

บทความทั่วไป

ผลของอนุมูลอิสระต่อความทนทานในการออกกำลังกายในโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

Free Radicals and Exercise Tolerance in Chronic Obstructive Pulmonary Diseases : COPD

นัฏฐกาล ลีลารุ่งระยับ *

บทนำ

อนุมูลอิสระ (Free radicals) มีส่วนสำคัญทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในระดับใยกล้ามเนื้อลายของผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (Chronic Obstructive Pulmonary Disease: COPD) อนุมูลอิสระเป็นจำนวนมากเกิดได้จากหลายสาเหตุ ได้แก่ ภาวะขาดออกซิเจน (Hypoxia) การทำงานของระบบหายใจและหัวใจล้มเหลว (Respiratory and Cardiac failure) รวมทั้งการจะทำให้ทราบผลกระทบจากการออกกำลังกายในระดับสารชีวเคมี การฟื้นฟูสมรรถภาพผู้ป่วย (Rehabilitation program) เพื่อจะได้ปรับประยุกต์การออกกำลังกายให้เหมาะสม ป้องกันการเกิดอนุมูลอิสระมากเกินไปและส่งเสริมสมรรถภาพความแข็งแรงและทนทานของร่างกาย โดยสามารถติดตามการเปลี่ยนแปลงผู้ป่วยได้อย่างต่อเนื่องและปลอดภัย

โปรแกรมการฟื้นฟูสมรรถภาพผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ประกอบด้วย การออกกำลังกายเป็นสำคัญ ทั้งในระยะที่ผู้ป่วยกำลังหย่าเครื่อง

ช่วยหายใจ หรือช่วงหลังหย่าเครื่องช่วยหายใจ และกำลังฟื้นฟูสภาพร่างกาย โดยนักกายภาพบำบัด ปัญหาส่วนใหญ่คือ ผู้ป่วยมีความทนทานน้อย (Exercise intolerance) ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถหยุดใช้เครื่องช่วยหายใจหรือเดินได้ไม่ไกล มีสาเหตุหลายปัจจัย แต่ที่พบบ่อยคือ เกิดจากปัญหาของอวัยวะสำคัญ ได้แก่ ปอด หลอดเลือดส่วนปลายหรือหัวใจทำงานล้มเหลว ดังนี้¹

1. ระบบการทำงานของหัวใจล้มเหลว (Cardiac failure) ได้มีการพบว่าผู้ป่วยปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) จะมีภาวะความดันโลหิตสูง อันเนื่องมาจากการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อที่ผนังหลอดเลือด หลอดเลือดฝอยภายในปอด

2. ระบบการทำงานของปอดล้มเหลว (Respiratory failure) เกิดจากความบกพร่องในการแลกเปลี่ยนก๊าซระหว่างถุงลมกับผนังหลอดเลือดฝอย

3. การเปลี่ยนแปลงของกล้ามเนื้อหายใจ และกล้ามเนื้อลายอื่นๆ เกิดจากภาวะการขาดออกซิเจน มีสารอนุมูลอิสระเพิ่มขึ้น ขาดสาร

* ภาควิชากายภาพบำบัด คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

อาหารจำเป็น ติดเชื้อในร่างกาย ได้รับยา หรือการนอนนานๆ โยกล้ามเนื้อจะมีการเปลี่ยนแปลง ทำให้หดตัวและคลายตัวไม่มีประสิทธิภาพ นอกจากนี้ ภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ได้แก่ เบาหวาน ไตเรื้อรัง หรือตับอักเสบ จะมีผลให้ความทนทานในการออกกำลังกายลดลง พบว่าประสิทธิภาพในการหดตัวและคลายตัวของกล้ามเนื้อ ทั้งกล้ามเนื้อหัวใจ กล้ามเนื้อหัวใจหรือกล้ามเนื้อลายส่วนปลายลดลง เนื่องจากผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงของ โยกล้ามเนื้อต่างๆ และกระบวนการเมตาบอลิซึมของกล้ามเนื้อ โดยเฉพาะการเปลี่ยนแปลงของระดับสารที่เป็นอนุมูลอิสระและความสามารถในการต้านอนุมูลอิสระบกพร่อง ซึ่งมีความสำคัญอย่างยิ่งต่อความทนทานหรือต่อการทำงานของเซลล์กล้ามเนื้อ

การเปลี่ยนแปลงของกล้ามเนื้อ

(Muscular alternation)

โยกล้ามเนื้อประกอบด้วย Fiber type I, IIa, IIb และ Type IIb/x ในภาวะปกติ แต่ละชนิดมีคุณสมบัติและลักษณะแตกต่างกันไปดังนี้คือ

- Fiber type I เป็นชนิดหดตัวช้า (Slow twitch) ทนต่อแรงดึงน้อยและสามารถสลายสารต่างๆ เพื่อให้ได้พลังงานโดยอาศัยออกซิเจน (Aerobic pathway) เป็นหลัก ส่วนกระบวนการสลายโดยไม่อาศัยออกซิเจน (Anaserobic pathway) เกิดน้อยมาก ทำให้มีการคั่งของกรดแลคติกน้อย จึงเกิดการล้าได้ช้ากว่า

- Fiber type IIb/x เป็นชนิดหดตัวได้เร็ว (Fast twitch) แต่ทำให้เกิดการล้าได้ง่ายมาก จากการคั่งของกรดแลคติกในกระบวนการสลายพลังงานแบบไม่ใช้ออกซิเจน

- Fiber type IIa เป็นโยกล้ามเนื้อ มีคุณสมบัติในการหดตัวไม่เร็วหรือช้าเกินไป

สามารถสลายพลังงานทั้งแบบใช้ออกซิเจนและไม่ใช้ออกซิเจน

ส่วนโยกล้ามเนื้อในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง จะมีการเปลี่ยนแปลงหลายอย่างด้วยกันได้แก่

- มีปริมาณของ Fiber type I น้อยและมีชนิด type II มากกว่าในคนปกติ เกิดจากการเปลี่ยนแปลง Fiber type I ไปเป็นชนิด type II การศึกษาปริมาณของโยกล้ามเนื้อดังกล่าวในกล้ามเนื้อกะบังลม (diaphragm) พบว่ามีสัดส่วนดังนี้

Fiber type I	50 %
Fiber type IIa	25 %
Fiber type IIb/x	25 %

รวมทั้งโยกล้ามเนื้อในกล้ามเนื้อ External และ Internal intercostal muscle จะมีสัดส่วนของโยกล้ามเนื้อชนิดแรก (Type I) ในปริมาณน้อยลง ประมาณ 46-48% แต่มีงานวิจัยในผู้ป่วย COPD ที่มีภาวะหัวใจวายเรื้อรัง (Chronic heart failure) จะมีการเปลี่ยนของโยกล้ามเนื้อจาก Type IIb/x ไปเป็น Type I มากขึ้นที่กล้ามเนื้อกะบังลม และที่กล้ามเนื้อลายจะมีการเปลี่ยนของโยกล้ามเนื้อ type I ไปเป็น Type IIb/x มากขึ้น

ดังนั้นในกล้ามเนื้อลายทั่วไปที่มีโยกล้ามเนื้อ Type IIb/x มากขึ้น จะทำให้มีการเกิดกระบวนการ Glycolytic pathway และ Oxidative capacity ลดลง ทำให้กล้ามเนื้อล้าได้ง่ายขึ้น ในขณะเดียวกันการที่กล้ามเนื้อกะบังลมมีปริมาณโยกล้ามเนื้อ Type I มากขึ้นจะทำให้กล้ามเนื้อมีการล้าได้ยาก แต่ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อลดลง

เมตาบอลิซึมในกล้ามเนื้อ

(Muscle metabolism)

ในการศึกษาเมตาบอลิซึมในกล้ามเนื้อ สามารถศึกษาจากการเปลี่ยนแปลงสารต่างๆ ตั้งแต่สารตั้งต้น ได้แก่ Glycogen หรือ Glucose

หรือสารตัวอย่างที่เกิดขึ้นที่มีคุณสมบัติในการให้พลังงานต่าง ๆ ได้แก่ Adenosine triphosphate (ATP), Creatine phosphate (CrP), Nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) หรือผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการสลายสารดังกล่าวได้แก่ Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺), Adenine monophosphate (AMP), Inorganic phosphate (Pi) หรือกรดแลคติกที่เกิดขึ้น

นอกจากสารนี้ ยังศึกษาได้จากการทำงานของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องในขบวนการเมตาบอลิซึมในวงจรสำคัญต่างๆของกล้ามเนื้อ เช่น Glycolysis, Kreb's cycle หรือ Beta-oxidation ได้แก่

- Hexokinase, Phosphofructokinase ในกระบวนการ Glycolysis
- Citrate synthase, Succinate dehydrogenase ในกระบวนการ Kreb's cycle
- Hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (HAD) ในกระบวนการ Beta-oxidation

การศึกษาการเปลี่ยนแปลงของปริมาณสารดังกล่าวในผู้ป่วย COPD ในขณะออกกำลังกาย²⁻³ พบว่าสัดส่วนของ Inorganic phosphate (Pi) ต่อ Creatine phosphate (CrP) เพิ่มขึ้นในกล้ามเนื้อ เช่นเดียวกับในกล้ามเนื้อแขน⁴⁻⁵ และระยะเวลาในการสร้าง Creatine Phosphate ให้เพิ่มขึ้นเท่าเดิมหลังการออกกำลังกายในผู้ป่วย COPD ใช้ระยะเวลานานกว่าคนปกติ^{2,4-6}

ส่วนการเปลี่ยนแปลงของเอนไซม์ พบว่าในขณะออกกำลังกายจะมีการเพิ่มการทำงานของ Citrate synthase (CS), Beta-hydroxyacyl CoA dehydrogenase⁷⁻⁸, Succinate dehydrogenase, Lactate dehydrogenase (LDH)⁸, Hexokinase⁹ ลดลง และส่วนการทำงานของ Cytochrome-c oxidase (COX)¹⁰, Phosphofructokinase (PFK) เพิ่มขึ้น

ปัจจัยที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของใยกล้ามเนื้อ

มีปัจจัยหลายประการ ที่เป็นภาวะแทรกซ้อนของโรคปอดโดยตรงมีผลทำให้ใยกล้ามเนื้อมีการเปลี่ยนแปลงได้ในผู้ป่วยโรค COPD สรุปปัจจัยหลักได้ดังนี้

1. การขาดออกซิเจน (Hypoxia)

เนื่องจากในผู้ป่วย COPD จะมีการนำออกซิเจนไปยังกล้ามเนื้อต่างๆ ลดลง ทำให้มีการปรับสภาพของกล้ามเนื้อ โดยทำให้มีจำนวนไมโทคอนเดรียและเอนไซม์ต่างๆ รวมทั้งการสังเคราะห์โปรตีนภายในกล้ามเนื้อลดลง¹¹⁻¹³ นอกจากนี้แล้วยังพบว่าการขาดออกซิเจนจะทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของ Glycolytic pathway¹⁴ เช่นทำให้การทำงานของเอนไซม์ Malate dehydrogenase และ Citric acid cycle enzyme ลดลง เช่นเดียวกันพบว่าการขาดออกซิเจนทำให้มีการเพิ่มการขนส่งน้ำตาลเข้าสู่ภายในเซลล์เพิ่มขึ้น โดยผ่าน Glucose transporter-1 (GLUT1) และ Glucose transporter-4 (GLUT4)¹⁵

2. การเกิดภาวะออกซิเดชัน (Oxidative Stress)

อนุมูลอิสระ (Free radicals) มีผลไปทำลายเนื้อเยื่อกล้ามเนื้อได้โดยตรง โดยเกิดไปสลายไขมันบริเวณเซลล์ที่เรียกว่า Lipid peroxidation¹⁶ แหล่งสำคัญในการผลิตอนุมูลอิสระคือไมโทคอนเดรีย ร่วมกับมี Electron transport ที่เยื่อไมโทคอนเดรีย¹⁷ หรืออาจเกิดจาก Monocytes และ Macrophage มีการปล่อย สารที่เรียกว่า Tumor necrotic factor (TNF- α)¹⁸ เพิ่มขึ้นในผู้ป่วย COPD¹⁹⁻²⁰ มีผลต่อกระบวนการทำลายเซลล์ที่เรียกว่า Apoptosis ได้ รวมทั้งภาวะในร่างกายมีสารต้านอนุมูลอิสระ (Antioxidants) ลดลง¹⁷ ได้แก่ Superoxide dismutase (SOD), Glutathione peroxidase, Catalase ทำงานไม่มีประสิทธิภาพหรือสารต้านอนุมูลอิสระได้แก่ Glutathione, Vitamin E, Caro-

tene หรือ Vitamin C มีปริมาณลดลง ทำให้กลไกการลดปริมาณอนุมูลอิสระในเซลล์ลดลง แต่มีหลักฐานแสดงผลของการออกกำลังกายจะช่วยให้เซลล์มีการปรับตัว เพื่อลดอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นได้^{17,21}

อนุมูลอิสระจากอะตอมของออกซิเจน (Reactive oxygen species) สามารถทำลายไขมันและโปรตีน^{17,21-22} โดยเฉพาะที่เยื่อไมโทคอนเดรีย ทำให้เสียสภาพการผ่านเข้าออกของสารต่างๆ ผนังเซลล์ รวมทั้งไปทำลายโปรตีนที่ผนังเซลล์ หรือเกิด Protein oxidation ที่ Carbonyl group ของกรดอะมิโนในโปรตีน ทำให้รูปร่างและการทำงานผิดปกติไป²³ โดยเฉพาะโปรตีนที่ไมโทคอนเดรีย²⁴ ทำให้มีการคั่งของแคลเซียม (Calcium) ทำให้ขบวนการ Uncouple oxidative phosphorylation บกพร่องไปไม่สามารถผลิตพลังงานได้ และส่งสัญญาณทำให้เกิดการตาย (Apoptosis) ได้²⁵

3. การไม่ได้ใช้ (Disuse)

การที่ผู้ป่วย COPD ไม่ได้มีการเคลื่อนไหว จะทำให้การทำงานของเซลล์ประสาท (Motor neuron) และกล้ามเนื้อลีบเล็ก (Wasting)²⁶ และทำให้จะมีการลดจำนวนของใยกล้ามเนื้อชนิด Type I และมีปริมาณชนิด Type IIb/x เพิ่มขึ้น รวมทั้งขนาดของกล้ามเนื้อเล็กลง รวมทั้งเอนไซม์เกี่ยวกับ Oxidative pathway ทำงานลดลง

4. การได้รับยา (Medication)

การได้รับยาชนิด Steroid นานๆ จะมีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเมตาบอลิซึมภายในกล้ามเนื้อลาย ได้แก่ การสังเคราะห์โปรตีนลดลง รวมทั้งยาที่เป็น Corticosteroid จะกระตุ้นให้มีการขนส่งกรดอะมิโนออกนอกกล้ามเนื้อมากขึ้น²⁷ จากการศึกษาในหนูทดลอง²⁸ ที่ได้รับยา Steroid พบว่าในกล้ามเนื้อจะบวมจะมีปริมาณใยกล้ามเนื้อชนิด Type IIb/x เพิ่มขึ้น

5. ภาวะขาดสารอาหารและการอักเสบ

(Nutrition depletion & inflammation)

การขาดสารอาหารจะพบได้บ่อยมากในผู้ป่วย COPD²⁹ สามารถวัดได้จากปริมาณไขมัน Fat mass (FM) ที่ลดลง ส่วนหนึ่งเกิดจากการที่ได้รับอาหารได้น้อย แต่ร่างกายต้องการพลังงาน เพื่อใช้ในการหายใจมากขึ้น³¹⁻³² ทำให้ร่างกายมีการสลายโปรตีนในกล้ามเนื้อ เพื่อนำมา สลายเป็นพลังงานให้มากขึ้น ผลทำให้มีน้ำหนักลด และกล้ามเนื้อฝ่อลีบ เช่นเดียวกับการทำงานของเอนไซม์ Succinate dehydrogenase, Hydroxy-acyl Co-A dehydrogenase³²⁻³³ และ Phosphofructokinase³³ ลดลง โดยที่กลไกการทำลายของโปรตีนในสัตว์ทดลองเกิดจากการกระตุ้นโดย TNF- α (34) ทำให้เกิด Apoptosis

การออกกำลังกาย (Exercise training)

โดยทั่วไปแล้ว การออกกำลังกายช่วยทำให้กล้ามเนื้อมีการหดตัวและคลายตัวได้ดีขึ้น ทำให้เพิ่มความแข็งแรงและทนทานได้ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วย COPD³⁵⁻³⁶ โดยมีการเปลี่ยนแปลงในระดับสารชีวโมเลกุลดังนี้

- ขนาดของใยกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้น เอนไซม์ต่างๆทำงานเพิ่มขึ้น เช่นการออกกำลังกายแบบใช้ออกซิเจน กระตุ้นให้ร่างกายมีการเพิ่มปริมาณเอนไซม์ที่ช่วยต้านอนุมูลอิสระเช่น Superoxide dismutase (SOD)³⁷ และช่วยทำให้มีปริมาณกรดแลคติกคั่งในเลือดลดลง³⁸

- ปริมาณ Creatine phosphate เพิ่มขึ้นและปริมาณ Inorganic phosphate ลดลง³⁹

- ทำให้ร่างกายมีความสามารถในการต้านอนุมูลอิสระเพิ่มขึ้น เช่นทำให้ Lipid Peroxidation ลดลงได้⁴⁰ โดยสามารถประเมินได้จาก Ethane จากลมหายใจออกหรือวัดจากปริมาณของ Malon-

dialdehyde (MDA) ในพลาสมา โดยพบว่าในผู้ป่วยประเภทอื่นๆ เช่นโรคหัวใจ การฟื้นฟูสมรรถภาพร่างกายด้วยการออกกำลังกายเบาๆ เพื่อป้องกันการเกิดอนุมูลอิสระมากเกินไป ทำให้เพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของร่างกายได้ โดยที่ไม่พบสาร Ethane และ Pentane รวมทั้งมีปริมาณของ Malondialdehyde ลดลง

สำหรับผลการฝึกต่อการเปลี่ยนแปลงของกล้ามเนื้อกะบังลม ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอเนื่องจากมีการศึกษาน้อยมาก แต่จากชนิดของใยกล้ามเนื้อชนิด type IIb/x ที่มีความแข็งแรงน้อย จึงควรเน้นการฝึกเพื่อเพิ่มความแข็งแรง มากกว่าการฝึกเพิ่มความทนทาน และการออกกำลังกายจะเป็นส่วนช่วยในการควบคุม⁴¹ เอนไซม์เพื่อต้านอนุมูลอิสระได้ แต่ขึ้นอยู่กับระดับการเกิด Oxidative stress, ภาวะอ่อนล้า, ระดับ Glutathione และอายุ

การให้สารต้านอนุมูลอิสระ (Antioxidants)

ในการออกกำลังกายหลายแบบ ได้มีการแนะนำให้รับประทานสารอาหารเสริมที่มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ⁴² เพื่อให้สมดุลของปฏิกิริยารีดอกซ์ โดยในกล้ามเนื้ออาจใช้เป็นกลไกการป้องกันเสริมในร่างกาย โดยที่ปกติแล้วในร่างกายมีสารต้านอนุมูลอิสระในระดับหนึ่ง ทั้งสารที่เป็นเอนไซม์และไม่ใชเอนไซม์ที่สำคัญ ได้แก่ GSH peroxidase (GPX), และ Catalase จะช่วยในการขจัดอนุมูลอิสระ Superoxide radicals, H_2O_2 และ Organic hydroperoxides ส่วนชนิดที่ไม่ใช่เอนไซม์ได้แก่ วิตามินอี วิตามินซี กลูตาไธโอน หรือ Ubiquinone ส่วนอาหารเสริม เช่น น้ำมันถั่วเหลือง มีฤทธิ์ในด้านอนุมูลอิสระ (Antioxidants) เพราะมีสารประกอบของ Isoflavonoids หรือ Phytochemicals นั้นเอง⁴³

แม้ว่าการออกกำลังกายแบบใช้ออกซิเจน³⁷

จะกระตุ้นให้ร่างกายมีการเพิ่มปริมาณเอนไซม์ที่ช่วยต้านอนุมูลอิสระเช่น SOD ก็ตาม แต่การได้รับวิตามินซี และวิตามินอี จะมีส่วนช่วยลดการเกิด Lipid peroxidation จากการออกกำลังกายได้ และยังพบว่าวิตามินอี ยังช่วยลดปริมาณ Neutrophils ได้ และยังเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของเอนไซม์ Creatine kinase โดยเฉพาะได้มีการศึกษาในผู้ที่ฝึกอย่างหนักติดต่อกันนาน 2 สัปดาห์⁴⁴ พบว่าการทำงานของเอนไซม์ Creatine kinase สูงขึ้น ภายหลังออกกำลังกาย 6, 24, 48 ชั่วโมง และยังช่วยซ่อมแซมกล้ามเนื้อได้

การให้ออกซิเจน (Oxygen therapy) ในปริมาณต่ำ ขณะให้ออกกำลังกายสำคัญ ช่วยทำให้ผู้ป่วยออกกำลังกายได้นานขึ้น⁴⁵⁻⁴⁶ โดยที่จะมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงในระดับสารชีวโมเลกุล มีข้อมูลจากการศึกษาน้อยมาก เช่น ช่วยทำให้อาการหอบเหนื่อย (Dyspnea) ลดลง⁴⁵ ลดอาการหายใจลำบาก (Breathlessness)⁴⁷ และยังสามารถปรับ Oxidative metabolism ให้มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น³ จากปริมาณของ Creatine phosphate ที่เพิ่มขึ้นและปริมาณ Inorganic phosphate ลดลง⁴⁸ ภายหลังให้ออกซิเจนเป็นเวลา 6 เดือน ร่วมกับการออกกำลังกาย พิษของออกซิเจน (Oxygen toxicity) ที่เนื้อเยื่อปอด ในขณะที่ผู้ป่วยได้รับยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจน

ดังนั้นจะเห็นว่าการออกกำลังกาย ถึงแม้จะมีข้อมูลที่แสดงถึงการส่งเสริมให้เกิดอนุมูลอิสระ แต่พบว่ามีประโยชน์ทั้งในระดับสารชีวโมเลกุลและในระดับการทำงานของเอนไซม์ แต่เนื่องจากโปรแกรมในการออกกำลังกายต่อการเปลี่ยนแปลงนี้ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในคนปกติและผู้ป่วยโรคหัวใจ ความหนัก-เบาในการออกกำลังกายเฉพาะบุคคล จึงเป็นปัญหาสำคัญ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยโรค COPD ซึ่งมีปัจจัยส่งเสริมให้เกิดอนุมูลอิสระมาก

ทั้งการขาดออกซิเจน การขาดสารอาหารหรือการได้รับยาต่างๆ ดังนั้นความหนัก-เบาในการออกกำลังกายจึงควรเหมาะสมและถูกต้องสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อป้องกันไม่ให้ร่างกายมีการสร้างอนุมูลอิสระมากเกินไป ซึ่งต้องการงานวิจัยหรือรายงานถึงความหนัก-เบากับการเปลี่ยนแปลงของภาวะออกซิเดชันในร่างกายในระดับสารชีวเคมีอย่างมาก อย่างไรก็ตามผู้เขียนเอง มีความคิดเห็นว่า “โปรแกรมการออกกำลังกาย ไม่ควรหนักเกินไป แต่ไม่น้อยเกินไป เพื่อให้มีการกระตุ้นการผลิตเอนไซม์ การนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์ ตลอดจนทำให้กล้ามเนื้อมีการปรับโครงสร้างเซลล์ใหม่ เพื่อให้มีสภาพต้านอนุมูลอิสระได้มากขึ้น ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยมีความทนทานต่อการออกกำลังกายได้นานขึ้น โดยเฉพาะกล้ามเนื้อหัวใจและกล้ามเนื้อลายทั่วไปและควรมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติม”

เอกสารอ้างอิง

1. Wood PH. Appreciating the consequences of disease: the international classification of impairments, disabilities, and handicaps. WHO Chron 1980; 34: 376-8.
2. Wuyam B, Payen JF, Levy P, et al. Metabolism and aerobic capacity of skeletal muscle in chronic respiratory failure related to chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 1992; 5: 157-62.
3. Payen JF, Wuyam B, Levy P, et al. Muscular metabolism during oxygen supplementation in patients with chronic hypoxemia. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 592-73.
4. Kutsuzawa T, Shioya S, Kurita D, Haida M, Ohta T, Yamabayashi H. ^{31}P NMR study of skeletal muscle metabolism in patients with chronic respiratory impairment. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 1019-24.
5. Tada H, Kato H, Misawa T, et al. ^{31}P -nuclear magnetic resonance evidence of abnormal skeletal metabolism in patients with chronic lung disease and congestive heart failure. Eur Respir J 1992; 5: 163-9.
6. Mancini DM, Coyle E, Coggan A, et al. Contribution of intrinsic skeletal muscle changes to ^{31}P -NMR skeletal muscle metabolic abnormalities in patients with chronic heart failure. Circulation 1989; 80: 1338-46.
7. Maltais F, Simard AA, Simard C, Jobin J, Desgagners P, LeBlanc P. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 288-93.
8. Jakobsson R, Jorfeldt L, Henriksson 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: 374-7.
9. Sanchez J, Bastien C, Medrano G, Riquet M, Derenne JP. Metabolic enzymatic activities in the diaphragm of normal men and patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease. Bull Eur Physiopathol Respir 1984; 20: 535-40.

10. 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: 1413-7.
11. Peedy VR, Smith Dm, Sugden PH. The effects of 6 mon hours of hypoxia on protein synthesis in rat tissues in vivo and in vitro. *Biochem J* 1985; 228: 179-85.
12. Miley JR. Protein synthesis during hypoxia in fetal lambs. *Am J Physiol* 1987; 252: E519-24.
13. Kwast KE, Hand SC. Acute depression of mitchrondrial protein synthesis during anoxia: contributions of oxygen sensing, matrix acidification, and redox state. *J Biol chem* 1996; 271: 7313-9.
14. Takahashi H, Kikuchi K, Nakayama H. Effect of chronic hypoxia on oxidative enzyme activity in rat skeletal muscle. *Ann Physiol Anthropol* 1993; 12: 363-9.
15. Jone Jared P, Edward B, Lynis Louise, et al. Regulation of glucose transporters glut4 and glut1 gene transcription in denervated skeletal muscle. Oklahoma, 1998.
16. Rahman I, Morriou D, Donaldson K, MacNee W. Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1055-60.
17. Ji LL. Exercise, oxidative stress, and antioxidants. *Am J Sport Med* 1996; 24: S20-4.
18. Buck M, Chojkier M. Muscle wasting and dedifferentiation induced by oxidative stress in a murine of cachexia is prevented by inhibitors of nitric oxide synthesis and antioxidants. *EMBO J* 1996; 15: 1753-65.
19. de Godoy I, Donahoe M, Calhoun WJ, Mancino J, Rogers RM. Elevated TNF- α production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 633-7.
20. Di Francia M, Barbier D, Mege JL, Orehek J. Tumor necrosis factor- α levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1453-5.
21. Clarkson PM. Antioxidants and physical performance. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1995; 35: 131-41.
22. Haramaki N, Packer L. Oxidative stress indices in exercise. In: Sen KC, Packer L, Hanninen O (eds). *Exercise and oxygen toxicity*. Amsterdam: Elsevier Science BV, 1994: 77-87.
23. Dean RT, Fu SL, Stocker R, Davies MJ. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochem J* 1997; 324: 1-18.
24. Haycock JW, Jones P, Harris JB, Mantle D. Differential susceptibility of human skeletal proteins to free radicals induced oxidative damage: a histochemical, immunocytochemical and electron microscopical study in vitro. *Acta Neuropathol (Berl)* 1996; 92: 331-40.

25. Stangel M, Zettl UK, Mix E, et al. H_2O_2 and nitric oxide-mediated oxidative stress induce apoptosis in rat skeletal muscle myoblasts. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55: 36-43.
26. Terjung RL, Dudley GA, Meyer RA. Metabolic and circulatory limitations to muscular performance at the organ level. *J Exp Biol* 1985; 115: 307-18.
27. LaPier TK. Glucocorticoid-induced muscle atrophy. The role of exercise in treatment and prevention. *J Cardiopulm Rehabil* 1997; 17: 76-84.
28. Dekhuijzen PN, Decramer M. Steroid-induced myopathy and its significance to respiratory disease: a known disease rediscovered. *Eur Respir J* 1992; 5: 997-1003.
29. Efthimiou J, Fleming J, Gomes C, Spiro SG. The effect of supplementary oral nutrition in poorly nourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1075-83.
30. Vermeeren MAP, Schols A, Wouters EFM. Effects of an acute exacerbation on nutritional and metabolic profile of patients with COPD. *Eur Respir J* 1997; 10: 2264-9.
31. Sridhar MK, Carter R, Len ME, Banham SW. Resting energy expenditure and nutritional state of patients with increased oxygen cost of breathing due to emphysema, scoliosis and thoracoplasty. *Thorax* 1994; 49: 781-91.
32. Sieck GC, Lewis MI, Blanco CE. Effects of undernutrition on diaphragm fiber size, SDH activity, and fatigue resistance. *J Appl Physiol* 1989; 66: 2196-205.
33. Russell DM, Atwood HL, Whittaker JS, et al. The effects of fasting and hypocaloric diets on the functional and metabolism characteristics of rat gastrocnemius muscle. *Clin Sci* 1984; 67: 185-94.
34. Argiles JM, Lopez-Soriano J. Catabolic proinflammatory cytokines. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1998; 1: 241-4.
35. Serres I, Varray A, Vallet G, Micallef JP, Prefaut C. Improved skeletal muscle performance after individualized exercise training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 1997; 17: 232-8.
36. O'Donnell DE, McGuire M, Samis L, Webb KA. General exercise training improves ventilatory and peripheral muscle strength and endurance in chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1489-97.
37. Evans WJ. Vitamin E, vitamin C, and exercise. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 647S-52S.
38. Maltais F, LeBlanc P, Smeard C, et al. Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 442-7.
39. Adamopoulos S, Coats S. Peripheral abnormalities in chronic heart failure. *Postgrad Med J* 1991; 67: S74-80.

40. Leaf DA, Kleinman MT, Hamilton M, Deitrick RW . The exercise-induced oxidative stress paradox: the effects of physical exercise training. *Am J Med Sci* 1999; 317: 295-300.
41. Lawler JM, Powers SK . Oxidative stress, antioxidant status, and the contracting diaphragm. *Can J Appl Physiol* 1998 ; 23: 23-55.
42. Powers SK, Lennon SL . Analysis of cellular responses to free radicals: focus on exercise and skeletal muscle. *Proc Nutr Soc* 1999 ; 58: 1025-33.
43. Goldfarb AH. Nutritional antioxidants as therapeutic and preventive modalities in exercise-induced muscle damage. *Can J Appl Physiol* 1999; 24: 249-66
44. McBride JM, Kraemer WJ, Triplett-McBride T, Sebastianelli W . Effect of resistance exercise on free radical production. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30.
45. O' Donnell DE, Bain DJ, Webb KA. Factors contributing to relief of exertional breathlessness during hyperoxia in chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 530-5.
46. Rooyackers JM, Dekhuijzen PN, Van Herwaarden CL, Folgering HT. Training with supplemental oxygen in patients with COPD and hypoxaemia at peak exercise. *Eur Respir J* 1997; 10: 1278-84.
47. Woodcock A. Geddes DM, Gross ER. Oxygen relieves breathlessness in "pick puffers" *Lancet* 1981; 1: 907-9.
48. Jakobsson P, Jorfeldt L. Long-term oxygen therapy may improve skeletal muscle metabolism in advanced chronic obstructive pulmonary disease patients with chronic hypoxemia. *Respir Med* 1995; 89: 471-6.