



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA

Dottorato di ricerca in: Fisiopatologia Respiratoria Sperimentale
Ciclo: XXII

**Consumo energetico durante Test del Cammino in
pazienti BPCO con Insufficienza Respiratoria Cronica**

Coordinatore:
Chiar.mo Prof. Dario Olivieri

Tutor:
Chiar.mo Prof. Enrico M. Clini

Dottorando: Dr. Ernesto Crisafulli

INDICE

ABSTRACT	pag. 03
INTRODUZIONE	pag. 06
LA BPCO	pag. 07
Definizione, diagnosi e dati epidemiologici	pag. 07
Aspetti metabolici	pag. 10
INSUFFICIENZA RESPIRATORIA CRONICA	pag. 16
Nozioni generali	pag. 16
Terapia sostitutiva: Ossigeno-Terapia a Lungo Termine	pag. 18
FUNZIONE, STATO DI SALUTE E DISABILITÀ	pag. 22
Misure di disabilità	pag. 23
TEST DEL CAMMINO	pag. 24
STRUMENTI DI VALUTAZIONE METABOLICA	pag. 26
Calorimetria indiretta	pag. 26
SenseWear [®] Armband	pag. 29
RAZIONALE E OBIETTIVO DELLO STUDIO	pag. 33
METODI	pag. 35
Pazienti	pag. 35
Gruppo di Controllo	pag. 37
Disegno dello studio	pag. 38
Misure di valutazione	pag. 39
<i>Dati generali</i>	pag. 39
<i>Misure corporee e di composizione corporea</i>	pag. 40
<i>Misure metaboliche a riposo</i>	pag. 41
<i>Test del cammino e rilevazione metabolica</i>	pag. 43
Analisi Statistica	pag. 45
RISULTATI	pag. 46
DISCUSSIONE	pag. 49
CONCLUSIONI	pag. 59
RINGRAZIAMENTI	pag. 60
TABELLE E FIGURE	pag. 61
BIBLIOGRAFIA	pag. 76
GLOSSARIO	pag. 88

ABSTRACT

Nella prospettiva di un miglioramento della gestione quotidiana di presidi, il cammino assistito dall'uso di specifici carrellini dotati di ruote (*portastroller*) ha dimostrato, in pazienti BPCO in Ossigeno-Terapia Lungo Termine (OTLT), un miglioramento della performance fisica e della sintomatologia percepita. Tuttavia, ad oggi, nessun dato di consumo metabolico supporta questo miglioramento. Il SenseWear[®] Armband (SWA[®]), è un nuovo sistema portatile di rilevazione oggettiva del Consumo Energetico (EE), a riposo (come REE) o durante attività fisica, già stato validato in soggetti sani o affetti da alcune patologie croniche.

In due giorni consecutivi e in sequenza randomizzata, abbiamo studiato 40 pazienti BPCO in OTLT domiciliare (65% maschi, età 71±7 anni con BMI 24±4 kg/m²) e 35 controlli sani (con analoghe caratteristiche antropometriche) al fine di:

- 1) determinare con misure di REE la validità del SWA[®] rispetto al dato rilevato con la Calorimetria Indiretta;
- 2) valutare se la modalità di cammino con *portastroller* (Modalità Assistita), rispetto a quella standard di trasporto a spalla dello stroller (NON-Assistita), sia più economica in termini di spesa energetica (EE, kcal/min ed Equivalenti metabolici METs, kcal/kg/h).

Le misure di REE mediante Calorimetria indiretta e SWA[®] risultano essere significativamente differenti (rispettivamente 1413 vs 1351 kcal/day, $p < 0.05$) nei pazienti (ma non nei controlli), e tra loro meno correlate rispetto ai controlli (*Pearson* $r^2 = 0.46$ e $r^2 = 0.71$ rispettivamente). Analoghi risultati si sono ottenuti per il confronto fra metodiche strumentali mediante l'analisi di Bland & Altman (coefficiente di correlazione di 0.14 nei pazienti e 0.43 nei sani).

Nei pazienti studiati, il valore (rapportato ai metri percorsi) di EE ($\Delta EE/6MWT$) e di METs ($\Delta METs/6MWT$) rilevati nel corso del test in Modalità Assistita si dimostrava inferiore rispetto a quelli rilevati nella modalità NON-Assistita (rispettivamente 0.081 vs 0.100 e 0.010 vs 0.013).

Il nostro studio suggerisce che SWA[®] può essere una valida metodica di valutazione metabolica nella determinazione del REE in pazienti BPCO in OTLT domiciliare. Conferma inoltre che il cammino assistito dal *portastroller*, in questa tipologia di pazienti, conduce a un sostanziale risparmio energetico ($\Delta EE/6MWT$ e $\Delta METs/6MWT$).

Parole chiave: BPCO, Consumo Energetico, SenseWear[®] Armband, Test del cammino, Ossigeno-Terapia Lungo Termine.

INTRODUZIONE

Al fine di definire e comprendere meglio l'obiettivo, le procedure e le tecniche in uso nelle fasi di svolgimento del dottorato di ricerca, questa tesi verrà integrata di una parte preliminare compilativa, propedeutica alla parte strettamente sperimentale del protocollo.

Per tale motivo, verranno descritte:

- la patologia d'interesse dello studio (Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva, BPCO) con i principali riferimenti epidemiologici e diagnostici, inclusa la valenza della misura del metabolismo in questa malattia;
- la complicanza più frequente della BPCO (Insufficienza Respiratoria Cronica, IRC) rappresentata dai pazienti oggetti della ricerca e le modalità diagnostiche/terapeutiche che verranno utilizzate come medesimo oggetto di studio;
- le metodiche di rilevazione del dato metabolico, siano esse quelle di riferimento standard (Calorimetria indiretta) che di più recente comparsa (SenseWear[®] Armband) e pure utilizzate per finalizzare la ricerca.

LA BPCO

Definizione, diagnosi e dati epidemiologici

Un progetto collaborativo tra l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) e l'Istituto Nazionale Americano per le patologie cardiache, polmonari ed ematologiche (U.S. National Heart, Lung and Blood Institute), denominato GOLD (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) definisce la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) come *“una patologia progressiva delle vie respiratorie con un'abnorme risposta infiammatoria, caratterizzata da un'augmentata resistenza del flusso aereo”*. Tale ostruzione presenta i caratteri di “non reversibilità” e limita il flusso aereo prevalentemente nella fase espiratoria [1].

L'inquadramento diagnostico fondamentale della BPCO avviene per mezzo dell'esame spirometrico. Tale indagine consiste nel rilievo dei volumi polmonari che il paziente è in grado di mobilizzare attraverso le vie aeree. Esistono specifici riferimenti internazionali che riportano il metodo di esecuzione ottimale delle prove spirometriche [2].

Parametri importanti da valutare nella spirometria sono il FEV₁ (capacità espiratoria forzata nel 1° secondo), la FVC (capacità vitale forzata) e il rapporto tra

FEV₁ e FVC (altresì detto Indice di Tiffenau). Si definisce in tal modo la presenza o meno di una patologia respiratoria capace di provocare una limitazione al flusso espiratorio ovvero un'ostruzione bronchiale; il grado di limitazione e la classificazione della malattia si basano ormai su criteri universalmente accettati redatti in apposite linee-guida [1].

Dal punto di vista epidemiologico, la BPCO riveste, nell'ambito delle patologie a interesse sociale, un posto preminente con un impatto epidemiologico sempre più frequente, soprattutto nei paesi industrializzati.

Tuttavia, Halbert e colleghi [3] sottolineano che i dati di prevalenza della patologia BPCO sono largamente differenti tra i vari paesi del mondo, descrivendone una variabilità che oscilla dallo 0.23% al 18.3% con dati ipotetici di mortalità tra il 4 ed il 10%. Le cause principali di questo dissimile dato epidemiologico sono comunque da ritrovarsi in più aspetti e soprattutto nella diversa prevalenza dell'abitudine tabagica, principale causa etiologica della patologia; con riferimento a tale aspetto, i soggetti maggiormente interessati sarebbero i maschi adulti, anche se, dati recenti sembrano evidenziare una suscettibilità ed un aumento dell'abitudine tabagica anche tra le donne [4].

Dati di prevalenza con stime più prudenti, vedrebbero interessati dalla BPCO il 4 e il 2% rispettivamente di uomini e donne con età media superiore ai 45 anni [5], con ulteriori innalzamenti dei tassi oltre i 50 anni di età (10% in soggetti di età compresa tra 60 e 75 anni nei distretti semirurali e 26% nei centri urbani) [6][7].

Difficoltà nell'utilizzo e scelta dei criteri applicati per porre diagnosi, sarebbero inoltre alla base della disomogenea prevalenza della BPCO. Tale aspetto è evidente soprattutto nello studio del Obstructive Lung Disease in Northern Sweden (OLIN) [8] sviluppato in Svezia dove, su un campione di più di 1.200 soggetti di età superiore ai 46 anni, usando le linee-guida diagnostiche GOLD, la prevalenza di BCPO era intorno al 14.3% mentre con criteri più rigorosi suggeriti dalla British Thoracic Society (BTS) [9] la prevalenza della patologia si riduceva all'8.1%; in entrambi i casi, comunque, la prevalenza era maggiore nel sottogruppo di soggetti più anziani (>70 anni).

Riguardo agli indici di mortalità, secondo stime italiane del 1999, la BPCO rappresenta la quarta più frequente patologia per numero di decessi, causa primaria di circa 20.000/anno [1]. Queste stime, si pensa, possano ancora

aumentare nel corso degli anni [10][11] diventando la BPCO terza causa di morte a livello mondiale nel 2020 [5].

In aggiunta a questi dati, un aspetto di rilievo epidemiologico è rappresentato dal numero dei giorni di ospedalizzazione causati dalle riacutizzazioni nei pazienti BPCO, (nell'anno 1999, in USA 130.000 ricoveri ospedalieri, con circa 1.330.000 giorni di degenza) [1] e la disabilità legata a una progressiva perdita di funzione individuale come accade in concomitanza di insufficienza respiratoria cronica terminale.

Aspetti metabolici

Tra i vari parametri meno convenzionali (certamente tra i meno comuni) che possono concorrere alla definizione e/o classificazione di un paziente BPCO va annoverato il consumo energetico (=metabolico).

Dal punto di vista metabolico, il consumo energetico totale quotidiano di un organismo (TEE) può essere considerato come la somma del consumo energetico (EE) a riposo (REE = Resting Energy Expenditure), della termogenesi legata all'introito dietetico (DIT, ~10%) e dell'energia spesa durante le attività fisiche

(AEE, ~20%). Il REE, parametro metabolico fondamentale, rappresenta circa il 70% del TEE nelle persone sedentarie [12] e corrisponde al costo minimo per mantenere in vita un organismo. Dipende da una serie di fattori, i più importanti dei quali, sono [13]:

- sesso, età, altezza, peso;
- composizione corporea (massa metabolicamente attiva o Body Cell Mass-BCM);
- livelli ormonali;
- supplementazioni nutrizionali (vitamine e minerali);
- uso di farmaci.

La perdita di peso corporeo, tipica manifestazione extra-polmonare della BPCO associata a caratteristiche cliniche di debolezza muscolare e malnutrizione, è spesso correlata a un alterato-negativo bilancio metabolico tra aumentato consumo e ridotto introito energetico dietetico. I termini “malnutrizione,, e “cachessia,, che definiscono la deplezione e il deperimento nutrizionale della massa corporea sono, infatti, frequentemente presenti nella storia clinica della BPCO, specie in fase avanzata ove esiste uno squilibrio fra sintesi (anabolismo) e

ripartizione proteica (catabolismo). La perdita muscolare rappresenta la manifestazione clinica più rilevante, poiché una perdita superiore al 40% della BCM, peggiora notevolmente la prospettiva di vita del paziente. E' per questo che la valutazione nutrizionale sistemica ha assunto, nel corso degli anni, un ruolo sempre più importante in questi pazienti; tuttavia, la sola misura del peso corporeo (o dell'Indice di Massa corporea, BMI) non fornisce i dati qualitativi per quanto riguarda la composizione corporea e può non essere sufficiente per descrivere la condizione nutrizionale del paziente.

I valori quantitativi della massa grassa (FM) e massa "libera da grasso" o muscolare (FFM), misurati entrambi attraverso la bio-impedenziometria, sono specifici markers delle alterazioni corporee, dove in particolare, un basso FFM è indice di malnutrizione. L'indice di massa muscolare (FFMI), a differenza dell'indice di massa grassa (FMI), è correlato con la forza dei muscoli periferici ed è un determinante della capacità d'esercizio e della risposta allo sforzo fisico. Tale indice, calcolato come $FFM/altezza \text{ in metri al quadrato}$ (FFM/m^2) e definito dal cut-off di $15 \text{ kg}/m^2$ per le donne e $16 \text{ kg}/m^2$ per gli uomini [14], si è visto avere, nel BPCO, evidente carattere predittivo di sopravvivenza [15][16].

Entrando nello specifico, è ormai opinione comune che nei pazienti affetti da BPCO esista una condizione di iper-metabolismo (REE elevato) [17][18].

In letteratura, sono presenti numerose possibili teorie, probabilmente coesistenti, per spiegare questo aumento; la deplezione della massa muscolare può incidere a vari livelli. Nel soggetto normale e in molti pazienti, l'aumento del EE viene compensato da un aumento della assunzione calorica e il peso corporeo può pertanto, come già descritto, mantenersi costante.

Confermando i dati di un primo lavoro canadese del 1968 [19], Donahoe e colleghi [20] osservavano che il consumo in ossigeno (VO_2), legato ai meccanismi fisio-patologici della respirazione era maggiore in pazienti BPCO malnutriti rispetto ai normonutriti o ai pazienti non-BPCO; l'autore ipotizza quindi che l'incremento del REE nei BPCO malnutriti fosse proprio causa di un incremento della componente ventilatoria della patologia o del "*work of breathing*" (WOB). Questa ultima ipotesi è stata poi confermata in una limitata casistica di pazienti BPCO con BMI < 18 [21].

Nonostante ciò, l'incremento del WOB non spiegherebbe da solo il basso peso corporeo che è presente nei pazienti BPCO, spesso non correlato alla

gravità dell'ostruzione bronchiale, come invece la teoria dovrebbe prevedere. Infatti, in trentasei pazienti BPCO stabili, Nguyen e collaboratori [22] hanno dimostrato che il REE non correla con WOB, con la componente strettamente respiratoria, e cioè con la riduzione di FEV₁, né con la tipologia di compromissione polmonare (aumento del volume residuo [RV] e capacità polmonare totale [TLC], come da enfisema). Un'altra contraddizione che non chiarisce completamente il deterioramento nutrizionale da esclusivo aumento del WOB, risiederebbe nell'accezione comune che la ventilazione meccanica non-invasiva nei BPCO ipercapnici, riducendo il WOB, non normalizza il REE.

Il limitato ruolo che vedrebbe correlato il REE nello sviluppo della deplezione di FFM è stato dimostrato dal lavoro di Creutzberg e colleghi [23], i quali hanno osservato una ridotta e simile distribuzione di FFM sia in pazienti BPCO normometabolici che ipermetabolici.

Anche teorie riguardanti il DIT sono molto contraddittorie. Partendo dall'assunto che nella popolazione BPCO esiste un inadeguato introito alimentare, specie in pazienti molto disabili [24], alcuni studi riportano un aumento del DIT pari

al 30% (con diete a base di grassi o di carboidrati), comparando il dato in patologia con quello di soggetti sani di controllo [25-27].

Questa differenza in DIT, non confermata in seguito [28], non trova valenza neanche in altri fenotipi di pazienti con ostruzione cronica delle vie aeree [29] né tra pazienti BPCO normo o malnutriti, suggerendo che la malnutrizione non è la conseguenza di un aumentato DIT [30].

La teoria che prevede l'infiammazione cronica sistemica come determinante dell'aumentato metabolismo (REE) nei BPCO, probabilmente è molto più complessa di quello che si pensi [31]. Di Francia e colleghi ipotizzano il coinvolgimento di una citochina pro-infiammatoria [32], il Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), proprio per gli elevati livelli di quest'ultima ritrovati in BPCO maschi sottopeso rispetto a soggetti normopeso; tale teoria, successivamente confermata [22] [33], potrebbe essere alla base del deperimento muscolare attraverso la stimolazione della secrezione di catecolamine e la proteolisi [22]. Ulteriori evidenze biochimiche, definite da Schols e collaboratori [34], valutano invece gli elevati livelli sierici di Proteina C-reattiva (PCR) e di Lipopolysaccharide Binding

Protein (LBP) come *marker* di ipermetabolismo in pazienti BPCO con REE elevato (>120% del normale-predetto rispetto a soggetti sani età-simile).

Un altro recente studio, condotto sempre dallo stesso gruppo di autori, vedrebbe invece coinvolti gli elevati livelli sierici di un marker pro-infiammatorio (recettore solubile 55 del TNF, sTNF-R55) e della leptina, ormone prodotto dagli adipociti, entrambi correlati alle alterazioni del REE [35].

INSUFFICIENZA RESPIRATORIA CRONICA

Nozioni generali

L'insufficienza respiratoria, nella sua forma cronica stabilizzata (Insufficienza Respiratoria Cronica o IRC), a interessamento ipossiémico e/o ipercapnico, rappresenta una condizione clinica caratterizzata da progressiva e persistente (almeno sei mesi) alterazione della pressione parziale dell'ossigeno ($\text{PaO}_2 < 55\text{-}60 \text{ mmHg}$) e/o dell'anidride carbonica ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$) nel sangue arterioso. Tale condizione, che si sviluppa con il progredire della malattia respiratoria cronica di base (nel nostro studio la BPCO), legata a un interessamento fisiopatologico da prevalente deficit ventilatorio di pompa e/o da

coinvolgimento dei muscoli toraco-respiratori, provoca una sofferenza ipossiémica a vari livelli di organi ed apparati con alterazioni dell'attività metabolica sistemica.

Già nel 1943, Rossier [36], tenendo conto del dato emogasanalitico, unica metodica che obiettivamente qualifica e quantifica il danno ipossiémico, tracciò una classificazione basilare dell'IRC, tutt'oggi usata e che differenzia:

- ***IRC latente***: nella quale la marcata riduzione o la perdita delle riserve ventilatorie e/o circolatorie polmonari non permette l'adattamento dello scambio gassoso alle richieste. L'ipossiémia non è presente allo stato basale, ma si manifesta durante o dopo un esercizio fisico, che dovrebbe essere ben tollerato in rapporto a costituzione, età, sesso e abitudini di moto del soggetto in esame.
- ***IRC manifesta parziale***: che si presenta con ipossiémia già in stato di riposo, non accompagnata da ipercapnia (aumento cioè dell'anidride carbonica, CO₂).
- ***IRC manifesta totale***: nella quale, in condizioni di base, l'ipossiémia e l'ipercapnia sono entrambe presenti.

Terapia sostitutiva: Ossigeno-Terapia a Lungo Termine

La storia dell'ossigeno (O_2) e la sua scoperta da parte di Joseph Priestley ha determinato, all'inizio degli anni '70 del secolo scorso, la descrizione di questo nuovo elemento a suo dire dotato di "*peculiari effetti benefici sul polmone in certi stati morbos*". L'applicazione dell' O_2 come terapia spetta invece, una ventina di anni più tardi, al Dott. Thomas Beddoes.

Da allora, un'enorme mole di dati è stata prodotta e pubblicata sui meccanismi fisiologici e fisiopatologici e sulle dinamiche di assorbimento e cessione dell' O_2 a livello polmonare e sistemico. Dalla metà del secolo scorso la somministrazione di O_2 , per i pazienti affetti da specifiche patologie respiratorie croniche, si è resa disponibile come strumento terapeutico insostituibile. L'aver poi dimostrato nella pratica clinica che l'Ossigeno-Terapia a Lungo Termine (OTLT) era in grado di migliorare la sopravvivenza dei pazienti BPCO con ipossiemia persistente [37] [38], ha notevolmente cambiato l'approccio e la gestione dei pazienti.

Oggi questo presidio farmacologico presenta il massimo livello di efficacia clinica disponibile nel trattamento dell'IRC del BPCO. Nei report dei capostipiti di

questi studi, noti con gli acronimi di NOTT (Nocturnal Oxygen Therapy Trial group) [37] e MRC (Medical Research Council working party) [38] si dimostrava, infatti, che soltanto il 30% dei pazienti ai quali non era somministrato O₂ riusciva a sopravvivere a distanza di 3 anni; al contrario, l'utilizzo di O₂ per 12-15 ore al giorno con la normalizzazione dei valori di PaO₂ arterioso permetteva di ottenere una sostanziale riduzione del rischio di mortalità. Tale rischio si riduceva ulteriormente, a seguito di assunzione di O₂ per un periodo superiore alle 19 ore al giorno e se associato a contemporaneo miglioramento dello stato di ipertensione polmonare [37][38] [39].

Dal punto di vista fisiopatologico, l'aumento della concentrazione di O₂ inspirato (come si realizza durante l'OTLT) produce una riduzione dello stimolo a livello chemio-recettoriale (*drive* ventilatorio centrale) e una specifica riduzione dell'ematocrito. Ne consegue un'ottimizzazione (soprattutto durante gli sforzi fisici) dei volumi polmonari di esercizio e della sintomatologia dispnoica correlata, un miglioramento della qualità del sonno (con riduzione delle desaturazioni e delle aritmie cardiache notturne), una riduzione della progressione dell'ipertensione polmonare [40-43].

Da segnalare, infine, l'effetto che l'O₂ ha sulle prestazioni neuropsicologiche: un utilizzo continuo dell'O₂ migliora le funzioni cognitive, l'attenzione, la capacità di giudizio e la memoria a breve termine [37] [44] [45].

La guida all'Uso dei Farmaci del Ministero della Salute [46], seguendo le direttive del College of Physician inglese [47], ha espresso i criteri di prescrizione e le patologie da prendere in considerazione per l'OTLT. Inoltre, raccomandazioni inerenti a criteri clinico-gestionali dei pazienti in IRC sono state elaborate a livello nazionale dall'AIPO (Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri) [48] e a livello internazionale dalle due più importanti società di medicina respiratoria (European Respiratory Society, ERS e American Thoracic Society, ATS) [49] [50].

In pazienti affetti da BPCO, è ormai opinione comune considerare la prescrizione di O₂ quando la PaO₂ è inferiore a 7,3 kPa (55 mmHg) in condizioni di stabilità clinica (ipossiemia persistente da almeno 2 mesi, dimostrata in almeno 3 emogasanalisi ripetuti a distanza di 3 settimane) o con una PaO₂ compresa tra 7,3 e 8 kPa (55-60 mmHg) e concomitante presenza di policitemia secondaria (ematocrito >55%), ipossia notturna, ipertensione polmonare, segni di scompenso cardiaco destro o malattia cardiaca ischemica.

Nella pratica clinica, la somministrazione dell'O₂ si effettua attraverso sorgenti fisse non trasportabili (concentratori, bombole di O₂ liquido o compresso) e sorgenti mobili (O₂ ambulatoriale, liquido); quest'ultime, attraverso piccoli contenitori del peso di 4-5 kg (*stroller*) che possono essere trasportati a tracolla, rendono i pazienti autonomi fino a un periodo di 5-6 ore. I concentratori rappresentano la sorgente più economica, ma hanno lo svantaggio di essere molto rumorosi e di erogare O₂ a concentrazione più bassa rispetto ad altre sorgenti come l'O₂ liquido, che invece, si può immagazzinare in grandi quantità in contenitori di ridotte dimensioni (1 litro di O₂ liquido è pari a 840 litri di gassoso) caricabili da un contenitore-madre (*liberator*) di elevata capacità. Unico inconveniente dell'O₂ liquido, oltre all'elevato costo, è quello di disperdere progressivamente nell'ambiente esterno il contenuto (l'O₂ si trasforma nella forma gassosa).

Tra le interfacce (metodi di somministrazione dell'O₂) attualmente disponibili in commercio, gli occhialini nasali rappresentano la modalità più semplice, economica ed accettata dai pazienti. Ricordiamo inoltre le maschere di Venturi, che quantificano meglio la Frazione Inspirata di O₂ o FiO₂, le maschere facciali e

quelle con *reservoir*, che consentono di raggiungere elevate concentrazioni di O₂ con FiO₂ fino al 90%. In generale, mentre gli occhialini nasali sono particolarmente idonei per OTLT, le maschere trovano prevalente indicazione nell'O₂ terapia somministrata durante le fasi di riacutizzazione dell'IRC.

FUNZIONE, STATO DI SALUTE E DISABILITA'

Secondo la Classificazione Internazionale del Funzionamento, della Disabilità e della Salute (ICF), pubblicata dal WHO, le funzioni corporee sono definite come "*funzioni fisiologiche dei sistemi corporei*", comprendenti anche quelle psicologiche [51].

Per Stato di Salute s'intende il livello di funzionamento di un dato dominio di salute, inteso come area del funzionamento, avente uno stretto rapporto con la condizione di salute, ossia malattia acuta o cronica, disturbo, lesione o trauma.

Disabilità è il termine che racchiude le menomazioni caratterizzate da limitazioni dell'attività con restrizione della partecipazione, cioè del coinvolgimento di una persona in una situazione abituale di vita. La disabilità indica, infatti, gli aspetti negativi dell'interazione tra un individuo (con una determinata condizione di

salute) e i fattori contestuali di quello stesso individuo (fattori ambientali e personali).

Misure di disabilità

Le principali misure utili a stimare la disabilità individuale nei pazienti con BPCO sono la quantificazione della dispnea (o di altri sintomi correlati con lo sforzo fisico, quale la fatica muscolare) e della tolleranza allo sforzo.

Per misurare la dispnea esistono scale di valutazione che mettono in relazione questo sintomo con la condizione “standard” del paziente nella vita di tutti i giorni (dispnea cronica) [52] oppure con l’esecuzione di un compito (sforzo) specifico (dispnea acuta o da sforzo). Le più comuni scale di misura della dispnea da sforzo sono la scala di Borg [53] e la Visual Analogic Scale (VAS) [54].

La scala elaborata da Borg [53], utilizzata per quantificare il sintomo soggettivo in condizioni di esercizio fisico, offre il vantaggio di un approccio quantitativo utile nella stima della dispnea ad un dato carico di lavoro (al pari della VAS) ma più semplice per il paziente e molto sensibile alle modificazioni in corrispondenza della massima intensità di esercizio raggiunta dal paziente.

La misura della tolleranza allo sforzo fisico, valutata negli ultimi anni attraverso il monitoraggio di una comune attività della vita quotidiana come il cammino, è oggi riprodotta attraverso i “test da campo” come il “test del cammino dei 6 minuti” (6MWT) [55] e lo “shuttle test” [56].

Questi test, largamente usati nella pratica clinica, facili da usare e poco costosi, forniscono informazioni sulla specifica risposta fisiologica che condiziona la normale capacità di esercizio fisico; tuttavia, se non eseguiti con procedure dettagliate con criteri standardizzati e condotti da personale specializzato, questi test possono presentare risultati non attendibili con difficoltà d’interpretazione [57].

TEST DEL CAMMINO

Proposto da Balke nel 1960 [58] il 6MWT, oggi supportato da linee-guida internazionali [55], è un test usato sia per la determinazione dello stato funzionale e prognostico di pazienti affetti da numerose patologie cardio-vascolari e respiratorie (scompenso cardiaco congestizio, ipertensione polmonare e BPCO) [59-63] sia per valutare la risposta in termini di capacità di esercizio legata al

cammino in numerosi interventi terapeutici (riabilitazione, terapia farmacologica, ossigeno-terapia) [64-67].

Nato per valutare, in persone sane, il livello di capacità fisica su una performance della durata di 12 minuti [68], venne successivamente adattato per misurare il livello di disabilità in pazienti con bronchite cronica [69] riducendo il tempo di esecuzione a 6 minuti nel tentativo di agevolare i pazienti per i quali camminare un tempo doppio sarebbe risultato troppo affaticante.

Anche se tecnicamente non richiede un equipaggiamento complesso, il 6MWT è un test idoneo per la valutazione del livello di capacità funzionale individuale ad alta intensità sotto-massimale [70] [71]. Durante l'esercizio il paziente può infatti scegliere e modulare l'intensità (cioè il ritmo con cui camminare) e può fermarsi e riposare fino al raggiungimento del tempo massimo previsto per la durata del test.

Si misurano pertanto la distanza in metri (mt.) che il paziente riesce a percorrere camminando su una superficie lineare (corridoio lungo e pianeggiante di 30 metri) per un tempo di 6 minuti consecutivi e la risposta sintomatologica e cardio-respiratoria conseguente allo sforzo; queste ultime due misure, rilevate

mediante rispettivamente scala di Borg [53] o VAS [54] e pulsossimetro da polso, interessano il grado di dispnea e fatica muscolare percepiti e la saturazione ossiemoglobinica (SatO₂) e frequenza cardiaca (FC). E' pertanto indispensabile eseguire i test nelle medesime condizioni (per esempio sempre nella stessa parte della giornata, dopo la somministrazione di farmaci quali i broncodilatatori, con lo stesso flusso di ossigeno utilizzato dal paziente).

Esistono oggi valori di riferimento, definiti in soggetti sani di differente sesso ed età [72].

In pazienti BCPO, la distanza percorsa in mt. risulta strettamente correlata con la sintomatologia dispnoica percepita dal paziente, con lo stato funzionale respiratorio [73-75] e con la qualità di vita percepita [76].

STRUMENTI DI VALUTAZIONE METABOLICA

Calorimetria indiretta

La calorimetria, considerata una branca dell'energetica e della termologia, si basa sul principio per cui *"l'energia non può essere né creata né distrutta ma solo trasformata"*; ha avuto inizio con l'esperienza di James Prescott Joule per la

determinazione dell'equivalente meccanico della *caloria*, esperienza basata sull'accettazione del principio di conservazione dell'energia e della completa equivalenza tra calore e lavoro meccanico. La calorimetria, pertanto, è definita come l'insieme delle tecniche di misurazione delle quantità di calore cedute o assorbite durante reazioni chimiche, passaggi di stato e altri processi chimici e fisici, ai fini di determinare i calori specifici, le capacità termiche, i calori latenti relativi alle sostanze, ai corpi e ai processi in esame.

I dispositivi utilizzati dalla calorimetria sono chiamati calorimetri. Le principali direttive all'uso della Calorimetria Indiretta (*Figura 1, A*), quale principale metodica di studio, riguardano quindi la misura dell'effettiva richiesta energetico-metabolica dell'individuo, in particolar modo del REE misurabile in kilocalorie/24 ore (kcal/day) ed il monitoraggio dell'efficacia dell'intervento "terapeutico-nutrizionale".

Tecnicamente, il soggetto viene invitato a respirare attraverso uno *spirometro* a circuito chiuso (respirazione spontanea con *canopy*) che stima la spesa energetica e l'ossidazione dei substrati, separando e valutando l'aria inspirata da quella espirata in un determinato periodo di tempo, la variazione della

concentrazione degli scambi gassosi, in particolar modo il VO_2 , l'immissione dell'anidride carbonica espirata (VCO_2) e l'escrezione urinaria di azoto (N).

Per una corretta interpretazione metabolica è necessario eseguire l'esame calorimetrico a digiuno da almeno 12 ore (evitando pasti abbondanti), in condizioni di termoneutralità ($20^\circ - 27^\circ C$), fino al raggiungimento dello *steady-state* (equilibrio di scambi respiratori di VO_2 e VCO_2).

Assunti essenziali sono pertanto che tutto l' O_2 sia completamente e rapidamente utilizzato nei processi ossidativi, che tutta la CO_2 espirata derivi dalla completa combustione dei substrati e che tutto l'azoto derivato dall'ossidazione delle proteine venga misurato con precisione e accuratezza. Ne consegue che ogni interconnessione metabolica, che non richieda scambi di gas o liberazione di N, non può essere misurata come valore metabolico dalla calorimetria.

Altro parametro importante rilevato durante la calorimetria, è rappresentato dal Quoziente Respiratorio (QR). Tale valore è derivante dal rapporto tra VO_2 e VCO_2 ed è influenzato da numerosi fattori sia esogeni sia endogeni, come assunzione di carboidrati, perdita o incremento del peso corporeo, esercizio muscolare, riserve di glicogeno, composizione corporea, bilancio energetico.

Valori di $QR = 1$ sono caratteristici di un processo che presenta prevalentemente come base metabolica l'ossidazione dei glucidi; valori di QR non relativi a effettivi processi di ossidazione ma conseguenti a variazioni dell'eliminazione di CO_2 contenuta nel plasma, sono indicativi di fenomeni di iperventilazione polmonare ($\uparrow QR$), di acidosi da eccessivo "lavoro muscolare" ($\uparrow QR$) o di ipoventilazione con riduzione degli acidi organici (terapia alcalinizzante, $\downarrow QR$).

SenseWear[®] Armband

Nell'ambito della strumentazione utile alla rilevazione di misure metaboliche, un nuovo sistema portatile che sfrutta algoritmi non lineari, il SenseWear[®] Armband (SWA[®]) (Body Media Inc, Pittsburgh, PA, USA) (Figura 1, B) [77], è in grado di acquisire informazioni fisiologiche sulla misura della temperatura e della risposta galvanica della cute dove, infatti, l'impedenza cutanea riflette il contenuto idrico e la costrizione o dilatazione dei vasi periferici. Ulteriori parametri rilevati riguardano la frequenza di dissipazione del calore e la determinazione del movimento corporeo, quest'ultimo ottenuto attraverso un accelerometro bi-assiale che lo strumento possiede al suo interno. Inserendo le

caratteristiche antropometrico-anamnestiche del soggetto da analizzare (età, sesso, altezza, peso, storia di fumo e braccio dominante) nel software di rilevazione dati (InnerView[®] Research Software) è possibile personalizzare il dato metabolico.

La funzione prevalente del SWA[®] consiste pertanto nel quantificare e monitorare l'attività fisica quotidiana eseguita (*activity monitor*); questo è possibile attraverso la rilevazione del EE, misurato in kilocalorie/minuto (kcal/min) e delle Unità o Equivalenti Metabolici (METs) misurati in kilocalorie/chilogrammi/ora del soggetto da valutare (kcal/kg/h).

Quest'ultima misura metabolica (il MET) è utile sia nella valutazione dello stato metabolico a riposo (REE) sia nella stima del EE durante attività fisica, dove l'unità di misura (1 MET) fa riferimento all'attività metabolica di un soggetto completamente a riposo. Deviazioni rispetto alla normalità possono facilmente rilevare una condizione metabolica alterata del soggetto (ipo o iper-metabolismo). Soggetti obesi, bruciando a riposo energia a una frequenza più ridotta (le cellule adipose consumano meno energia rispetto alla BCM, rappresentata da muscoli e organi), hanno un REE per chilogrammo di peso corporeo significativamente

inferiore a quello di un soggetto normale (0.7- 0.9 METs). La condizione di ipermetabolismo si ritrova solitamente invece in soggetti che praticano intensa attività fisica (1.3 - 1.7 METs) ma anche in soggetti iponutriti o pazienti cachettici (1.3 METs), i quali presentano una relativamente elevata richiesta energetica.

Mentre il dispendio energetico (in kcal) varia notevolmente fra i vari soggetti sia durante il riposo che durante l'attività fisica, il valore in MET, unità di misura standardizzata, non è influenzata dal tempo, dal peso corporeo e dal sesso del soggetto da valutare. Pertanto, ogni attività fisica avrà un suo specifico MET di riferimento; il "Compendium of Physical Activities" [78] raccoglie i valori d'intensità, calcolati in METs, di ogni singola attività fisica sia sportiva che di vita quotidiana. Ad esempio, in riferimento all'attività del cammino, una spesa energetica di 2 METs corrisponde ad un cammino lento, di 3.3 METs veloce e 8 METs se sottoforma di jogging.

Dal punto di vista pratico il SWA[®] dovrebbe essere applicato sulla superficie volare del braccio destro tra l'acromion e il processo oleocranico; la rilevazione del dato metabolico, al fine di ottenere dallo strumento una buona attendibilità e permettere l'acclimatazione e l'equilibrio termico tra temperatura cutanea e

bracciale, deve essere preceduta da una fase di riposo assoluto (almeno 10 minuti).

Per il SWA[®] con funzione di *activity monitor* è previsto un uso continuo per giorni o settimane, anche se per specifiche rilevazioni del REE e per campi di ricerca in laboratorio, tale strumento può essere utilizzato anche per brevi periodi di tempo (30-60 minuti). E' possibile rilevare, in quest'ultima applicazione, uno specifico dato metabolico in un determinato periodo di studio o attività d'interesse, sia mediante la selezione diretta con pulsante indicatore posto sullo strumento (*timestamp*), sia attraverso selezione dei *cursori indicatori* nel dato rilevato da software.

RAZIONALE E OBIETTIVO DELLO STUDIO

Nell'ambito delle metodiche di valutazione oggettiva del consumo metabolico, un nuovo sistema portatile e di facile utilizzo, il SenseWear[®] Armband (SWA)[®] è già stato proposto e validato in precedenti studi in letteratura, sia come strumento di misura del REE in soggetti adulti sani normopeso [79] [80] ed obesi [81], sia come sistema di valutazione del consumo energetico attivo (EE e METs) durante attività di esercizio fisico o quotidiano in soggetti sani [79] [82-84] [88], cardiopatici [86] e diabetici [87].

Il test del cammino dei 6 minuti (6MWT), ampiamente utilizzato e standardizzato [55], può essere considerato un valido metodo per la determinazione della capacità di esercizio in pazienti affetti da varie patologie croniche cardio-respiratorie [59-63]; in pazienti con BPCO, uno studio di valenza metabolica con riferimento a questo test [85] ha dimostrato un'elevata validità e riproducibilità del SWA[®], idoneo nella stima oggettiva dell'EE. In questa tipologia di pazienti, con condizione clinica evoluta allo stadio di IRC e con richiesta di O₂ supplementare (OTLT), la progressione cronica dell'ostruzione bronchiale conduce nel tempo, spesso a causa dell'insorgente dispnea da sforzo, ad una

riduzione della capacità di eseguire attività fisiche anche ordinarie, con compromissione soprattutto della deambulazione autonoma [89]; com'è noto in letteratura, tale attività rappresenta una funzione fondamentale che rende gli individui abili nell'esecuzione di molte funzioni importanti nella vita quotidiana [90].

La crescente disabilità e il decondizionamento fisico che ne derivano provocano a loro volta un graduale peggioramento sia dei sintomi respiratori che della componente muscolare, elementi che condizionano in particolar modo la qualità di vita del paziente [91].

Nella prospettiva di un miglioramento della gestione quotidiana di presidi utili per l'OTLT, il cammino assistito dall'uso di specifici carrellini dotati di ruote (*portastroller*) atti a sostenere e trascinare i pesanti contenitori dell'O₂ (*stroller*), si è dimostrato utile nel facilitare la capacità funzionale all'esercizio (6MWT) con miglioramento della performance fisica e della sintomatologia percepita correlata [92]; non è tuttavia noto se l'uso di tale ausilio per il cammino sia anche vantaggioso in termini di EE in questa tipologia di pazienti,

Il nostro studio si propone pertanto di: 1) validare il SWA[®] in pazienti BPCO in OTLT, su misure metaboliche inerenti al REE (rispetto al metodo standard della

Calorimetria Indiretta-VMAX Spectra 29N); 2) valutare in termini di consumo metabolico (EE e METs) sotto sforzo (test 6MWT), se la modalità di cammino e trasporto dell' O₂ mediante *portastroller* sia vantaggiosa rispetto alla modalità convenzionale (trasporto dello *stroller* a spalla).

METODI

Il comitato etico di riferimento dell'Ospedale ha approvato l'esecuzione dello studio che è stato condotto secondo le procedure previste dalla Dichiarazione di Helsinki.

Pazienti

Sono stati identificati per questo studio pazienti affetti da BPCO con IRC ipossiémica ammessi a un programma di riabilitazione respiratoria presso l'Ospedale Privato Accreditato "Villa Pineta", nel periodo compreso fra Gennaio e Dicembre 2008. I criteri da linee guida GOLD hanno definito i principi diagnostici e la classificazione della BPCO [1].

I pazienti selezionati si presentavano clinicamente in fase di stabilità, senza eventi acuti nelle quattro settimane precedenti l'inizio dello studio. Era inoltre necessario che la condizione di IRC e il conseguente utilizzo di OTLT domiciliare perdurasse da almeno sei mesi. Non sono stati considerati utili allo studio quei pazienti che presentavano una diagnosi respiratoria differente dalla BPCO e/o qualunque condizione patologica concomitante extra-respiratoria (anche in fase di compenso) che potesse interferire con la rilevazione del dato metabolico basale e da sforzo.

I pazienti selezionati erano consenzienti, collaboranti e abili all'esecuzione del 6MWT, secondo raccomandazioni da linee guida [55]. Pertanto, sono stati esclusi pazienti con problematiche neuro-motorie o osteoarticolari tali da presentare difficoltà nella deambulazione e limitare in maniera sostanziale la corretta esecuzione del 6MWT; altresì sono stati esclusi pazienti con alterazioni neuro-cognitive tali da condizionare la comprensione delle istruzioni al 6MWT e pazienti che per motivi diversi dalla dispnea e dalla fatica muscolare avrebbero interrotto o reso non attendibile il 6MWT stesso.

Tutti i pazienti selezionati e arruolati hanno rilasciato consenso alla partecipazione.

Gruppo di Controllo

Sono stati identificati come Gruppo di Controllo individui sani in condizione di apparente buona salute e arruolati nel periodo Gennaio 2008-Dicembre 2009. Il criterio di selezione prevedeva analogia età, distribuzione di sesso e caratteristiche antropometriche (BMI) rispetto alla popolazione di studio.

Al momento dell'arruolamento, sono stati esclusi individui che presentavano precedente abitudine tabagica (>5 pack/year), alterazioni spirometriche dubbie di patologia respiratoria acuta e/o cronica e quelli nei quali era possibile risalire (anamnesticamente o clinicamente) a precedenti e/o attuali interessamenti patologici di natura cardiaca e/o metabolica.

Anche i soggetti sani selezionati e arruolati hanno rilasciato il loro consenso di partecipazione.

Disegno dello studio

Lo studio di confronto (Pazienti BPCO e Gruppo di Controllo) è stato condotto prospetticamente in aperto. Entrambi i gruppi hanno seguito le valutazioni inerenti alla misurazione del REE, mentre per le prove del 6MWT i soggetti del Gruppo di Controllo hanno effettuato tutti i test una seconda volta con l'applicazione di O₂ supplementare (per il confronto metodologico con pazienti in OTLT), configurando pertanto un terzo gruppo in studio (Gruppo di Controllo in O₂).

Nella popolazione in studio, il 6MWT veniva eseguito due volte: nella prima prova (Figura 2, A) ogni individuo veniva invitato a sostenere lo *stroller* dell'ossigeno, per tutta la durata del test, direttamente sulla spalla dominante (*Modalità NON-Assistita*); la seconda prova (Figura 2, B) invece, veniva eseguita con l'ausilio di un piccolo carrellino provvisto di ruote (*portastroller*) che il paziente trascinava con se durante il test (*Modalità Assistita*).

La sequenza dei test era definita in maniera casuale, e veniva effettuata in due giorni consecutivi nello stesso momento della giornata, e dopo un periodo di almeno due ore di riposo.

Tutte le prove eseguite in studio sono state sempre condotte dallo stesso fisioterapista, inconsapevole degli obiettivi di studio. Il peso dello *stroller* era comune in entrambe le modalità eseguite (3,5 kg) e tutti i test in O₂ hanno previsto lo stesso flusso di erogazione (3 L/min).

La Figura 3 illustra il diagramma delle fasi di svolgimento dello studio.

Misure di valutazione

Dati generali

In ogni paziente e soggetto in studio sono stati raccolti dati demografici. La funzionalità respiratoria è stata valutata attraverso esame spirometrico (Masterscope; Jaeger; Hoechberg, Germany) con determinazione del FEV₁, del FVC e rapporto tra FEV₁/FVC; tali valori sono stati espressi sia in termini assoluti sia in percentuale con riferimento ai valori predetti teorici [93].

A completamento del quadro di funzione polmonare, nel solo gruppo dei pazienti, è stato eseguito emogasanalisi del sangue arterioso con rilevazione di pH, PaO₂ e PaCO₂ (Model 850; Chiron Diagnostics; Medfield, MA), e del rapporto tra PaO₂ e FiO₂ (PaO₂/ FiO₂).

Misure corporee e di composizione corporea

Sono state eseguite in accordo con l' "Anthropometric Standardization Reference Manual" [94] e in accordo alla Associazione Nazionale dei Dietisti (ANDID) [95]. Le misure di natura antropometrica (BMI, circonferenza corporea, plicometria cutanea ed esame bio-impedenziometrico) hanno interessato tutti i partecipanti allo studio. Queste valutazioni, effettuate in un'unica seduta, sono state rilevate da un unico operatore, allo stesso orario del mattino, a digiuno e a riposo da almeno dieci ore.

Il BMI è stato calcolato come peso corporeo (con bilancia elettronica) in kilogrammi (kg) diviso l'altezza (con altimetro ad asta misurata verticale) al quadrato espressa in metri (kg/m^2).

Le misure di circonferenza corporea, ottenute attraverso metro a nastro flessibile e inestensibile, espresse in centimetri (cm), hanno interessato sedi quali il braccio (punto medio di una linea tracciata tra il margine laterale del processo coraco-acromiale della scapola e il margine inferiore del processo olecranico dell'ulna), la vita (circonferenza situata a metà tra l'ultima costa e le creste iliache) e i fianchi (circonferenza massima dei glutei).

Un plicometro meccanico di precisione (John Bull, British Indicators LTD) con calibro a molla a pressione standardizzata è stato invece usato per le misure di plicometria cutanea, ottenute in sede tricipitale, bicipitale, sottoscapolare e sopra-iliaca.

Le analisi bio-impedenziometriche, (analizzatore di composizione corporea Tanita Corporation BC-420MA) per la valutazione della composizione grassa e muscolare corporea, sono state calcolate rispettivamente come FMI e FFMI ed espresse in kg/m^2 [14] [96].

Misure metaboliche a riposo

In tutta la popolazione in studio, la determinazione del REE è stata realizzata mediante la contemporanea rilevazione con calorimetria indiretta (Sensormedics VMAX Spectra 29N con *canopy*, Figura 1, A) e SWA[®] Pro2 Armband (Body Media Inc, Pittsburgh, PA, USA) (Figura 1, B). Tutti gli esami sono stati eseguiti al mattino, sempre allo stesso orario (dalle 8 alle 10), a digiuno da almeno dieci ore e con un periodo di riposo (24 ore) libero da qualsiasi tipo di attività fisica [97].

Dopo l'arrivo in laboratorio (e almeno quaranta minuti prima dell'inizio) al soggetto in esame, supino e a riposo in una stanza a temperatura compresa tra 21 e 24 °C, era posizionato il SWA[®] in sede tricipitale del braccio dominante (tra l'acromion ed il processo oleocranico): tale procedura era indispensabile affinché si realizzasse l'acclimatazione del sensore per la temperatura cutanea. Le caratteristiche del soggetto da esaminare (età, sesso, altezza, peso, storia di fumo e braccio dominante) erano quindi inserite nel software di lettura specifico (InnerView[®] Research Software, Professional version 6.1). La durata della calorimetria indiretta era di venti minuti con inizio-fine segnalati dalla selezione del pulsante indicatore (*timestamp*) nel SWA[®]; la successiva separazione, mediante *cursori indicatori* del software, permetteva di escludere il periodo extra esame.

Si realizzavano i criteri di accettabilità se per almeno quindici minuti di "steady state" si otteneva una variazione < 5% nel QR/minuto e VO₂/minuto. Il consumo di VO₂ e la produzione di VCO₂ sono stati usati per calcolare il REE in accordo con la formula di Weir [98].

Per la stima invece del REE attraverso il SWA[®], il dato metabolico raccolto nei 20 minuti (Y), è stato, come descritto dal costruttore per specifiche applicazioni

[99], moltiplicato per il valore di tre ($Y \times 3 = Z$, determinazione del consumo/60 minuti, *kcal/h*) e quindi per 24 ($Z \times 24$, determinazione del consumo/24 h, *kcal/day*).

Test del cammino e rilevazione metabolica

In questo studio il 6MWT, condotto secondo il riferimento dell'ATS [55], è stato eseguito in un corridoio lungo 40 e largo 3 metri. Prima della raccolta dati, tutti i partecipanti avevano compiuto almeno un test di pratica al fine di minimizzare l'effetto apprendimento [100].

La distanza finale che il paziente riusciva a percorrere è stata valutata sia in termini assoluti, misurando i mt. percorsi, che in termini relativi attraverso la determinazione della percentuale dei valori predetti (% pred). La SaO_2 e la FC sono state monitorate attraverso pulsossimetro (Pulsox 3; Minolta; Tokyo, Japan) sia in condizioni di riposo sia durante l'esecuzione del test. I parametri cardio-respiratori considerati comprendevano la saturazione rilevata prima dell'inizio del test (SaO_2 a riposo), durante il test (SaO_2 durante 6MWT), la desaturazione media ($DeSaO_2$ media) e il valore più basso di saturazione (SaO_2 nadir) rilevati insieme alla FC media (FC media) e la FC massima (FC max) durante lo svolgimento del

test. La scala di Borg [53] modificata a 10 punti per la determinazione del grado di dispnea e di fatica muscolare, è stata somministrata all'inizio ed all'ultimo minuto prima della fine del test.

La rilevazione metabolica durante 6MWT, eseguita sempre attraverso il SWA[®] Pro2 Armband (Body Media Inc, Pittsburgh, PA, USA) (*Figura 1, B*), ne prevedeva, sempre in sede posteriore del braccio dominante ed in modo tale che la fascia elastica a strappo dello strumento non provocasse del fastidio durante il cammino, il posizionamento per un periodo di almeno 10 minuti (valutazione pre-test). La selezione del *timestamp* posto sullo strumento evidenziava l'inizio e la fine del 6MWT; tale periodo selezionato dai *cursori indicatori* del software (InnerView[®] Research Software, Professional version 6.1) indicava selettivamente il dato metabolico rilevato nei 6 minuti del cammino (EE e METs durante 6MWT) dal dato pre-test (EE e METs pre-test). La correlazione rispettivamente tra il consumo in EE e i METs durante test ed il numero di mt. percorsi permetteva di determinare due variabili più dettagliate del consumo energetico ($\Delta EE/6MWT$ e $\Delta METs/6MWT$).

Analisi statistica

Le analisi statistiche sono state realizzate mediante software specifici (SPSS ver. 8.0 e Analyse-it[®] software Ltd. for Microsoft Excel Standard Edition). I valori dei parametri di misura considerati sono stati espressi come valori di media \pm deviazione standard (DS) e range. I dati sono stati analizzati nelle diverse popolazioni in studio (BPCO in IRC, Gruppo di Controllo e Gruppo di Controllo in O₂).

Le analisi di correlazione di Pearson e Bland & Altman [101] con la misura dei rispettivi coefficienti (r^2 e CC) sono state eseguite per confrontare e identificare eventuali equivalenze/differenze ed affidabilità nella determinazione dell'REE eseguita nelle due diverse metodiche in studio (VMAX Spectra 29N e SWA[®]).

Il confronto statistico tra gruppi e tra diverse modalità di esecuzione del 6MWT (NON-Assistita e Assistita) per i vari parametri di misura è stato eseguito mediante test t di Student per misure ripetute e con test ANOVA a due vie. I test Kruskal-Wallis e di Wilcoxon sono stati applicati per l'analisi di confronto fra variabili non parametriche (dispnea e fatica muscolare). Una successiva analisi, sempre legata alle modalità di esecuzione del 6MWT ha infine considerato 2

diversi sottogruppi riconoscibili sulla base del loro diverso livello di tolleranza allo sforzo fisico misurato con il test in condizioni basali (< o \geq 300 metri percorsi) e come suggerito da studi precedenti [102] [103].

Per tutte le analisi statistiche un valore di probabilità statistica (p) inferiore a 0.05 è stato considerato significativo di differenza.

RISULTATI

Nello studio sono stati inclusi quaranta pazienti BPCO con IRC in OTLT e trentacinque controlli sani. Le caratteristiche generali del campione sono illustrate in Tabella 1.

I gruppi presentavano per definizione caratteristiche antropometriche simili; i pazienti BPCO presentavano un grado elevato di ostruzione bronchiale (FEV_1 41 ± 9.6 % del predetto), senza alterazione del livello di PaO_2 a riposo (70 ± 11 mmHg) e con supplemento di O_2 (FiO_2 28%).

La plicometria cutanea (tricipite, bicipite, sottoscapolare e sopra-iliaca), e il riferimento delle circonferenze rilevate (braccio, vita e fianchi) mostrano valori differenti fra i gruppi (Tabella 1).

Le misure bio-impedenziometriche (Figura 4), hanno evidenziato una differenza statistica tra gruppi solo in riferimento al FFMI nel sesso maschile (17 ± 2 e 19 ± 1 kg/m² rispettivamente nei pazienti e nei soggetti sani).

La rilevazione di REE (Figura 5) nel confronto fra le due metodiche impiegate (VMAX Spectra 29N e SWA[®]) e nei gruppi in studio, ha mostrato una significativa differenza solo all'interno dei pazienti (rispettivamente 1413 vs 1351 kcal/day); il confronto tra pazienti e gruppo di controllo è invece risultato differente ($p < 0.001$) nella sola rilevazione di REE mediante VMAX Spectra 29N.

Le successive analisi di correlazione (Figura 6) e di confronto (Figura 7) tra le due metodiche metaboliche usate, evidenziano valori maggiori (r^2 0.71 e coefficiente di correlazione, CC 0.43) nel Gruppo di Controllo, rispetto ai pazienti BPCO (r^2 0.46 e CC 0.14) pur essendo tale relazione comunque significativa.

La Tabella 2 riporta i dati relativi al 6MWT eseguito in pazienti e controlli con e senza l'utilizzo di O₂ supplementare. Al termine del test è evidente nei BPCO in IRC, rispetto ai soggetti sani, una ridotta tolleranza allo sforzo fisico (295 vs 501 mt. percorsi) con una maggiore percezione sintomatologica (dispnea e fatica muscolare) e di risposta ipossiémica sia a riposo che da sforzo. L'analisi di

EE e METs rilevati con SWA[®] durante 6MWT (Tabella 2) evidenzia un consumo apparentemente maggiore nei soggetti sani (anche con O₂) rispetto ai BPCO; tuttavia l'analisi del rapporto dei valori assoluti del EE e METs rispetto ai metri percorsi al 6MWT ($\Delta EE/6MWT$ $\Delta METs/6MWT$) dimostra un significativo ed aumentato consumo energetico-metabolico proprio nel gruppo di pazienti BPCO. La Figura 8, evidenzia una pari significatività ($p < 0.001$) che il gruppo pazienti, prendendo proprio come riferimento i rapporti $\Delta EE/6MWT$ e $\Delta METs/6MWT$, presenta nei confronti del gruppo controllo (con o senza O₂); tale confronto energetico ($\Delta EE/6MWT$ e $\Delta METs/6MWT$) durante 6MWT (con o senza O₂) non è significativo all'interno dei controlli.

La Tabella 3 riporta i dati del 6MWT eseguito nelle due modalità (modalità NON-Assistita e Assistita) nella popolazione in studio. E' evidente, durante la conduzione del 6MWT con l'ausilio del *portastroller*, un significativo miglioramento sia della distanza totale percorsa in mt. che dei sintomi percepiti; inoltre i parametri cardio-respiratori registrati (in particolare la frequenza respiratoria, FR e la SatO₂) durante tale attività si modificano in senso migliorativo, indicando questa modalità come più vantaggiosa e meno affaticante rispetto alla modalità standard (NON-

Assistita). A conferma di questo aspetto le variabili inerenti al consumo energetico ($\Delta EE/6MWT$ e $\Delta METs/6MWT$) durante il trasporto assistito risultano ridotte. Nel Gruppo di Controllo, invece, questa modalità assistita (sempre Tabella 3), non produceva nessun vantaggio nei parametri cardio-respiratori considerati anche se con utilizzo di O_2 .

Il confronto tra BPCO e Controlli (a parità di utilizzo di O_2) dimostrava un chiaro vantaggio della modalità assistita a favore del gruppo di pazienti.

L'analisi di sottogruppo di pazienti BPCO scelti in base al livello di disabilità ($< o \geq 300$ metri) permetteva di osservare che l'uso del *portastroller*, soprattutto nelle variabili mt. percorsi e risposta energetica correlata ($\Delta EE/6MWT$ e $\Delta METs/6MWT$), produceva particolari vantaggi in pazienti con un maggiore livello di compromissione fisica al test in modalità NON-assistita (Figura 9).

DISCUSSIONE

Già utilizzato in precedenti studi in letteratura, SWA[®] risulta essere uno strumento valido per la misura del metabolismo sia in condizioni di riposo (REE)

[79-81] che durante consumo energetico attivo (EE e METs) [82-87] in soggetti sani ed in pazienti affetti da patologie ad interessamento metabolico sistemico.

Nel nostro studio, questo “metabolimetro” dimostra possedere una buona valenza anche in pazienti affetti da BPCO con IRC e utilizzatori di OTLT. Nella prospettiva del miglioramento della gestione quotidiana di presidi utili per l’OTLT (*stroller*), il cammino assistito dall’uso del *portastroller* (rispetto al trasporto convenzionale a spalla) permette un sostanziale risparmio del consumo energetico.

La misura del REE attraverso il SWA[®] in confronto con la Calorimetria indiretta - metodo “*gold standard*” per la determinazione del consumo metabolico dell’organismo in soggetti sani, adulti e normopeso [79] [80] - è stata da noi riprodotta in 40 pazienti BPCO gravi, in OTLT con ossiemia compensata.

La scelta di selezionare un gruppo (n = 35) d’individui sani (Gruppo di Controllo) con caratteristiche antropometriche per sesso, età e BMI, simili a quelle dei pazienti arruolati, come quella di escludere da entrambi i gruppi co-patologie cardio-vascolari e/o metaboliche rilevanti, trova giustificazione nella possibilità di

rilevare in maniera attendibile la reale valenza di questo nuovo strumento metabolico, proprio nei nostri pazienti respiratori cronici.

Come atteso i dati inerenti alle misure di circonferenza e composizione corporea (soprattutto FFMI nei maschi) - non necessariamente associati a variazioni del peso corporeo - risultavano ridotti nei BPCO rispetto ai soggetti sani (Tabella 1 e Figura 4) a giustificazione di una loro maggiore compromissione e deplezione muscolare. Tale condizione clinica nella BPCO spesso si associa a selettiva atrofia muscolare delle fibre di tipo II ed è responsabile di importanti manifestazioni come la ridotta capacità di esercizio fisico ed il peggioramento dello stato di salute [14] [104-106]. Di contro, le misure inerenti alla presenza di massa grassa (sempre Tabella 1 e Figura 4) risultavano sovrapponibili nei due gruppi in studio.

La determinazione del REE, nel nostro studio effettuata attraverso due diverse metodiche (Figura 1, 5, 6 e 7), permette di confermare per quanto riguarda i soggetti sani [79][80], che il SWA[®] risulta essere un valido strumento metabolico. Il gruppo di pazienti BPCO, invece, pur presentando in entrambe le metodiche metaboliche valori sensibilmente più elevati dei soggetti sani, a dimostrazione

dell'aumentato metabolismo a riposo in questa tipologia di pazienti [107][108], mostrava, valori in assoluto ridotti alla rilevazione con SWA[®], come da sottostima, rispetto alla VMAX Spectra 29N (1351 vs 1413 kcal/day). Tale aspetto - non presente nei soggetti sani - è probabilmente legato all'incapacità del SWA[®], proprio per sue caratteristiche di raccolta del dato metabolico, ottenute attraverso rilevazione cutanea della temperatura, impedenza e dissipazione del calore, di percepire la quota metabolica proveniente strettamente dalla componente polmonare e/o dall'attività ventilatoria dei muscoli respiratori, deficitarie nel paziente con BPCO, causa dell'incremento del WOB e quindi dell'REE [20] [21].

Il SWA[®] pertanto, nel paziente BPCO, al pari di ogni altra valutazione metabolica eseguita a riposo in un soggetto sano senza compromissione strettamente ventilatoria, rileva il dato esclusivamente proveniente da sensori e dalla componente cutanea, con verosimile sottostima del reale valore di REE.

Tale limite è alla base delle analisi di correlazione lineare (*Figure 6*) e di confronto secondo metodo di Bland & Altman (*Figura 7*) tra le due metodiche studiate.

Considerando il solo gruppo di controllo, i valori di correlazione tra le misure di REE tra le due metodiche in studio, solo in parte confermano i risultati di due precedenti pubblicazioni in popolazioni più giovani e numerose che avevano rilevato un coefficiente di correlazione lineare (r^2) pari a 0.76 [79] e un coefficiente di correlazione (CC) alla Bland & Altman pari a 0.86 [80]. E' probabile che l'età media (69 anni) del nostro campione di controlli - e quindi anche dei pazienti BPCO - influenzi di per se la rilevazione del dato metabolico con SWA[®], a nostra conoscenza non ancora validato su soggetti anziani.

La rilevazione con SWA[®] del consumo energetico (EE) durante uno sforzo standardizzato e riproducibile del cammino ha dimostrato "oggettivamente" la ipotesi teorica del risparmio metabolico frutto di un lavoro da noi in precedenza condotto [92].

L'utilizzo di metodiche complesse (esempio quelle radio-isotopiche) benché teoricamente ideali, ha da sempre trovato poca applicazione per il rilievo della EE, soprattutto a causa delle difficoltà tecniche, dell'elevato costo e dell'impossibilità di determinare valutazioni metaboliche specifiche di un "pattern" di attività fisica come il cammino.

D'altra parte strumenti più semplici come i pedometri, ottimamente validati in soggetti sani [109], possono - non rilevando comunque un dato metabolico - non essere sensibili per le misure di attività fisica non strettamente correlate al movimento corporeo o al cammino molto lento [110] che, in genere è tipico dei pazienti BCPO [89], decondizionati e disabili, quali quelli del nostro studio.

Recentemente, accelerometri bi o multi-assiali hanno confermato la loro validità e riproducibilità in laboratorio [111] come sensibili nella rilevazione del EE in soggetti sani [112] [113], in soggetti anziani [114] e in pazienti BPCO [115]; integrati nel SWA[®] con sensori addizionali utili nel potenziare l'accuratezza del dato energetico [116], trovano ulteriore valore nei pazienti cardiopatici [86] e nei diabetici [87].

Alcuni studi confermano la possibile applicazione anche in pazienti con problematiche respiratorie croniche, quali quelli affetti da Fibrosi Cistica [117] e anche da BPCO [85]; quest'ultimo studio [85], con riferimento specifico al 6MWT, dimostra che l'accelerometro bi-assiale del SWA[®], pur sottostimando di circa il 10% il dato del EE rispetto alla rilevazione metabolica con sistema ventilatorio portatile "*breath-to-breath*" ad una velocità di cammino moderata (circa 3

miglia/ora), presenta ottima accuratezza e riproducibilità se il test è condotto a velocità ridotta, con sottostima limitata a circa l'1%. Questa velocità, peraltro, è quella generalmente utilizzata nella realtà di vita quotidiana dai pazienti con BPCO.

La differenza sul dato del EE da sforzo dei BPCO rispetto alla popolazione sana, come già precedentemente riportato [115] e come da noi descritto in questo studio, sarebbe legato ad una riduzione della forza dei muscoli scheletrici [118] con un più elevato WOB ed a un maggior consumo di ossigeno ad uno specifico carico e livello di ventilazione [119], elementi tuttavia non rilevabili con l'accelerometro del SWA[®].

Nella traduzione pratica di queste nozioni, la rilevazione da noi effettuata sui dati metabolici durante 6MWT con trasporto dello *stroller* a spalla nei pazienti (Tabella 2), conferma, proprio per la condizione clinica di fondo, la maggiore disabilità, percezione sintomatologica ed impegno cardio-respiratorio rispetto ai soggetti sani durante il test. Il consumo energetico rapportato al numero di metri percorsi ($\Delta EE/6MWT$ e $\Delta METs/6MWT$) conferma valori più elevati nei pazienti rispetto ai soggetti sani, anche quando è stato applicato O₂ supplementare. Da

notare inoltre (sempre Tabella 2), a conferma della caratteristica metabolica dei BPCO, che il dato REE rilevato con SWA[®] nei minuti precedenti il 6MWT risulta più elevato rispetto a quello dei soggetti sani, anche se con supplemento di O₂ (rispettivamente 7.10 vs 2.87 e 2.50 kcal).

Il confronto normalizzato del consumo metabolico sotto sforzo, effettuato mediante i valori $\Delta EE/6MWT$ e $\Delta METs/6MWT$ (Figura 8), permette di confermare il maggior consumo energetico del paziente BPCO, ma soprattutto permette di affermare che l'utilizzo di O₂ supplementare non si è dimostrato un elemento influente sulla rilevazione del dato metabolico in questa condizione di riferimento (vedasi la non diversità delle variabili tra i controlli nelle situazioni standard e di supplemento di O₂).

Nell'ottica dello sviluppo di presidi atti a migliorare la gestione personale e quotidiana di pazienti in IRC in OTLT, e di favorire negli stessi, attività fisiche quali, il cammino autonomo [90], il nostro studio conferma che anche dal punto di vista energetico-metabolico, la modalità assistita con *portastroller* migliora le già dimostrate prestazioni fisiche (mt. percorsi) e la sintomatologia correlata (dispnea e fatica muscolare) [92]. E' infatti stato dimostrato che la modalità assistita, per la

riduzione del peso eccessivo causato dallo *stroller* sulla spalla, permette ai pazienti una significativa riduzione del consumo energetico normalizzato (da 0.100 a 0.081 per il $\Delta EE/6MWT$ e da 0.013 a 0.010 per il $\Delta METs/6MWT$). Di fatto, il miglioramento del lavoro metabolico può tradursi in un miglioramento della FC massima residua e della riserva di O_2 , direttamente connessa ad una migliorata attività aerobica [120].

La sensibilità del SWA[®] come strumento di rilevazione delle variazioni metaboliche in corso di 6MWT è inoltre evidente anche nel gruppo di soggetti sani che eseguono il test con O_2 ; la differenza, questa volta in negativo, della performance fisica, sintomatologica e metabolica, è probabilmente legata a un effetto di impedimento al cammino che si sviluppa in questi soggetti.

Il confronto fra gruppi, in corso di 6MWT con O_2 , dimostrava un favorevole effetto del *portastroller* a vantaggio dei pazienti (vedi ancora Tabella 3). Soprattutto lo si nota, come già pubblicato [92][102][103], a carico del maggior numero di mt. percorsi (Figura 9) nel sottogruppo di pazienti BPCO con una più accentuata disabilità iniziale (<300 metri al 6MWT, n=20, 50% del totale). In questi

pazienti, probabilmente per una più contenuta velocità al test [85] [115], si confermava anche un più evidente risparmio metabolico (EE e METs).

Benché i nostri risultati siano interessanti e a favore dell'utilizzo del dispositivo portatile studiato per la misura del metabolismo nei pazienti BPCO, pur tuttavia lo studio non è stato impostato per rispondere a una domanda puramente fisiologica e quindi presenta intrinseci limiti.

Il significato del migliore consumo energetico, e della conseguente migliore risposta cardio-respiratoria, raggiunto nei pazienti con l'utilizzo del *portastroller* durante sforzo di moderata intensità, porta solo a ipotizzare un effetto di adattamento bio-enzimatico a livello del muscolo scheletrico. Studi futuri, con queste specifiche applicazioni, dovranno chiarire tali aspetti.

Sono perciò ancora necessarie ulteriori valutazioni metaboliche sull'utilizzo del SWA[®] nella determinazione di REE con coinvolgimento di pazienti affetti anche da differenti patologie respiratorie croniche (ad esempio fibrosi polmonare) o pazienti con patologie che, pur essendo respiratorie, presentano anche una compromissione cutanea (ad esempio sclerodermia); in queste patologie, essendoci un diverso coinvolgimento ventilatorio o cutaneo si potrebbe, a nostro

parere, chiarire e confermare il reale limite che questo strumento svolge sulla rilevazione del dato metabolico. Infine, sarebbero da orientare in future ricerche anche opportune analisi di sottogruppo su adeguati campioni, al fine di chiarire il ruolo che l'età dei pazienti può svolgere sul dato rilevato.

CONCLUSIONE

In conclusione, il nostro studio suggerisce che il SWA[®] può essere, in pazienti BPCO in OTLT domiciliare, una metodica valida per la valutazione metabolica sia a riposo (REE) che durante la deambulazione (EE e METs). Questa metodica ha consentito di confermare che, in questa tipologia di pazienti, il cammino assistito dal *portastroller* produce un utile e sostanziale risparmio del dispendio energetico sotto sforzo.

RINGRAZIAMENTI

Un sincero e personale ringraziamento va innanzitutto al mio tutor Prof. Clini per l'aiuto nella stesura della tesi e per essere promotore e guida di questo, come di altri importanti traguardi della mia vita professionale.

Un particolare ringraziamento va al fisioterapista Claudio Beneventi, alla dietista Veronica Bortolotti ed all'infermiera professionale Nicoletta Kidonias che, con non poche difficoltà, hanno permesso la realizzazione di questo progetto.

Ringrazio inoltre il Direttore Sanitario dell'Ospedale Villa Pineta, Dott.ssa Maria Teresa Nobile che ha favorito e incoraggiato la mia attività nella realizzazione di quest'obiettivo.

Un ultimo, ma non meno importante ringraziamento, va infine alla mia compagna Tiziana che con pazienza mi ha sostenuto e spronato per il conseguimento di questo risultato.

TABELLE E FIGURE

Tabella 1 : Caratteristiche antropometriche e funzionali del campione.

	Pazienti BPCO in IRC (n = 40)	Gruppo di Controllo (n = 35)	p
M:F	26:14	17:18	0.123
Età, <i>anni</i>	71.5 (7.3) [59-86]	69.4 (6.1) [60-83]	0.210
BMI, <i>kg/m²</i>	24.1 (4.2) [15.4-36.4]	25.8 (4.0) [19.4-31.6]	0.083
FEV ₁			
<i>L.</i>	1.03 (0.3) [0.45-1.70]	2.71 (0.5) [2.02-3.68]	<0.001
<i>% predetto</i>	41.0 (9.6) [16-54]	115.6 (16.8) [87-148]	<0.001
FCV			
<i>L.</i>	2.10 (0.6) [0.9-3.1]	3.38 (0.8) [2.1-5.0]	<0.001
<i>% predetto</i>	61.9 (12.2) [35-79]	118.7 (19.4) [80-156]	<0.001
FEV ₁ /FCV, %	49.9 (12.0) [27.9-69.7]	76.8 (7.4) [60-88]	<0.001
PaO ₂ , <i>mmHg</i>	69.8 (11.5) [51-76]	-	-
O ₂ supplementare, <i>FiO₂</i>	27.8 (3.2) [24-36]	-	-
PaO ₂ /FiO ₂	254.3 (52.7) [162-357]	-	-
PaCO ₂ , <i>mmHg</i>	46.2 (9.2) [31-53]	-	-
pH, <i>mmol/L</i>	7.40 (0.02) [7.35-7.49]	-	-
Circonferenza braccio, <i>cm</i>	25.9 (2.7) [21-35]	28.4 (3.1) [24-35]	0.009
Circonferenza vita, <i>cm</i>	84.6 (8.0) [72-99]	97.0 (13.7) [70-125]	<0.001
Circonferenza fianchi, <i>cm</i>	88.6 (7.5) [74-101]	99.8 (5.7) [91-111]	<0.001
Plica tricipitale, <i>mm</i>	8.8 (3.2) [1.1-14.3]	8.8 (8.8) [1.1-25]	0.635
Plica bicipitale, <i>mm</i>	8.7 (7.0) [1.1-25]	8.2 (9.0) [1.1-30]	0.822
Plica sotto-scapolare, <i>mm</i>	12.3 (6.8) [1.1-25]	17.4 (24.4) [1.1-65]	0.264
Plica sopra-iliaca, <i>mm</i>	14.8 (6.3) [1.1-29]	22.5 (26.5) [1.1-58]	0.115

Legenda

Valori espressi come media ± deviazione standard (DS) e [range].

BPCO: Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva; IRC: Insufficienza Respiratoria Cronica; BMI: Indice di massa corporea; FEV₁: Flusso espiratorio forzato nel primo secondo; FVC: Capacità vitale forzata; FEV₁/ FVC: Rapporto volume espiratorio forzato nel primo secondo e capacità vitale forzata; PaO₂ e PaCO₂: Pressione parziale dell'ossigeno e dell'anidride carbonica rispettivamente; O₂: Ossigeno; FiO₂: Frazione inspirata dell'ossigeno.

Significatività statistica p < 0.05

Tabella 2 : Variabili rilevate durante Test del cammino nei tre diversi gruppi in studio.

	Pazienti BPCO in IRC[#] (n = 40)	Gruppo di Controllo (n = 35)	Gruppo di Controllo in O₂[#] (n = 35)	p
6MWT, <i>mt.</i>	295.2 (90.8)	501.0 (54.4)	506.2 (50.5)	<0.001
% predetto	61.4 (17.8)	109.1 (14.9)	110.9 (14.1)	<0.001
Dispnea, <i>Borg[^]</i>	4.67 (2.0)	1.14 (0.7)	1.28 (0.7)	<0.001
Fatica muscolare, <i>Borg[^]</i>	3.60 (1.8)	1.31 (0.9)	1.40 (0.7)	<0.001
FR, <i>arm</i>	22.8 (4.1)	18.7 (2.3)	18.7 (1.7)	<0.001
FC media, <i>bm</i>	92.0 (11.2)	93.6 (11.3)	91.8 (9.5)	0.759
FC max, <i>bpm</i>	109.2 (9.9)	106.5 (10.2)	105.4 (9.2)	0.250
SaO ₂ a riposo, %	94.1 (2.3)	95.6 (1.3)	97.4 (1.0)	<0.001
SaO ₂ durante 6MWT, %	88.7 (3.3)	94.0 (1.1)	95.5 (1.1)	<0.001
DeSaO ₂ , %	5.35 (2.8)	1.62 (1.0)	1.86 (1.1)	<0.001
SaO ₂ nadir, %	84.1 (5.9)	91.4 (1.9)	93.7 (1.5)	<0.001
EE pre-test, <i>kcal</i>	7.10 (3.2)	2.87 (1.2)	2.50 (0.9)	<0.001
METs pre-test, <i>kcal/kg/h</i>	1.38 (0.5)	0.94 (0.1)	1.00 (0.1)	<0.001
EE durante 6MWT, <i>kcal</i>	26.4 (7.5)	30.6 (7.9)	31.3 (6.0)	0.009
METs durante 6MWT, <i>kcal/kg/h</i>	3.47 (0.7)	3.96 (0.5)	4.03 (0.5)	<0.001
ΔEE/6MWT, <i>kcal/mt</i>	0.100 (0.055)	0.061 (0.017)	0.062 (0.013)	<0.001
ΔMETs/6MWT, <i>kcal/kg/h/mt</i>	0.013 (0.005)	0.007 (0.001)	0.007 (0.000)	<0.001

Legenda

#Test eseguito con supporto di ossigeno (O₂) a 3L/m. ^Differenze calcolate con il test non-parametrico di Kruskal-Wallis.

Valori espressi come media \pm DS.

BPCO: Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva; IRC: Insufficienza Respiratoria Cronica; 6MWT: Test del cammino dei 6 minuti; mt: metri percorsi; FR: Frequenza respiratoria; arm: atti respiratori minuto; FC: Frequenza cardiaca; bm: battiti minuto; SaO₂: saturazione ossiemoglobinica; DeSaO₂ : desaturazione ossiemoglobinica; EE: Consumo energetico; METs: Equivalenti metabolici; Δ EE/6MWT e Δ METs/6MWT: Rapporto fra consumo energetico ed equivalenti metabolici e rispettivi metri percorsi.

Tabella 3 : Variabili rilevate durante Test del cammino condotto nelle due modalità (NON-Assistita ed Assistita) nel Gruppo Pazienti e Controllo in O₂.

	Pazienti BPCO in IRC [#] (n = 40)			Gruppo di Controllo in O ₂ [#] (n = 35)			p*
	Modalità NON-Assistita	Modalità Assistita	p	Modalità NON- Assistita	Modalità Assistita	p	
6MWT, <i>mt.</i>	295.2 (90.8)	318.7 (90.0)	0.003	506.2 (50.5)	482.1 (43.6)	<0.001	<0.001
% predetto	61.4 (17.8)	67.5 (19.0)	0.003	110.9 (14.1)	103.9 (13.8)	<0.001	<0.001
Dispnea, <i>Borg</i> [^]	4.67 (2.0)	3.81(1.8)	<0.001	1.28 (0.7)	1.51 (0.7)	0.053	<0.001
Fatica muscolare, <i>Borg</i> [^]	3.60 (1.8)	2.65 (1.2)	<0.001	1.40 (0.7)	1.59 (0.7)	0.076	<0.001
FR, <i>arm</i>	22.8 (4.1)	21.6 (3.2)	<0.001	18.7 (1.7)	19.1 (2.0)	0.051	<0.001
FC media, <i>bm</i>	92.0 (11.2)	92.6 (10.0)	0.753	91.8 (9.5)	91.1 (18.6)	0.805	0.735
FC max, <i>bpm</i>	109.2 (9.9)	106.1 (11.5)	0.067	105.4 (9.2)	105.0 (11.4)	0.751	0.287
SaO ₂ a riposo, %	94.1 (2.3)	94.8 (1.8)	0.601	97.4 (1.0)	97.6 (0.8)	0.905	<0.001
SaO ₂ durante 6MWT, %	88.7 (3.3)	89.4 (3.8)	0.060	95.5 (1.1)	95.4 (0.9)	0.497	<0.001
DeSaO ₂ , %	5.35 (2.8)	5.36 (3.6)	0.990	1.86 (1.1)	2.24 (1.0)	0.049	<0.001
SaO ₂ nadir, %	84.1 (5.9)	85.5 (5.8)	0.019	93.7 (1.5)	93.7 (1.8)	0.926	<0.001
EE pre-test, <i>kcal</i>	7.10 (3.2)	6.62 (2.1)	0.155	2.50 (0.9)	2.50 (0.8)	0.998	<0.001
METs pre-test, <i>kcal/kg/h</i>	1.38 (0.5)	1.27 (0.3)	0.084	1.00 (0.1)	0.98 (0.1)	0.374	<0.001

EE durante 6MWT, <i>kcal</i>	26.4 (7.5)	23.6 (7.7)	0.001	31.3 (6.0)	33.7 (6.5)	<0.001	<0.001
METs durante 6MWT, <i>kcal/kg/h</i>	3.47 (0.7)	3.05 (0.6)	0.001	4.03 (0.5)	4.27 (0.5)	0.004	<0.001
Δ EE/6MWT, <i>kcal/mt</i>	0.100 (0.055)	0.081 (0.043)	<0.001	0.062 (0.013)	0.070 (0.016)	<0.001	0.007
Δ METs /6MWT, <i>kcal/kg/h/mt</i>	0.013 (0.005)	0.010 (0.003)	<0.001	0.007 (0.000)	0.008 (0.001)	<0.001	<0.001

Legenda

#Test eseguito con supporto di Ossigeno (O₂) a 3L/m. ^Differenze calcolate con il test non-parametrico di Wilcoxon. *Significatività ottenuta nel confronto tra gruppi (Pazienti BPCO in IRC e Gruppo di Controllo in O₂).

Abbreviazioni e riferimenti vedi Tabella 2.

Figura 1 : Strumenti di rilevazione metabolica: Calorimetria Indiretta-VMAX Spectra 29N con *canopy* (A) e SenseWear® Armband (B).

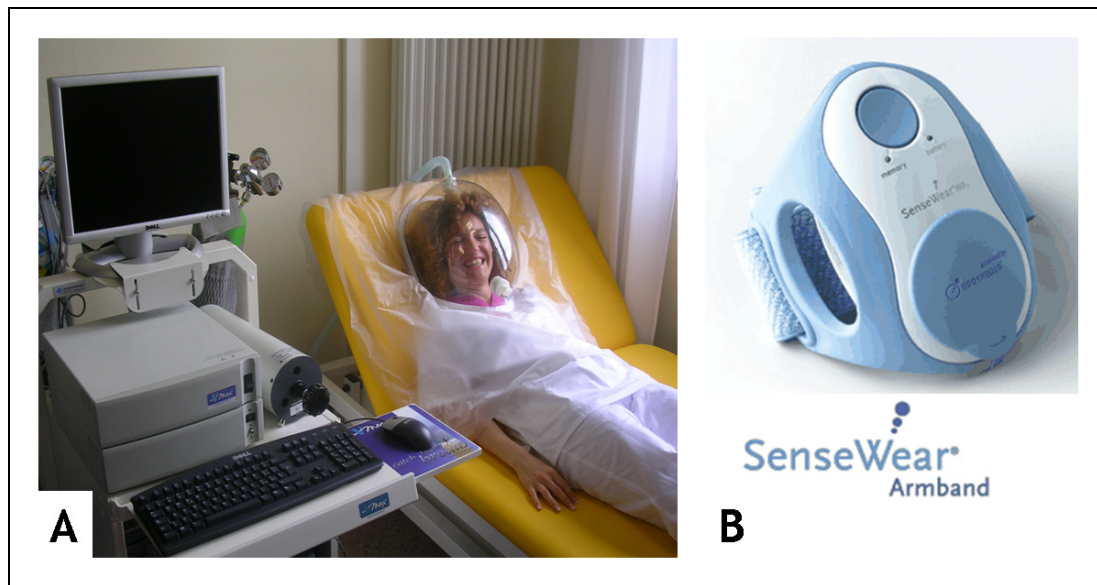
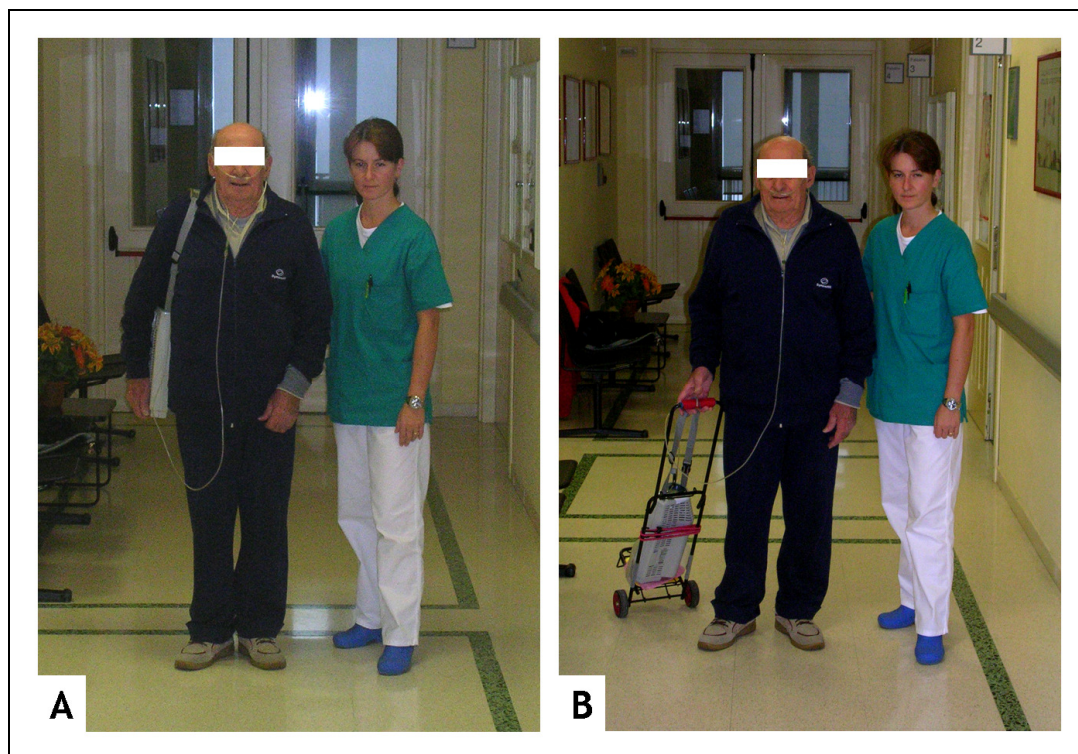


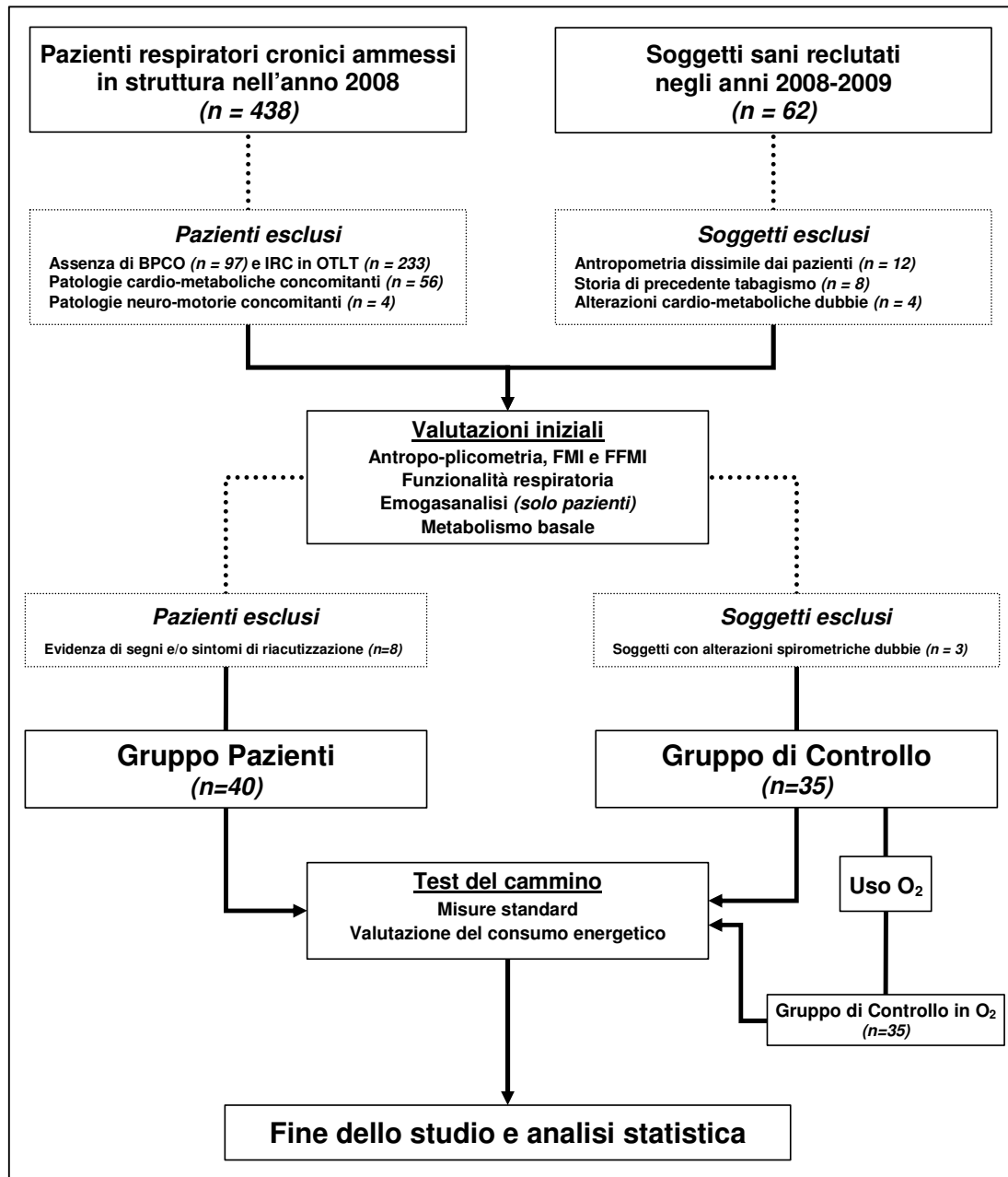
Figura 2 : Differenti modalità di esecuzione del 6MWT: NON-Assistita (A) ed Assistita (B).



Legenda

6MWT: Test del cammino dei 6 minuti

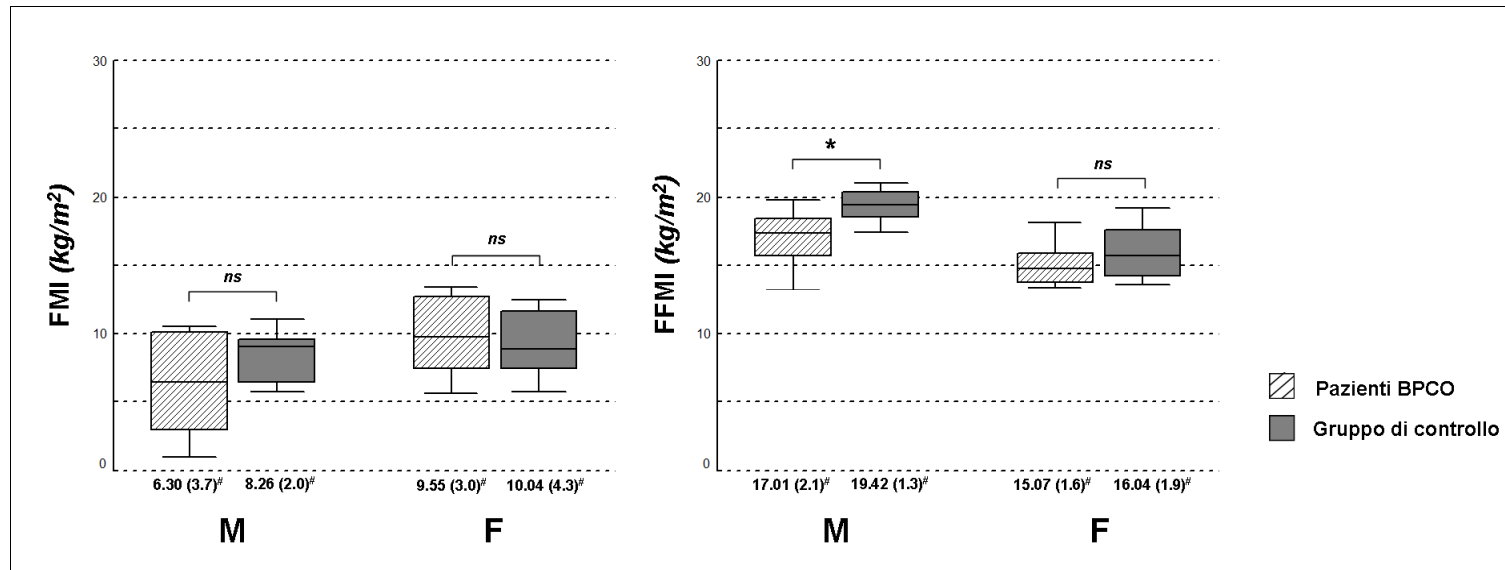
Figura 3 : Diagramma di studio.



Legenda

BPCO: Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva; IRC: Insufficienza Respiratoria Cronica; OTLT: Ossigeno-Terapia Lungo Termine; FMI: Indice di massa grassa; FFMI: Indice di massa muscolare; O₂: Ossigeno.

Figura 4 : Misure Bio-impedenziometriche del campione.



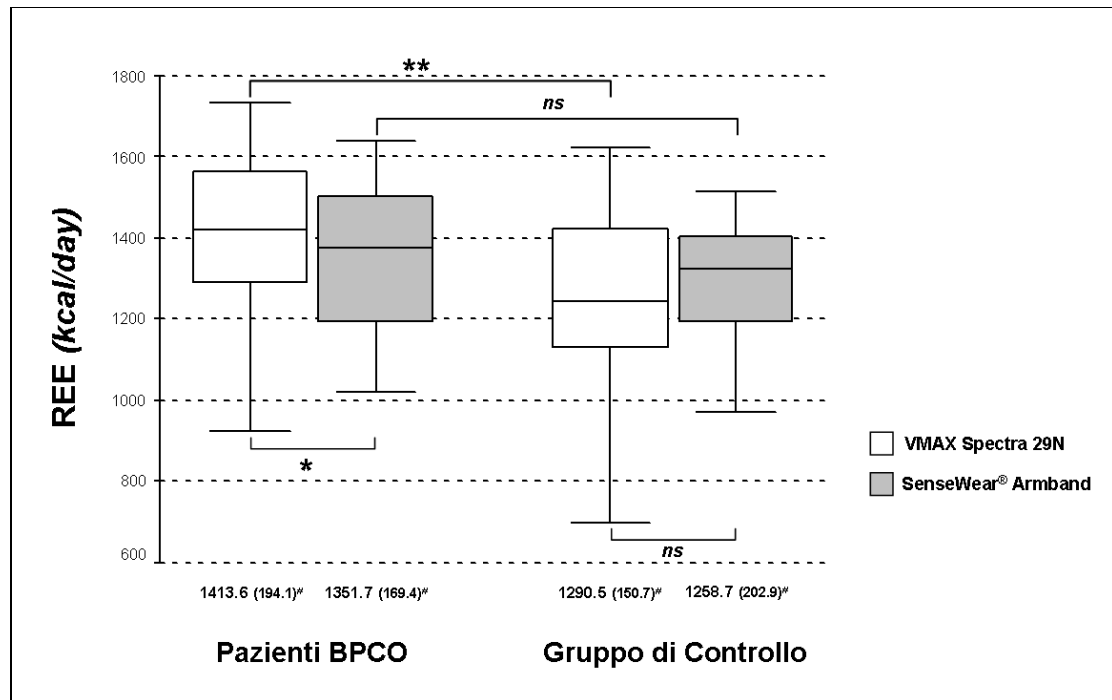
Legenda

FMI: Indice di massa grassa; FFMI: Indice di massa muscolare; M: maschi; F: femmine; BPCO: Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva.

[#]Valori espressi come media ± DS.

*p<0.05, ns: non significativo.

Figura 5 : Consumo metabolico a riposo (REE) determinato attraverso le due metodiche in studio (VMAX Spectra 29N e SenseWear® Armband).



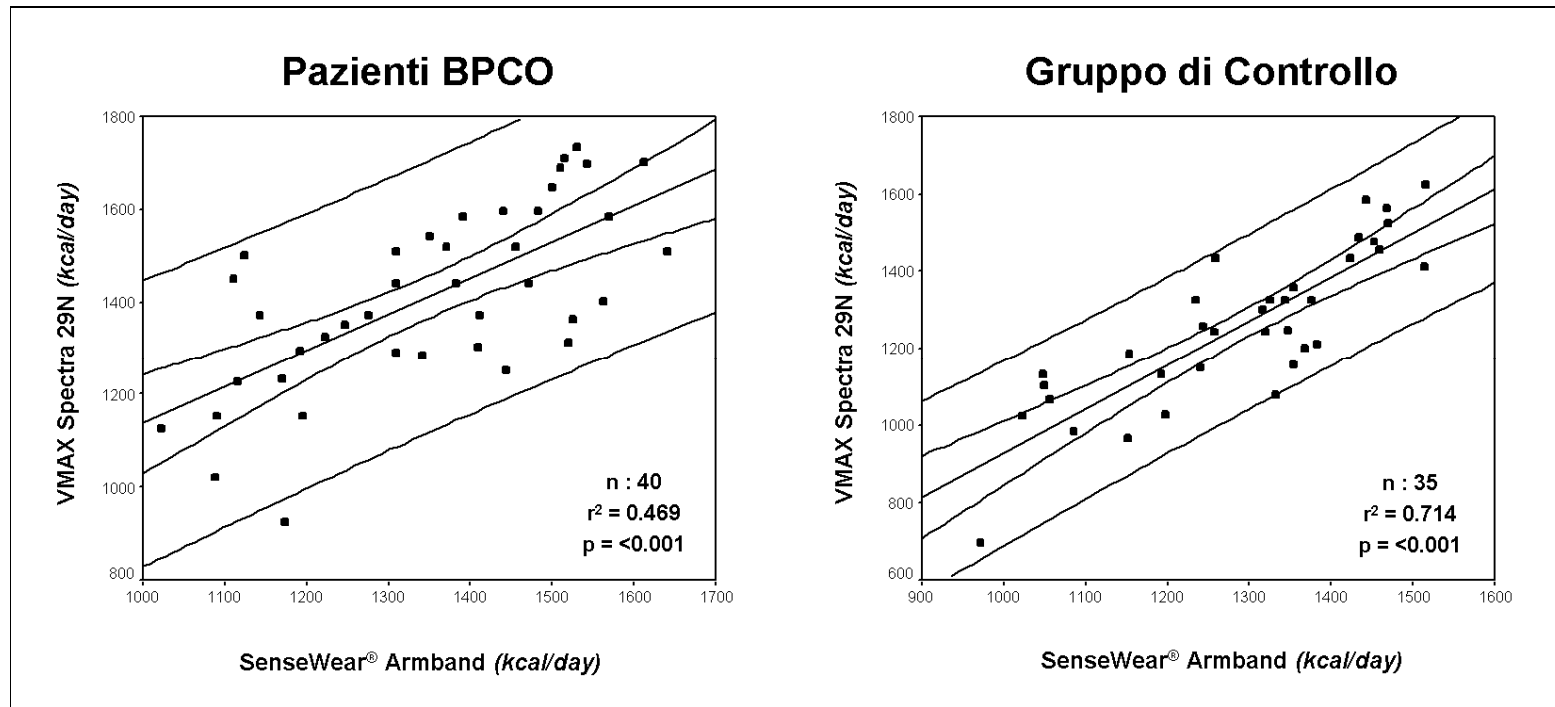
Legenda

REE: Consumo metabolico a riposo; BPCO: Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva.

[#]Valori espressi come media ± DS.

*p<0.05, **p<0.001, ns: non significativo.

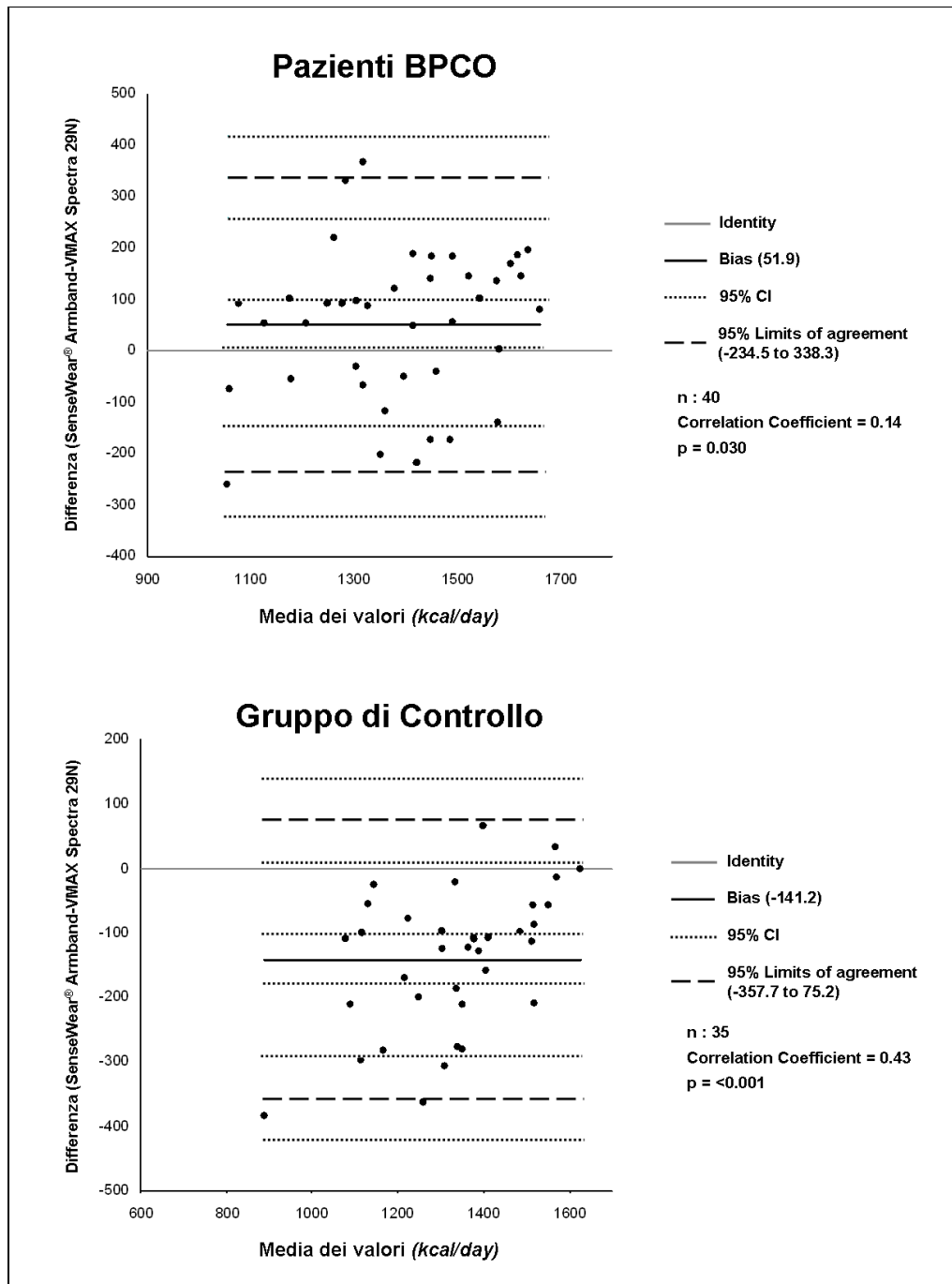
Figura 6 : Grafico di correlazione (*scatterplot*) tra valori di REE misurati mediante VMAX Spectra 29N e SenseWear® Armband nelle popolazioni di pazienti BPCO e Gruppo di Controllo.



Legenda

BPCO: Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva; REE: Consumo metabolico a riposo.

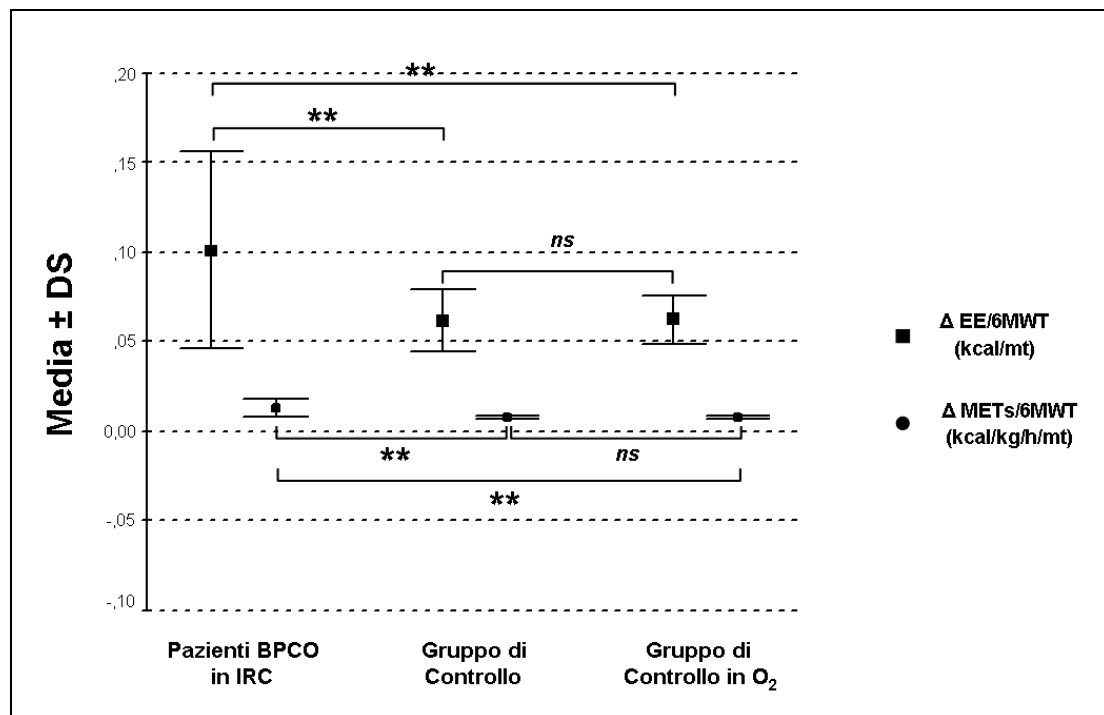
Figura 7 : Analisi di Bland & Altman con differenze dei valori di REE rilevate tra le due metodiche in pazienti BPCO e soggetti sani.



Legenda

BPCO: Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva; REE: Consumo metabolico a riposo.

Figura 8 : Misure di consumo energetico determinate durante Test del cammino nei tre diversi gruppi in studio.

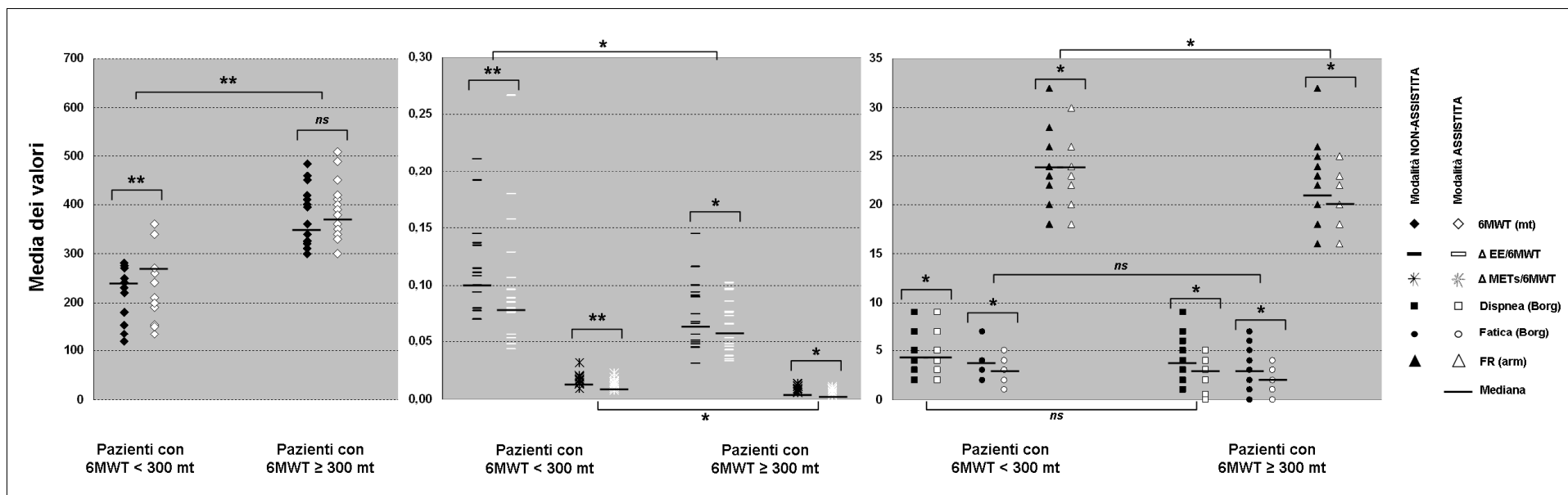


Legenda

EE: Consumo energetico; METs: Equivalenti metabolici; 6MWT: Test del cammino dei 6 minuti; BPCO: Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva; O₂: Ossigeno.

**p<0.001, ns: non significativo.

Figura 9 : Confronto di variabili rilevate al Test del cammino in pazienti BPCO con differente grado di disabilità basale.



Legenda

6MWT: Test del cammino dei 6 minuti; ΔEE/6MWT e ΔMETs/6MWT: Rapporto fra consumo energetico ed equivalenti metabolici e rispettivi metri percorsi; FR: Frequenza Respiratoria; arm: atti respiratori minuto.

*p<0.05, **p<0.001, ns: non significativo.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Strategy for the diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: NHLBI/WHO workshop report 2003, NIH Publication 2701. <http://www.goldcopd.com/>.
- [2] ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-3.
- [3] Halbert RJ, Isonaka S, George D, Iqbal A. Interpreting COPD prevalence estimates: what is the true burden of disease? *Chest* 2003, 123: 1684-92.
- [4] Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994; 7:1056-61.
- [5] Barnes PJ. *Managing Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. London: Science Press 1999.
- [6] Dickinson JA, Meaker M, Searle M, Ratcliffe G. Screening older patients for obstructive airways disease in a semi-rural practice. *Thorax* 1999; 54(6):501-5.
- [7] Renwick DS, Connolly MJ. Prevalence and treatment of chronic airways obstruction in adults over the age of 45. *Thorax* 1996; 51(2):164-8.
- [8] Lundbäck B, Lindberg A, Lindström M, Rönmark E, Jonsson AC, Jönsson E, Larsson LG, Andersson S, Sandström T, Larsson K; Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. Not 15 but 50% of smokers develop COPD?--Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med* 2003, 97: 115-22.
- [9] British Thoracic Society. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. *Thorax* 1997, 52 Suppl 5: S1-28.
- [10] Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance: United States, 1971–2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51:1-16.
- [11] Minino AM, Smith BL. Deaths: preliminary data for 2000. *Natl Vital Stat Rep* 2001; 49:1-40.

- [12] Wong WW, Butte NF, Hergenroeder AC, Hill RB, Stuff JE, Smith EO. Are basal metabolic rate prediction equations appropriate for female children and adolescents? *J Appl Physiol* 1996;81:2407-14.
- [13] Fung EB. Estimating Energy Expenditure in Critically Ill Adults and Children. *Nutrition AACN Clinical Issues* (2000) 11 (4): 480-497.
- [14] Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:1151-1156.
- [15] Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*. 2005 Jul;82(1):53-9.
- [16] Slinde F, Grönberg A, Engström CP, Rossander-Hulthén L, Larsson S. Body composition by bioelectrical impedance predicts mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med*. 2005 Aug;99(8):1004-9.
- [17] Schols AM, Fredix EW, Soeters PB, Westerterp KR, Wouters EF. Resting energy expenditure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:983-987.
- [18] Baarends EM, Schols AM, Pannemans DL, Westerterp KR, Wouters EF. Total free living energy expenditure in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:549-554.
- [19] Levison, H., Cherniack, R.M. Ventilatory cost of exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* 1968, 25: 21-7.
- [20] Donahoe M, Rogers RM, Wilson DO, Pennock BE. Oxygen consumption of the respiratory muscles in normal and in malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:385-391.
- [21] Mannix ET, Manfredi F, Farber MO. Elevated O₂ cost of ventilation contributes to tissue wasting in COPD. *Chest* 1999, 115: 708-13.
- [22] Nguyen LT, Bedu M, Caillaud D, Beaufrère B, Beaujon G, Vasson M, Coudert J, Ritz P. Increased resting energy expenditure is related to plasma TNF-alpha concentration in stable COPD patients. *Clin Nutr* 1999;18:269-274.

- [23] Creutzberg EC, Schols AM, Bothmer-Quaedvlieg FC, Wesseling G, Wouters EF. Acute effects of nebulized salbutamol on resting energy expenditure in patients with chronic obstructive pulmonary disease and in healthy subjects. *Respiration* 1998; 65:375-380.
- [24] Schols AM, Soeters PB, Mostert R, Saris WH, Wouters EF. Energy balance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:1248-1252.
- [25] Goldstein S, Askanazi J, Weissman C, Thomashow B, Kinney JM. Energy expenditure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1987, 91: 222-4.
- [26] Goldstein SA, Thomashow BM, Kvetan V, Askanazi J, Kinney JM, Elwyn, D.H. Nitrogen and energy relationships in malnourished patients with emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1988, 138: 636-44.
- [27] Green JH, Muers MF. The thermic effect of food in underweight patients with emphysematous chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1991, 4: 813-9.
- [28] Hugli O, Frascarolo P, Schutz Y, Jequier E, Leuenberger P, Fitting JW. Diet-induced thermogenesis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993, 148: 1479-83.
- [29] Green JH, Muers MF. Comparisons between basal metabolic rate and diet-induced thermogenesis in different types of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci (Lond)* 1992, 83: 109-16.
- [30] Dore MF, Laaban JP, Orvoen-Frija E, Kouchakji B, Joubert M, Rochemaure J. Role of the thermic effect of food in malnutrition of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 155: 1535-40.
- [31] Eid AA, Ionescu AA, Nixon LS, Lewis-Jenkins V, Matthews SB, Griffiths TL, Shale DJ. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 164: 1414-8.
- [32] 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;150:1453-1455.

- [33] Pitsiou G, Kyriazis G, Hatzizisi O, Argyropoulou P, Mavrofridis E, Patakas, D. Tumor necrosis factor-alpha serum levels, weight loss and tissue oxygenation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2002, 96: 594-8.
- [34] Schols, AM, Buurman WA, Staal van den Brekel AJ, Dentener MA, Wouters EF. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996, 51: 819-24.
- [35] Schols AM, Creutzberg EC, Buurman WA, Campfield LA, Saris WH, Wouters EF. Plasma leptin is related to proinflammatory status and dietary intake in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Oct;160(4):1220-6.
- [36] Rossier PH : L'insuffisance pulmonaire globale. *Helvet. med. Acta* 1943 ; 10 : 1-12.
- [37] Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980; 93: 391-398.
- [38] Report of the Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; 1: 681-686.
- [39] Timms RM, Khaja FU, Williams GW. Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1985 Jan;102(1):29-36.
- [40] 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: 530-535.
- [41] O'Donnell DE, D'Arsigny C, Webb KA. Effects of hyperoxia on ventilatory limitation during exercise in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 892-898.
- [42] Somfay A, Porszasz J, Lee SM, Casaburi R. Dose-response effect of oxygen on hyperinflation and exercise endurance in nonhypoxaemic COPD patients. *Eur Respir J* 2001; 18: 77-84.
- [43] Weitzemblem E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary

- hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Res Dis* 1985; 131:493-498.
- [44] Borak J, Sliwinski P, Tobiasz M, Górecka D, Zieliński J. Psychological status of COPD patients before and after one year of long term oxygen therapy. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1996; 51:7-11.
- [45] Hjalmsen A, Waterloo K, Dahl A, Jorde R, Viitanen M. Effect of long term oxygen therapy on cognitive and neurological dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Neurol* 1999; 42:27-35.
- [46] Ministero della Salute, Direzione Generale della Valutazione dei Medicinali e della Farmacovigilanza (2004). Guida all'uso dei farmaci sulla base del British National Formulary 2, Masson, Milano.
- [47] Report of a Working Party of the Royal College of Physician. Domiciliary oxygen therapy services. Clinical guidelines and advice for prescriber. RCP Publications, 1999, London.
- [48] Murgia A, Scano G, Palange P, Corrado A, Gigliotti F, Bellone A, Clini EM, Ambrosino N, a nome del gruppo di studio di riabilitazione respiratoria. Linee guida per l'ossigeno-terapia a lungo termine (OTLT), *Rass Pat App Resp* 2004; 19:206-211.
- [49] Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004 Jun; 23(6):932-46.
- [50] Fabbri LM, Hurd SS; GOLD Scientific Committee. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD: 2003 update. *Eur Respir J* 2003 Jul;22(1):1-2.
- [51] Common Language for Functioning, Disability and Health. ICF. World Health Organization, Geneva, 2002.
- [52] Fletcher CM. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score). *Br Med J* 1960; 2: 1665.
- [53] Borg GAV. Psychophysical basis of perceived exertion. *Med Sci Sports Exercise* 1982; 14:377-81.
- [54] Aitken RC. Measurement of feelings using Visual Analogue Scales. *Proc Roy Soc Med* 1969; 62: 989-993.

- [55] American Thoracic Society. American Thoracic Society statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:111-117.
- [56] Singh SJ, Morgan MDL, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1992; 47:1019-1024.
- [57] Elpern EH, Stevens D, Kesten S. Variability in performance of timed walk tests in pulmonary rehabilitation programs. *Chest* 2000; 118:98-105.
- [58] Balke B. A simple field test for the assessment of physical fitness. *CARI Report* 1963; 63:18.
- [59] Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:487-492.
- [60] Cahalin LP, Mathier MA, Semigran MJ, Dec GW, DiSalvo TG. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. *Chest* 1996; 110:325-332.
- [61] Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, Berman LB. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 1985; 132:919-923.
- [62] Casanova C, Cote CG, Marin JM, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Mendez R, Dordelly L, Celli BR. The 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J* 2007; 29:535-540.
- [63] Cote CG, Pinto-Plata V, Kasprzyk K, Dordelly LJ, Celli BR. The 6-min walk distance, peak oxygen uptake, and mortality in COPD. *Chest*. 2007 Dec; 132 (6):1778-85.
- [64] Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS, Guyatt GH. Interpreting small differences in functional status, the 6-minute walk test in chronic lung disease patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1278-1282.
- [65] Wise RA, Brown CD. Minimal clinically important differences in the six-minute walk test and the incremental shuttle walking test. *COPD: J Chronic Obstructive Pulmonary Dis* 2005; 2:125-129.

- [66] Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest*. 2001 Jan; 119(1):256-70. Review.
- [67] Clini EM, Crisafulli E. Exercise capacity as a pulmonary rehabilitation outcome. *Respiration*. 2009; 77(2):121-8. Review.
- [68] Cooper KH. A means of assessing maximal oxygen intake: correlation between field and treadmill testing. *JAMA* 1968; 203:201-204.
- [69] McGavin CR, Gupta SP, McHardy GJ. Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *BMJ* 1976;1:822-23.
- [70] Troosters T, Vilaro J, Rabinovich R, Casas A, Barberà JA, Rodríguez-Roisin R, Roca J. Physiological responses to the 6-min walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;20:564-569.
- [71] Onorati P, Antonucci R, Valli G, Berton E, De Marco F, Serra P, Palange P. Non-invasive evaluation of gas exchange during a shuttle walking test vs. a 6-min walking test to assess exercise tolerance in COPD patients. *Eur J Appl Physiol* 2003; 89: 331-336.
- [72] Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk test in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1384-1387.
- [73] Carter R, Holiday DB, Grothues C, Nwasuruba C, Stocks J, Tjep B. Criterion validity of the Duke Activity Status Index for assessing functional capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil*. 2002 Jul-Aug;22(4):298-308.
- [74] Wijkstra PJ, TenVergert EM, van der Mark TW, Postma DS, Van Altena R, Kraan J, Koeter GH. Relation of lung function, maximal inspiratory pressure, dyspnoea, and quality of life with exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1994; 49(5):468-472.
- [75] Mak VHF, Bugler JR, Roberts CM, Spiro SG. Effect of arterial oxygen desaturation on six minute walk distance, perceived effort, and perceived breathlessness in patients with airflow limitation. *Thorax* 1993; 48:33-38.
- [76] Guyatt GH, Thompson PJ, Berman LB, Sullivan MJ, Townsend M, Jones NL, Pugsley SO. How should we measure function in patients with chronic heart and lung disease? *J Chronic Dis*. 1985;38(6):517-24.
- [77] www.armband.it

- [78] Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, O'Brien WL, Bassett DR Jr, Schmitz KH, Emplaincourt PO, Jacobs DR Jr, Leon AS. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2000; 32 (suppl.):S498-S504.
- [79] Fruin ML, Rankin JW. Validity of a multi-sensor armband in estimating rest and exercise energy expenditure. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36(6):1063-9.
- [80] Malavolti M, Pietrobelli A, Dugoni M, Poli M, Romagnoli E, De Cristofaro P, Battistini NC. A new device for measuring resting energy expenditure (REE) in healthy subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007 Jun; 17(5):338-43.
- [81] Papazoglou D, Augello G, Tagliaferri M, Savia G, Marzullo P, Maltezos E, Liuzzi A. Evaluation of a multisensor armband in estimating energy expenditure in obese individuals. *Obesity (Silver Spring).* 2006 Dec; 14(12):2217-23.
- [82] King GA, Torres N, Potter C, Brooks TJ, Coleman KJ. Comparison of activity monitors to estimate energy cost of treadmill exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2004 Jul;36(7):1244-51.
- [83] Jakicic JM, Marcus M, Gallagher KI, Randall C, Thomas E, Goss FL, Robertson RJ. Evaluation of the SenseWear Pro Armband to assess energy expenditure during exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2004 May;36(5):897-904.
- [84] St-Onge M, Mignault D, Allison DB, Rabasa-Lhoret R. Evaluation of a portable device to measure daily energy expenditure in free-living adults. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(3):742-9.
- [85] Patel SA, Benzo RP, Slivka WA, Scieurba FC. Activity monitoring and energy expenditure in COPD patients: a validation study. *COPD.* 2007 Jun;4(2):107-12.
- [86] Cole PJ, LeMura LM, Klinger TA, Strohecker K, McConnell TR. Measuring energy expenditure in cardiac patients using the Body Media Armband versus indirect calorimetry. A validation study. *J Sports Med Phys Fitness.* 2004 Sep; 44(3):262-71.
- [87] Mignault D, St-Onge M, Karelis AD, Allison DB, Rabasa-Lhoret R. Evaluation of the Portable HealthWear Armband: a device to measure total daily energy expenditure in free-living type 2 diabetic individuals. *Diabetes Care* 2005; 28(1):225-7.

- [88] Welk GJ, McClain JJ, Eisenmann JC, Wickel EE. Field validation of the MTI Actigraph and BodyMedia armband monitor using the IDEEA monitor. *Obesity (Silver Spring)*. 2007 Apr; 15(4):918-28.
- [89] Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 May 1;171(9):972-7.
- [90] Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, Decramer M. Pulmonary rehabilitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Resp Crit Care Med* 2005; 172: 19-38.
- [91] Canadian Respiratory Review Panel. Guidelines for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 1st ed. Toronto, Canada: Medication Use Management Services, 1998.
- [92] Crisafulli E, Costi S, De Blasio F, Biscione G, Americi F, Penza S, Eutropio E, Pasqua F, Fabbri LM, Clini EM. Effects of a walking aid in COPD patients receiving oxygen therapy. *Chest*. 2007 Apr;131(4):1068-74.
- [93] Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE. Lung volumes and forced ventilatory flows: report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal; official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993; 16: 5-40.
- [94] Lohman TG, Roche AF, Martorell R, editors. *Anthropometric Standardization Reference manual*. Human Champaign IL: Human Kinetics Books; 1988.
- [95] G. Bedogni, G. Cecchetto "Manuale ANDID di valutazione dello stato nutrizionale". SEU; 2009.
- [96] Schols AM, Wouters EF, Soeters PB, Westerterp KR. Body composition by bioelectrical-impedance analysis compared with deuterium dilution and skinfold anthropometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 1991; 53:421-4.
- [97] Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, Scott BJ, Daugherty SA, Koh YO. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr* 1990;51:241-7.
- [98] Turell DJ, Alexander JK. Experimental evaluation of Weir's formula for estimating metabolic rate in man. *J Appl Physiol* 1964;19:946-8.

- [99] Rolf Schlegelmilch. Il "Compendio" Sensewear Pro Armband. Monitoraggio del consumo calorico, attività fisica e analisi dello stile di vita utilizzando la Bodymedia SenseWear Armband. Manuale applicativo e d'uso. Traduzione a cura di Caterina Tosi (versione ottobre 2007). www.sensormedics.it
- [100] Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest*. 2001 Jan; 119(1):256-70. Review.
- [101] Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1(8476):307-10.
- [102] Honeyman P, Barr P, Stubbing DG. Effect of a walking aid on disability, oxygenation, and breathlessness in patients with chronic airflow limitation. *J Cardiopulm Rehabil* 1996; 16: 63-67.
- [103] Solway S, Brooks D, Lau L, Goldstein R. The short-term effect of a rollator on functional exercise capacity among individuals with severe COPD. *Chest* 2002; 122: 56-65.
- [104] Gosker HR, Engelen MP, van Mameren H, van Dijk PJ, van der Vusse GJ, Wouters EF, Schols AM. Muscle fiber type IIX atrophy is involved in the loss of fat-free mass in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 113-119.
- [105] Engelen M, Schols A, Does JD, Wouters EF. Skeletal muscle weakness is associated with wasting of extremity fat-free mass but not with airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 733-738.
- [106] Mostert R, Goris A, Weling-Scheepers C, Wouters EF, Schols AM. Tissue depletion and health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000; 94:859-867.
- [107] Sridhar MK, Carter R, Lean 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 Aug; 49(8):781-5.
- [108] Slinde, F., Ellegård, L., Grönberg, A.M., Larsson, S., Rossander-Hulthén L. Total energy expenditure in underweight patients with severe chronic obstructive pulmonary disease living at home. *Clin Nutr* 2003, 22: 159-65.

- [109] Tudor-Locke C, Ainsworth BE, Thompson RW, Matthews CE. Comparison of pedometer and accelerometer measures of free-living physical activity. *Med Sci Sports Exerc.* 2002 Dec;34(12):2045-51.
- [110] Le Masurier GC, Tudor-Locke C. Comparison of pedometer and accelerometer accuracy under controlled conditions. *Med Sci Sports Exerc.* 2003 May; 35(5):867-71.
- [111] Bouten CV, Westerterp KR, Verduin M, Janssen JD. Assessment of energy expenditure for physical activity using a triaxial accelerometer. *Med Sci Sports Exerc.* 1994 Dec; 26(12):1516-23.
- [112] Bouten CV, Verboeket-van de Venne WP, Westerterp KR, Verduin M, Janssen JD. Daily physical activity assessment: comparison between movement registration and doubly labeled water. *J Appl Physiol.* 1996 Aug; 81(2):1019-26.
- [113] Chen KY, Sun M. Improving energy expenditure estimation by using a triaxial accelerometer. *J Appl Physiol.* 1997 Dec; 83(6):2112-22.
- [114] Kochersberger G, McConnell E, Kuchibhatla MN, Pieper C. The reliability, validity, and stability of a measure of physical activity in the elderly. *Arch Phys Med Rehabil.* 1996 Aug; 77(8):793-5.
- [115] Steele BG, Holt L, Belza B, Ferris S, Lakshminaryan S, Buchner DM. Quantitating physical activity in COPD using a triaxial accelerometer. *Chest.* 2000 May;117(5):1359-67.
- [116] Moon JK, Butte NF. Combined heart rate and activity improve estimates of oxygen consumption and carbon dioxide production rates. *J Appl Physiol* 1996; 81(4): 1754-1761.
- [117] Dwyer TJ, Alison JA, McKeough ZJ, Elkins MR, Bye PT. Evaluation of the SenseWear activity monitor during exercise in cystic fibrosis and in health. *Respir Med.* 2009 Oct;103(10):1511-7.
- [118] Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. A statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Apr;159(4 Pt 2):S1-40. Review.
- [119] Creutzberg EC, Schols AM, Bothmer-Quaedvlieg FC, Wouters EF. Prevalence of an elevated resting energy expenditure in patients with chronic obstructive pulmonary disease in relation to body composition and lung function. *Eur J Clin Nutr.* 1998 Jun;52(6):396-401.

- [120] Eggermont LH, van Heuvelen MJ, van Keeken BL, Hollander AP, Scherder EJ. Walking with a rollator and the level of physical intensity in adults 75 years of age or older. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006 May;87(5):733-6.

GLOSSARIO

6MWT: Test del cammino dei 6 minuti
AEE: Consumo energetico speso durante le attività fisiche
BCM: Massa metabolicamente attiva
BMI: Indice di massa corporea
BPCO: Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva
CC: Coefficiente di correlazione
CO₂: Anidride carbonica
DeSaO₂: Desaturazione ossiemoglobinica
DIT: Termogenesi legata all'introito dietetico
DS: Deviazione standard
EE: Consumo energetico
FC: Frequenza cardiaca
FEV₁/FVC: Indice di Tiffenau
FEV₁: Volume espiratorio forzato nel primo secondo
FFM: Massa libera da grasso o massa muscolare
FFMI: Indice di massa muscolare
FiO₂: Frazione inspirata di O₂
FM: Massa grassa
FMI: Indice di massa grassa
FR: Frequenza respiratoria
FVC: Capacità vitale forzata
GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
IRC: Insufficienza respiratoria cronica
LBP: Lipopolysaccharide binding protein
METs: Equivalenti metabolici
MRC: Medical research council
N: Escrezione urinaria di azoto
NOTT: Nocturnal oxygen therapy trial
O₂: Ossigeno
OTLT: Ossigeno-terapia a lungo termine
PaCO₂: Pressione parziale dell'anidride carbonica
PaO₂: Pressione parziale dell'ossigeno
PCR: Proteina C-reattiva
QR: Quoziente respiratorio
REE: Consumo energetico a riposo
SaO₂: Saturazione ossiemoglobinica
sTNF-R55: Recettore solubile 55 del TNF
SWA[®]: SenseWear[®] armband
TEE: Consumo energetico totale quotidiano
TNF-α: Tumor necrosis factor-α
VAS: Visual analogic scale
VCO₂: Produzione di anidride carbonica
VO₂: Consumo di ossigeno
WOB: Work of breathing
ΔEE/6MWT: Rapporto fra consumo energetico e metri percorsi
ΔMETs/6MWT: Rapporto fra equivalenti metabolici e metri percorsi