarmente determina un aumento della densità dei mitocondri, della densità capillare e delle fibre muscolari nei soggetti sani[40]. Nei pazienti affetti da SCC si osserva un miglioramento del metabolismo ossidativo dopo un ciclo di riabilitazione[22].

## Conclusioni

I pazienti affetti da SCC sono caratterizzati da una miopatia scheletrica, che comprende alterazioni di tipo biochimico, istologico e funzionale. Queste ultime sono responsabili, almeno in parte, dei sintomi e della ridotta tolleranza allo sforzo osservata nei pazienti con SCC; la miopatia periferica è parzialmente reversibile in seguito alla somministrazione di alcuni dei farmaci convenzionalmente usati in questa sindrome.

## Riassunto

I pazienti affetti da scompenso cardiaco congestizio (SCC) sono caratterizzati da una compromissione della capacità funzionale, che presenta un'ampia variabilità interindividuale e sembra avere scarsa correlazione con il grado di disfunzione ventricolare sinistra a riposo.

La letteratura degli ultimi anni suggerisce che alterazioni periferiche, come quelle che si verificano nei muscoli scheletrici dei pazienti affetti da SCC, possono giocare un ruolo importante nella genesi dei sintomi e della limitazione funzionale in questi pazienti. Queste alterazioni correlano con il grado di intolleranza allo sforzo, espresso come consumo di ossigeno di picco ($pVO_2$) meglio dei parametri emodinamici a riposo.

La riduzione della massa muscolare scheletrica rappresenta un altro importante fattore che contribuisce alla riduzione del $pVO_2$ nei pazienti affetti da SCC. In un recente lavoro, infatti, è stato dimostrato che la massa muscolare totale, stimata mediante tecnica densitometrica, è un predittore significativo del $pVO_2$ in una popolazione di pazienti ambulatoriali affetti da SCC, indipendentemente da altri parametri, quali fattori emodinamici, classe funzionale NYHA e grado di attivazione neuroendocrina. La dipendenza del $pVO_2$ dalla massa muscolare scheletrica contribuisce anche a spiegare le differenze del grado di tolleranza allo sforzo osservate tra uomini e donne. Questa relazione, d'altro canto, risulta ovvia, poiché durante esercizio fisico il consumo di ossigeno avviene prevalentemente nei tessuti metabolicamente attivi, ovvero i muscoli scheletrici. Per lo stesso motivo, sarebbe più corretto esprimere il $pVO_2$ solo per la massa magra invece che per il peso totale. Questa correzione potrebbe anche contribuire a migliorare il potere prognostico del $pVO_2$ in quei gruppi di pazienti come le donne ed i pazienti con SCC lieve, in cui il valore prognostico del $pVO_2$ risulta ancora poco chiaro.

Infine, la stretta relazione tra alterazioni muscolari scheletriche ed intolleranza allo sforzo ha suggerito la possibilità di intervenire sulle alterazioni periferiche per migliorare la capacità funzionale dei pazienti affetti da SCC. Studi recenti dimostrano che la somministrazione di ACE-inibitori e antagonisti recettoriali dell'angiotensina II sono in grado di migliorare le proprietà dei muscoli scheletrici in modelli animali e nell'uomo. Un altro importante strumento che ci permette di migliorare la tolleranza allo sforzo in questa sindrome è rappresentato dalla riabilitazione. L'esercizio fisico, infatti, consente di ottenere un miglioramento del $pVO_2$, che si accompagna ad importanti variazioni biochimiche ed istologiche dei muscoli scheletrici.

*Parole chiave:* Miopatia della muscolatura scheletrica; Scompenso cardiaco; Tolleranza allo sforzo.

## Bibliografia

1. Franciosa JA, Baker BJ, Seth L. Pulmonary versus systemic hemodynamics in determining exercise capacity of patients

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Tue, 08 Jul 2025, 10:50:20



with chronic left ventricular failure. Am Heart J 1985; 110: 807-13.
2. Franciosa JA, Park M, Levine TB. Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. Am J Cardiol 1981; 47: 33-9.
3. Chua TP, Coats AJS. The lungs in chronic heart failure. Eur Heart J 1995; 16: 882-7.
4. Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 1092-102.
5. Lipkin DP, Poole-Wilson PA. Symptoms limiting exercise in chronic heart failure. BMJ 1986; 292: 1030-1.
6. Harrington D, Coats AJS. Mechanisms of exercise intolerance in congestive heart failure. Curr Opin Cardiol 1997; 12: 224-32.
7. Harrington D, Clark AL, Chua TP, Anker SD, Poole-Wilson PA, Coats AJS. Effect of reduced muscle bulk on the ventilatory response to exercise in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated and ischemic cardiomyopathy. Am J Cardiol 1997; 80: 90-3.
8. Messner-Pellenc P, Brasileiro C, Ahmaidi S, et al. Exercise intolerance in patients with chronic heart failure: role of pulmonary diffusing limitation. Eur Heart J 1995; 16: 201-9.
9. Piepoli M, Clark AL, Coats AJS. Muscle metaboreceptors in hemodynamic, autonomic and ventilatory responses to exercise in men. Am J Physiol 1995; 269 (Part 2): H1428-H1436.
10. Piepoli M, Clark AL, Volterrani M, Adamopoulos S, Sleight P, Coats AJ. Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure. Effects of physical training. Circulation 1996; 93: 940-52.
11. Coats AJS. Origins of symptoms in heart failure. Cardiovasc Drugs Ther 1997; 11 (Suppl 1): 265-72.
12. Coats AJS. The ''muscle hypothesis'' of chronic heart failure. J Mol Cell Cardiol 1996; 28: 2255-62.
13. Drexler H, Riede U, Munzel T, Konig H, Funke E, Just H. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. Circulation 1992; 85: 1751-9.
14. Zelis R, Nellis SH, Longhurst J, Lee G, Mason DT. Abnormalities in the regional circulations accompanying congestive heart failure. Prog Cardiovasc Dis 1975; 18: 181-99.
15. Volterrani M, Clark AL, Ludman PF, et al. Predictors of exercise capacity in chronic heart failure. Eur Heart J 1994; 15: 801-9.
16. Sullivan MJ, Green HJ, Cobb FR. Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure. Circulation 1990; 81: 518-27.
17. Massie B, Conway M, Yonge R, et al. Skeletal muscle metabolism in patients with chronic heart failure: relation to clinical severity and blood flow. Circulation 1987; 76: 1009-19.
18. Mancini D, Walter G, Reichek N, et al. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. Circulation 1992; 85: 1364-73.
19. Wiener DH, Fink LI, Maris J, Jones RA, Chance B, Wilson JR. Abnormal skeletal muscle bioenergetics during exercise in patients with heart failure: role of reduced muscle blood flow. Circulation 1986; 73: 1127-36.
20. Adams V, Jiang H, Yu J, et al. Apoptosis in skeletal myocytes of patients with chronic heart failure is associated with exercise intolerance. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 959-65.
21. Anker SD, Swan JW, Volterrani M, et al. The influence of muscle mass, strength, fatigability and blood flow on exercise capacity in cachectic and non-cachectic patients with chronic heart failure. Eur Heart J 1997; 18: 259-69.
22. Adamopoulos S, Coats AJ, Brunotte F, et al. Physical training improves skeletal muscle metabolism in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 1993; 21: 1101-6.
23. Anker SD, Coats AJS. Cardiac cachexia: a syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation. Chest 1999; 115: 836-47.
24. Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, et al. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. Circulation 1997; 96: 526-34.
25. Anker SD, Clark AL, Kemp M, et al. Tumor necrosis factor and steroid metabolism in chronic heart failure: possible relation to muscle wasting. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 997-1001.
26. Cicoira M, Bolger A, Doehner W, et al. High tumor necrosis factor-alpha levels are associated with exercise intolerance and neurohormonal activation in chronic heart failure patients. Cytokine 2001; 15: 80-6.
27. Niebauer J, Pflaum CD, Clark AL, et al. Deficient insulin-like growth factor I in chronic heart failure predicts altered body composition, anabolic deficiency, cytokine and neurohormonal activation. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 393-7.
28. Cicoira M, Coats AJ, Anker SD. Growth hormone treatment in chronic heart failure: lessons from the first 99 patients. Eur Heart J 1998; 19: 1605-7.
29. Minotti JR, Pillay P, Oka R, Wells L, Christoph I, Massie BM. Skeletal muscle size: relationship to muscle function in heart failure. J Appl Physiol 1993; 75: 373-81.
30. Prior B, Cureton KJ, Modlesky CM, et al. In vivo validation of whole body composition estimates from dual-energy X-ray absorptiometry. J Appl Physiol 1997; 83: 623-30.
31. Cicoira M, Zanolla L, Franceschini L, et al. Skeletal muscle mass independently predicts peak oxygen consumption and ventilatory response during exercise in noncachectic patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 2080-5.
32. Cicoira M, Zanolla L, Franceschini L. Miglioramento del valore prognostico del consumo di ossigeno di picco in pazienti con scompenso cardiaco dopo aggiustamento per la massa magra totale. (abstr) Ital Heart J 2001; 2 (Suppl 6): 8.
33. Dalla Libera L, Ravara B, Angelini A, et al. Beneficial effects on skeletal muscle of the angiotensin II type 1 receptor blocker irbesartan in experimental heart failure. Circulation 2001; 103: 2195-200.
34. Vescovo G, Dalla Libera L, Serafini F, et al. Improved exercise tolerance after losartan and enalapril in heart failure: correlation with changes in skeletal muscle myosin heavy chain composition. Circulation 1998; 98: 1742-9.
35. Deswal A, Bozkurt B, Seta Y, et al. Safety and efficacy of a soluble P75 tumor necrosis factor receptor (enbrel, etanercept) in patients with advanced heart failure. Circulation 1999; 29: 3224-6.
36. Dalla Libera L, Sabbadini R, Renken C, et al. Apoptosis in the skeletal muscle of rats with heart failure is associated with increased serum levels of TNF-alpha and sphingosine. J Mol Cell Cardiol 2001; 33: 1871-8.
37. Fazio S, Sabatini D, Capaldo B, et al. A preliminary study of growth hormone in the treatment of dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 1996; 334: 809-14.
38. Underwood LE, Van Wyk JJ. Normal and aberrant growth. In: Wilson JD, Foster DW, eds. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1992: 1079-138.
39. Coats AJS, Adamopoulos S, Meyer TE, Conway J, Sleight P. Effects of physical training in chronic heart failure. Lancet 1990; 335: 63-6.
40. Holloszy JO, Coyle EF. Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. J Appl Physiol 1984; 56: 831-8.