

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Dottorato di Ricerca in Biomedicina Traslazionale
XXXII° ciclo
Coordinatore: Prof. Lorenzo Malatino

Dott.ssa Teresa Augelletti

**IMPATTO DELLA RIABILITAZIONE
RESPIRATORIA IN PAZIENTI CON BPCO
SULL'ATTIVITÀ FISICA GIORNALIERA**

Tesi di Dottorato

Relatore:

Chiar.mo Prof. Nunzio Crimi

Anno Accademico 2018/19

A Giordano, Guido e Mario

Sommario

INTRODUZIONE	6
2. DEFINIZIONE DI BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA.....	9
PREVALENZA DELLA BPCO	10
MORBILITA', MORTALITA' ED ONERE ECONOMICO	12
3. RIABILITAZIONE RESPIRATORIA.....	15
LA PNEUMOLOGIA RIABILITATIVA: STATO DELL'ARTE	16
SCALE PER LA VALUTAZIONE DELLA DISPNEA E DELL'IMPATTO DELLA BPCO SULLA VITA QUOTIDIANA.....	20
4. MISURARE L'ATTIVITA' FISICA: LE STRATEGIE	25
I QUESTIONARI.....	25
I DIARI.....	26
L'OSSERVAZIONE DIRETTA.....	26
I DEVICES (ACCELEROMETRI, PEDOMETRI, CARDIO- FREQUENZIMETRI)	27
5. MONITORAGGIO DELL'ATTIVITA' FISICA NELLA REAL LIFE: L'ARMBAND SENSEWEAR®	29
PARAMETRI FISIologici CORPOREI MISURATI E CALCOLATI.....	30
METS, PAL E ATTIVITA' FISICA	31
REFERTAZIONE IN PDF.....	32
6. IMPATTO DELLA RIABILITAZIONE RESPIRATORIA IN PAZIENTI CON BPCO SULL'ATTIVITA' FISICA GIORNALIERA: STUDIO CLINICO	33
6.1 INTRODUZIONE	34
6.2 MATERIALI E METODI	37
Obiettivi dello studio	37

Criteri di inclusione	37
Disegno dello studio e riabilitazione polmonare	38
Analisi statistica	40
6.3 RISULTATI.....	40
Statistiche descrittive	40
Confronto tra parametri misurati dall'Armband, attività fisica e questionari .	42
6.4 DISCUSSIONE	46
Riconoscimenti	49
BIBLIOGRAFIA	51

INTRODUZIONE

Quando ho cominciato ad interessarmi alla riabilitazione respiratoria, nel novembre 2012, una ricerca su PubMed (limiti: humans, title, core clinical journal, all adult) di una combinazione di: COPD, pulmonary rehabilitation, physical activity, long treatment effect, ha dato un totale di quattro articoli. Poco meglio andava aggiungendo "intensity of training" o "quality of life". Questo dà una misura dell'enorme potenzialità che aveva quest'ambito della fisiopatologia respiratoria e del debito che ho nei confronti delle persone che lavorano con i pazienti in riabilitazione da una vita e che mi hanno trasmesso la loro esperienza.

La BPCO è una ormai nota ed importante causa di mortalità e morbidità in tutto il pianeta, la cui prevalenza è in continuo aumento. Si stimano circa 400 milioni di casi, con una prevalenza globale pari all'12,1% ed una mortalità annua di tre milioni di morti¹. Una catastrofe, se si riflette bene.

La malattia, com'è noto, interessa le piccole vie aeree ed è caratterizzata, schematicamente, da una riduzione dei flussi e da un aumento dei volumi. Nello specifico si tratta di una limitazione persistente del flusso espiratorio, iperinflazione statica e dinamica, infiammazione cronica delle vie aeree, che si traducono sintomatologicamente in dispnea, tosse con espettorato, wheezing, senso di oppressione toracica.

I sintomi sono una parte rilevante della vita dei nostri pazienti, il target sintomo dovrebbe essere preso in grande considerazione da noi clinici. Per esempio, nello studio di Lange et al., la dispnea notturna è stata associata alla prognosi peggiore². Più in generale esiste uno stretto legame tra espressione dei sintomi e frequenza di esacerbazioni: pazienti sintomatici vanno incontro a maggiori esacerbazioni, maggiori ospedalizzazioni, minore aspettativa di vita rispetto ai pazienti non sintomatici. Sappiamo ormai che le esacerbazioni della BPCO hanno un impatto sulla

sopravvivenza peggiore rispetto a quello che ha l'infarto miocardico acuto, con o senza riperfusione³.

La BPCO si associa a significative manifestazioni extrapolmonari, cardiovascolari, muscoloscheletriche, metaboliche e psicologiche, che contribuiscono a limitare l'attività fisica quotidiana dei pazienti e la loro qualità di vita, innescando un circolo vizioso. Circa il 75% dei malati di BPCO va incontro a limitazione della capacità di svolgere le attività quotidiane, dal 7 al 3% vanno incontro a riacutizzazione grave.

E' proprio l'inattività fisica nei pazienti con BPCO ad essere un fattore direttamente correlato al rischio di riacutizzazioni ed è il miglior predittore di mortalità precoce^{4,6}. La letteratura scientifica ha, negli ultimi anni, focalizzato l'attenzione sul ruolo dell'attività fisica e della riabilitazione respiratoria.

L'efficacia indiscussa della riabilitazione respiratoria (RR) è stata finalmente riconosciuta nelle linee guida GOLD 2015 come punto cardine della terapia dei pazienti BPCO ed ulteriormente evidenziata nell'ultimo GOLD report del 2018, merito principale della review sistematica condotta da McCarthy B. et al (2015)⁷, che spostava il focus della futura ricerca clinica dalla necessità di inserire la RR nella gestione olistica del paziente BPCO all'identificazione di specifiche componenti della RR, alla durata ideale di un programma di riabilitazione, al migliore luogo dove eseguirlo, al grado di supervisione, all'intensità dell'allenamento e, non ultimo, alla durata del suo effetto benefico.

La RR porta evidenti benefici in termini di riduzione della dispnea, aumento della capacità di esercizio, miglioramento della qualità di vita e risulta appropriata per la maggior parte dei pazienti con BPCO; per tutti i gradi di gravità della malattia sono stati osservati miglioramenti nella capacità funzionale da sforzo e nella qualità di vita, sebbene le evidenze siano solide soprattutto per i pazienti con malattia da moderata a grave, inclusi i pazienti con insufficienza respiratoria cronica ipercapnica⁸.

Come si evince dalle ultime linee guida GOLD 2018, la RR comprende "un insieme di interventi che si basano sulla valutazione del paziente con impostazione di terapie

personalizzate, che includono allenamento fisico, educazione, interventi di autogestione per ottenere modifiche utili nel comportamento, ideati per migliorare la condizione fisica e psicologica di persone affette da malattie respiratorie croniche e per promuovere l'aderenza a lungo termine a programmi per il benessere del paziente"⁸. Essa è appropriata per qualunque paziente invalidato dai sintomi respiratori con patologia cronica polmonare in fase di stabilità clinica. La riabilitazione, infatti, non è confinata ad un singolo organo e non è orientata al solo migliorare la funzione polmonare, ma mira prevenire le manifestazioni sistemiche a cui vanno incontro i pazienti con malattie polmonari, come l'ipotrofia muscolare, la malnutrizione, lo stato mentale alterato, l'intolleranza allo sforzo fisico e sintomi che spesso sono spropositati rispetto alla malattia polmonare.

Obiettivo principale dei programmi di riabilitazione è di riportare i pazienti al più alto livello possibile della loro capacità funzionale, aumentandone l'autonomia. Il paziente ideale per la riabilitazione respiratoria è infatti il paziente BPCO con dispnea e ridotta tolleranza allo sforzo. Spesso il soggetto viene avviato ad un programma di riabilitazione soltanto ad uno stadio avanzato della malattia. Avviare un paziente in uno stadio più precoce consente invece strategie preventive efficaci nell'arrestare la progressione della malattia e maggiori possibilità di prescrivere esercizio.

2. DEFINIZIONE DI BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA

La definizione di BPCO si è evoluta nel corso degli ultimi due decenni. La Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) e l'Organizzazione Mondiale della Sanità hanno definito la BPCO come "una comune malattia prevenibile e curabile caratterizzata da una persistente limitazione al flusso aereo che è di solito progressiva ed associata ad un'aumentata risposta infiammatoria cronica delle vie aeree e del polmone a particelle nocive e gas. Le riacutizzazioni e le comorbidità contribuiscono alla gravità complessiva dei singoli pazienti"⁸.

L'American Thoracic Society (ATS) e l'European Respiratory Society (ERS) hanno ampiamente adottato la definizione GOLD nelle loro ultime linee guida, sottolineando la natura prevenibile e curabile della sindrome e la reversibilità incompleta della limitazione al flusso aereo, nonché l'importanza delle sue comorbidità e delle conseguenze sistemiche.⁹

I criteri utilizzati per definire la limitazione al flusso aereo e la reversibilità si sono evoluti nel corso degli anni. Nelle ultime linee guida, la presenza di un rapporto volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV1)/capacità vitale forzata (FVC) < 70% continua ad essere accettata come definizione di limitazione al flusso aereo⁸. Per quanto questo rapporto "fisso" sia semplice e facile da ricordare, esso è stato criticato per il possibile rischio di classificare erroneamente i pazienti, per il rischio di sottovalutare la BPCO nelle popolazioni più giovani e per quello di sopravvalutarla nelle popolazioni più anziane¹⁰. Di conseguenza, la Task Force della ERS sulle raccomandazioni per gli studi epidemiologici della BPCO propone di utilizzare un limite del 5% inferiore dalla norma per definire correttamente questa condizione morbosa.¹¹

La gravità della BPCO è generalmente accertata valutando il grado di compromissione della funzionalità polmonare. I più recenti criteri GOLD e ATS/ERS classificano la BPCO nei seguenti quattro stadi. Stadio I: FEV1 ≥ 80% del predetto; stadio II: FEV1 da

50 a <80% del predetto; stadio III: FEV1 da 30 a <50% del predetto; stadio IV: FEV1 <30% del predetto, considerando il valore del FEV1% post broncodilatazione.^{8,9} Tuttavia, molti studi recenti suggeriscono che, per valutare la gravità della malattia, si dovrebbero prendere in considerazione diversi altri fattori, come la massa corporea magra, lo stato funzionale, la capacità di esercizio, l'emogasanalisi e la presenza di malattie concomitanti.¹¹ Le più recenti stratificazioni GOLD della BPCO utilizzano una combinazione di valutazione sintomatica con la classificazione spirometrica del paziente e/o il rischio di riacutizzazioni per classificare i pazienti nella categoria A (basso rischio, sintomi lievi), B (basso rischio, sintomi gravi), C (alto rischio, sintomi lievi) e D (alto rischio, sintomi gravi).⁸

PREVALENZA DELLA BPCO

La stima della prevalenza della BPCO e delle sue comorbidità è tuttora difficile a causa della variabilità delle definizioni impiegate nel corso degli anni e dei metodi utilizzati nei diversi studi. Il modo migliore per determinare il carico di BPCO nella popolazione è la misurazione della funzione polmonare, che è meno soggetta a bias diagnostico o di pubblicazione; inoltre la funzione polmonare è un predittore ragionevole di mortalità e di limitazione funzionale.¹² Tuttavia va ricordato che la qualità della spirometria è estremamente importante e, se scadente, può portare ad una sovradiagnosi dei casi.

Sulla base dei dati del Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), la prevalenza della BPCO negli USA è di circa il 13,5% nella maggior parte dei casi da lieve a moderata¹³. In Europa, la prevalenza della BPCO è stata stimata essere compresa tra il 2% (Paesi Bassi) e oltre il 10% (Austria, Germania)¹⁴. In Sud America, lo studio PLATINO (Proyecto Latino-Americano de Investigación en Obstrucción Pulmonar) ha stimato una prevalenza di BPCO compresa tra il 7,8% e il 20% nei soggetti di età superiore ai 40 anni¹⁵.

Nel 2006, una meta-analisi di studi sulla popolazione generale pubblicati tra il 1990 e il 2004 in tutto il mondo, ha stimato che la prevalenza di BPCO è pari al 7,6% (IC 95% 6-9,2%); la prevalenza combinata di 26 stime spirometriche è stata dell'8,9%. L'analisi ha anche evidenziato disparità geografiche e differenze metodologiche.¹⁶ Negli anni successivi, lo studio Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) ha fornito un'occasione unica per stimare la prevalenza della BPCO in campioni di popolazioni adulte di età superiore ai 40 anni, nei Paesi sia sviluppati che in via di sviluppo, utilizzando un protocollo standardizzato sia per i questionari che per gli esami della funzionalità polmonare. La prevalenza di pazienti in stadio II o superiore è stata stimata al 10,1%, l'11,8% per i maschi e l'8,5% per le femmine, con eterogeneità tra Centri di studio e sesso. L'elevata prevalenza della BPCO nelle donne e nei soggetti che non avevano mai fumato ha inoltre suggerito che la predisposizione genetica e l'esposizione a fattori diversi dal fumo potrebbero essere importanti.¹⁷

In una recentissima metanalisi condotta da M. Varmaghani et colleghi¹⁸, la prevalenza mondiale della BPCO post broncodilatazione è pari al 12,16% (10,91-13,40%). Nello specifico, il 15,70% (13,80-18,59%) degli uomini e il 9,93% (8,73- 11,13%) delle donne risulta affetto da questa patologia. Tra tutte le regioni dell'OMS, la più alta prevalenza è stata registrata nella Regione delle Americhe (14,53%), il dato più basso si è verificato nella regione del sud-est asiatico / regione del Pacifico occidentale (8,80%). La **Figura 1** mostra la prevalenza stimata della BPCO in tutte le regioni del mondo, divisa per stadi e per sesso.

Stage	WHO Region	Male (%)	Female (%)	Total (%)
I	SEA-WP	6.15 (3.83-8.47)	2.31 (1.43-3.18)	4.40 (2.88-5.93)
	Americas	9.39 (6.08-12.71)	6.37 (3.82-8.93)	8.53 (7.18-9.89)
	EM-Africa	6.50 (4.27-9.78)	3.30 (2.09-5.18)	3.24 (2.33-4.15)
	European	9.60 (5.63-13.57)	6.27 (4.06-8.48)	7.74 (5.79-9.69)
	Total	8.63 (6.75-10.52)	4.68 (3.65-5.72)	7.06 (5.90-8.21)
II	SEA-WP	6.32 (3.35-9.29)	3.26 (1.84-4.69)	4.95 (2.92-6.99)
	Americas	7.07 (5.13-9.0)	7.03 (3.80-10.27)	5.59 (4.39-6.79)
	EM-Africa	14.20 (10.78-18.49)	11.00 (8.62-13.94)	6.44 (5.16-7.72)
	European	10.20 (8.49-11.92)	5.98 (4.25-7.70)	8.14 (6.95-9.33)
	Total	8.61 (6.68-10.54)	5.48 (4.25-6.71)	6.58 (5.41-7.74)
III/IV	SEA-WP	2.46 (0.70-4.23)	4.23 (0.33-1.74)	1.69 (0.58-2.63)
	Americas	0.75 (0-1.68)	1.57 (0.32-2.81)	0.96 (0.68-1.24)
	EM-Africa	8.00 (5.49-11.53)	5.70 (4.03-8.01)	0.08 (0-0.29)
	European	2.16 (1.38-2.94)	1.15 (0.81-1.50)	1.89 (1.40-2.37)
	Total	2.62 (1.85-3.39)	1.27 (0.97-1.57)	1.61 (1.30-1.92)
All stages	SEA-WP	12.28 (9.91-14.64)	6.24 (4.65-7.83)	8.80 (7.08-10.52)
	Americas	17.19 (13.39-21.00)	12.26 (9.74-14.78)	14.53 (12.04-17.02)
	EMR-Africa	11.57 (5.57-17.57)	10.25 (3.87-16.63)	9.98 (4.51-15.46)
	European	18.03 (15.66-20.39)	11.06 (9.23-12.89)	13.29 (11.22-15.35)
	Total	15.70 (13.80-17.59)	9.93 (8.73-11.13)	12.16 (10.91-13.40)

EM = Eastern Mediterranean; SEA = South-East Asia; WHO = World Health Organization; WP = Western Pacific.

Figura 1. Prevalenza stimata della BPCO in tutti gli stadi della malattia, nelle diverse regioni OMS¹⁸

MORBILITA', MORTALITA' ED ONERE ECONOMICO

La BPCO è attualmente la quarta causa di morte nel mondo e si prevede che diventerà la terza causa di morte entro la fine del 2020.¹⁹ Un'analisi combinata di numerosi studi sulla BPCO, condotti tra il 2000 e il 2010 sulle banche dati Pubmed ed Embase, ha mostrato che la mortalità globale ad 1 anno variava dal 4% nelle persone di età uguale o superiore ai 45 anni, al 28% nelle persone dai 65 anni in su.²⁰ Il tasso di mortalità complessivo variava da 3 a 111 ogni 100.000 persone, ed era maggiore nei maschi. Tra le morti correlate al fumo, il 20% nelle donne ed il 50% negli uomini erano attribuibili alla BPCO.

Uno studio recente, pubblicato su Lancet Respiratory Medicine 2017, ha presentato i dati ricavati dal lavoro del Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors (GBD) 2015²¹. Lo studio GBD fornisce aggiornamenti annuali sulle stime di morte, prevalenza ed anni di vita adeguati alla disabilità (DALYs, disability-adjusted life years), una stima di malattia fatale e non fatale, per oltre 300 patologie, per 188 paesi dal 1990 fino agli ultimi anni.

Nel 2015, 3,2 milioni di persone sono decedute per BPCO in tutto il mondo, con un incremento dell'11,6% (UI del 95% da 5,5 a 3, 19,8%) rispetto al 1990. Vi è stata una riduzione dei decessi standardizzati per età del 41,9% (da 37,7 a 45,11), ma questo è stato contrastato dalla crescita e dall'invecchiamento della popolazione globale. Dal 1990 al 2015, la prevalenza della BPCO è aumentata del 44,2%, mentre la prevalenza standardizzata per età è diminuita del 14,7% (**Figura 2**). Fumo e particolato ambientale sono i principali fattori di rischio per la BPCO, seguiti dall'inquinamento atmosferico domestico, professionale e dal fumo passivo. Insieme, questi rischi spiegano il 73,3% (95% UI 65,8-80,1) dei DALY dovuti alla BPCO.

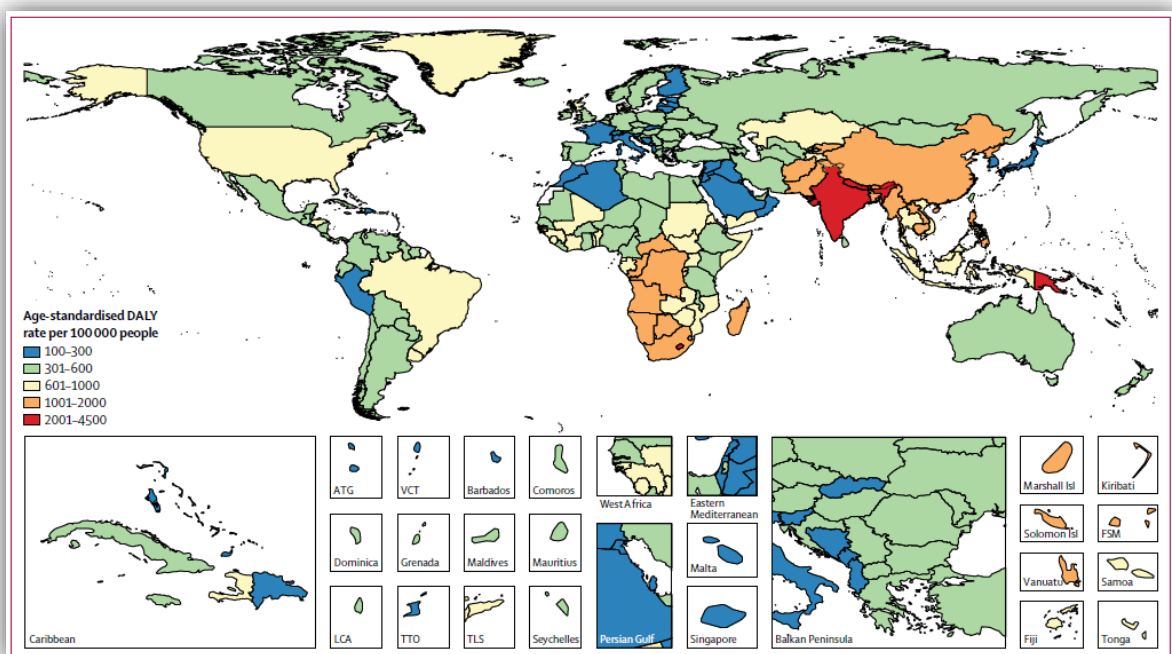


Figura 2: DALY rate standardizzato per età ogni 100.000 abitanti dovuta a BPCO, per ogni Paese, per entrambi i sessi, 2015

La morbilità ed i costi economici associati alla BPCO sono molto elevati e generalmente poco considerati. L'OMS prevede che entro quest'anno la BPCO occuperà il quinto posto come carico di malattia e disabilità cronica a livello mondiale¹⁹. Uno studio condotto negli Stati Uniti ha osservato che, anche dopo aggiustamento per vari fattori di confondimento, gli adulti affetti da BPCO che svolgono un'attività lavorativa riferiscono una qualità di vita ed una produttività sul lavoro significativamente

inferiori, nonché un maggiore utilizzo delle risorse sanitarie, rispetto ai lavoratori adulti senza BPCO²¹. L'onere economico della BPCO è cresciuto negli ultimi anni. Negli USA si stima che il costo annuale complessivo della BPCO sia superiore ai 40 miliardi di dollari²². Analogamente, in uno studio europeo, il costo della BPCO per paziente/anno in Islanda e in Norvegia è stato di €478 e €284, rispettivamente; i costi cumulativi stimati della BPCO per la popolazione di età superiore ai 40 anni sono stati pari a 130 milioni di Euro e un miliardo 539 milioni di Euro per i successivi 10 anni in Islanda e Norvegia, rispettivamente²³.

Nel nostro paese la situazione non va meglio. Il costo totale di un paziente BPCO è stato calcolato pari a €2706.70, dei quali €2460.40 sono costi diretti e €246.30 come costi indiretti²⁴.

Sebbene queste cifre sulla mortalità, sulla morbilità e sui costi economici siano allarmanti, esse potrebbero rappresentare solo la punta dell'iceberg, in quanto la BPCO si presenta raramente da sola, essendo spesso parte di una sindrome multisistemica più complessa, con un gran numero di comorbidità associate.

Urgono dunque, nella gestione estremamente complicata del paziente con BPCO, strategie terapeutiche farmacologiche e non farmacologiche efficaci e validate. A fronte di una mole impressionante di dati in letteratura sull'efficacia dei farmaci nella BPCO, i risultati della terapia non farmacologica, tra cui svetta la riabilitazione respiratoria, non si giovano di dati parimenti corroborati.

3. RIABILITAZIONE RESPIRATORIA

3.1 Cenni storici

La riabilitazione in campo respiratorio nacque a metà degli anni cinquanta del secolo scorso, dimostrando la sua efficacia in termini di aumento della tolleranza all'esercizio fisico e di riduzione della dispnea da sforzo in pazienti affetti da malattie respiratorie croniche, in particolare la BPCO. Tuttavia il meccanismo di funzionamento della riabilitazione respiratoria divenne oggetto di studio solo 30 anni dopo. Nel 1981 due ricercatori statunitensi²⁵ studiarono gli effetti di un programma di esercizio fisico di 6 settimane in pazienti con BPCO misurando i livelli di alcuni enzimi aerobici (citrato sintasi, 3-beta-idrossiacil coenzima A deidrogenasi e piruvato chinasi) in campioni di biopsie muscolari. Dai dati raccolti non emersero aumenti delle concentrazioni enzimatiche nei muscoli scheletrici dei partecipanti al programma di riallenamento. I ricercatori conclusero quindi che i pazienti con BPCO non erano in grado di raggiungere livelli di esercizio di intensità sufficiente a indurre una risposta all'allenamento fisico con modifiche negli enzimi muscolari. Alcuni anni più tardi gli stessi ricercatori ribadirono che nei pazienti con BPCO, la riabilitazione respiratoria non induceva modifiche cardiovascolari e metaboliche, nonostante il miglioramento della tolleranza all'esercizio.²⁶ In altre parole, la riabilitazione respiratoria sembrava dotata di un effetto benefico, ma la mancanza di un evidente meccanismo d'azione la declassava a trattamento accessorio. La dimostrazione sperimentale dell'efficacia della riabilitazione respiratoria sul ricondizionamento muscolare giunse nel 1991, quando alcuni ricercatori statunitensi²⁷ inserirono 2 gruppi di pazienti con BPCO in due diversi programmi di allenamento fisico al cicloergometro, disegnati per sviluppare rispettivamente un lavoro muscolare elevato (in media, 70W) e un lavoro muscolare basso (in media, 30W). I risultati dello studio dimostrarono che i soggetti sottoposti ad allenamento fisico più intenso avevano livelli di acido lattico e ventilazione minuto (VE) minori rispetto ai pazienti assegnati al programma a bassa intensità, e questo portava a una migliore tolleranza all'esercizio. I ricercatori conclusero che, a parità di

lavoro totale, quello svolto a carico più alto era più efficace di quello a intensità minore, fornendo così la spiegazione fisiopatologica all'esercizio fisico nei pazienti con BPCO. Tali risultati vennero confermati da altri ricercatori,²⁸ che prelevarono biopsie muscolari misurando anche le concentrazioni di acido lattico arterioso in pazienti con BPCO sottoposti a esercizi ad alta intensità su cicloergometro 3 volte a settimana per 12 settimane con sessioni di 30 minuti. Gli autori conclusero che il riallenamento nei pazienti con BPCO riduceva l'acidosi lattica da esercizio e migliorava la capacità ossidativa del muscolo scheletrico aumentando le concentrazioni di enzimi aerobici. Questi risultati, in particolare la riduzione della ventilazione minuto, spiegano perché la riabilitazione respiratoria riduca la dispnea. Quando il paziente raggiunge un determinato livello di esercizio, la frequenza respiratoria si riduce migliorando la capacità del polmone di svuotarsi dall'aria e consentendo di ridurre l'iperinsufflazione dinamica, causa principale della dispnea da sforzo.²⁹ Queste dimostrazioni di efficacia diedero il via a numerosi studi che, nei pazienti con BPCO, rilevarono la presenza di un malfunzionamento del muscolo scheletrico dovuto a diversi meccanismi, tra cui una riduzione della resistenza e della forza muscolare³⁰ e un'atrofia delle fibre muscolari limitante la capacità contrattile, specie negli arti inferiori.³¹ Tali ricerche indicano che con opportuni programmi di riallenamento fisico, previsti dalla riabilitazione respiratoria, è possibile aumentare sia la forza sia la resistenza muscolare nei pazienti con BPCO.³²

LA PNEUMOLOGIA RIABILITATIVA: STATO DELL'ARTE

Al giorno d'oggi la Pneumologia Riabilitativa (PR) rappresenta quel settore della scienza medica pneumologica che si occupa delle problematiche inerenti alla disabilità fisica e psicologica di pazienti affetti da patologie respiratorie post-acute o croniche (**tabella 1**). La disabilità respiratoria a sua volta può essere causata da multiple condizioni e presentare sintomi che si manifestano acutamente (es. nel corso di una

riacutizzazione di Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva-BPCO) e/o cronicamente (es. nello sviluppo lento e progressivo di dispnea da sforzo condizionante altrettanto progressiva riduzione della capacità all'esercizio fisico). La riabilitazione respiratoria ha lo scopo di ridurre l'impatto della disabilità respiratoria attraverso un programma multidisciplinare di cure mirato a ottimizzare la condizione fisica del paziente e migliorare i sintomi, la qualità della vita personale e la partecipazione alle attività sociali. Ogni percorso riabilitativo è messo in atto da un team multidisciplinare di più professionisti e costituito dal medico pneumologo, dal fisioterapista con competenze specialistiche accreditate, dall'infermiere, dallo psicologo, dal dietologo, dal logopedista, dal terapeuta occupazionale e da assistenti sociali o altre figure con competenze di riferimento.³³

Scopo fondamentale di ogni programma riabilitativo è la valutazione dei bisogni individuali e delle caratteristiche funzionali del singolo paziente, attraverso l'esecuzione di esami funzionali come il test del cammino, la valutazione della forza dei muscoli respiratori e la spirometria completa, con l'obiettivo di personalizzare ogni trattamento e finalizzare gli interventi; obiettivo finale sarà pertanto il miglioramento della dispnea e della fatica muscolare, l'ottimizzazione delle capacità fisiche e psicologiche, nonché l'incremento dell'aderenza e della partecipazione al trattamento individuale.

Sebbene i pazienti con patologia respiratoria cronica in fase avanzata e con livelli di disabilità grave siano i maggiori beneficiari del trattamento riabilitativo, è comprovato che qualunque livello di disabilità iniziale, nonché qualunque età o qualunque comorbidità coesistente alla pneumopatia di base non condizionano il potenziale benefico del trattamento.^{34,35}

Tabella 1. Malattie e condizioni cliniche che presentano indicazione alla riabilitazione respiratoria. Adattato da Raccomandazioni Italiane sulla pneumologia Riabilitativa di Crisafulli E. et al.

Patologie con indicazione alla PR
Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO)
Asma bronchiale
Fibrosi Cistica
Bronchiectasie
Insufficienza Respiratoria Cronica da qualsiasi causa
Insufficienza Respiratoria Acuta su Cronica
Interstiziopatie Polmonari
Ipertensione Polmonare
Neoplasie polmonari
Interventi di chirurgia toracica ed addominale
Trapianto Polmonare
Disturbi Respiratori del Sonno
Pazienti con svezzamento prolungato dalla ventilazione meccanica
Malattie neuromuscolari

Il progressivo allungamento della vita media ed il conseguente emergere di multiple comorbilità nella popolazione di pazienti sottoposti a RR, associato alla estensione delle indicazioni alla stessa, sono fattori che richiedono sempre di più una maggiore integrazione di conoscenze e competenze specialistiche (es. Cardiologiche, Neurologiche, Fisiatriche) all'interno del Team Riabilitativo.

È ormai noto che i pazienti affetti da patologie respiratorie croniche sono fisicamente meno attivi dei coetanei sani^{36,37}, presentando una riduzione di massa e funzione della muscolatura, in particolare a carico degli arti inferiori^{38,39}. È inoltre documentato in pazienti con problematiche respiratorie croniche che il muscolo scheletrico presenta

progressive alterazioni funzionali (riduzione di forza e resistenza) e strutturali (qualità delle fibre, densità capillare e capacità metabolica) legate non solo all'immobilità ma, almeno per la BPCO, connesse anche allo stato infiammatorio cronico che induce un'importante riduzione della capacità ossidativa⁴⁰ e una prevalenza dei processi catabolici⁴¹. L'allenamento all'esercizio fisico è in grado di rallentare se non addirittura invertire tali processi. Gli effetti fisiologici dell'allenamento muscolare rappresentano quindi il miglioramento della capacità ossidativa del muscolo, dell'efficienza della contrazione e della funzione cardiovascolare^{42,43}, il miglioramento della cinetica del consumo di ossigeno ($\dot{V}O_2$) nella fase di recupero⁴⁴, la riduzione del livello dei lattati prodotti a parità di esercizio e della quota di anidride carbonica (CO_2) non-metabolica generata dal sistema dei bicarbonati per tamponarne gli effetti sul pH ematico^{45,46}. Questi ultimi elementi sono responsabili della regolazione della ventilazione durante esercizio: la minore produzione di acido lattico corrisponde a minore richiesta ventilatoria a parità di sforzo, che, in associazione a un'efficace broncodilatazione, permette di ridurre la frequenza respiratoria e lo sviluppo di iperinflazione dinamica e di dispnea durante esercizio fisico^{47,48}. Tutto ciò ha risvolti positivi sulle attività e sulla partecipazione: migliorando la capacità di esercizio e di svolgere le attività della vita quotidiana, e di ridurre la mortalità per tutte le cause⁴⁹. Tra i benefici sono segnalati anche la riduzione dei disturbi dell'umore, dell'impatto emotivo dei sintomi, in associazione ad effetti positivi sulla motivazione, tutti elementi che rappresentano condizioni essenziali per l'aderenza alla prescrizione di esercizio dopo il programma di riabilitazione^{50,51}. I principi su cui si basa l'allenamento nel paziente con patologia respiratoria sono gli stessi validi per qualsiasi individuo sano. Per modificare la tolleranza allo sforzo fisico, il carico di lavoro (intensità) deve essere adattato alle caratteristiche del soggetto (allenamento individualizzato), deve superare quello delle attività normalmente svolte (sovraccarico) durante la vita quotidiana (specificità) e aumentare gradualmente in base ai progressi ottenuti (progressione), tenendo conto dei tempi di recupero necessari per permettere le risposte fisiologiche all'allenamento (recupero e adattamento).⁵²

L'intensità di esercizio deve essere adattata in base alle caratteristiche individuali e alla sintomatologia prevalente: benefici clinici significativi derivano da allenamenti sia a basse che ad alte intensità.

Esistono diversi programmi di attività fisica, che possono essere adattati alla disabilità specifica del singolo paziente, considerate anche le funzioni cardiovascolari, polmonari e le limitazioni muscolari. Tra questi ricordiamo il riallenamento di durata (endurance training), eseguito su cyclette o tapis roulant, ampiamente utilizzato nella riabilitazione respiratoria e somministrato con la supervisione di un terapeuta respiratorio. Le sessioni sono di durata uguale o superiore ai 30 minuti con un lavoro ad alta intensità, cioè superiore almeno al 60% del carico massimale che il paziente può raggiungere.⁵³ In alternativa, per i pazienti che non sono in grado di raggiungere elevati carichi di lavoro, è possibile usare il cosiddetto interval training, supervisionato come il precedente da un terapeuta respiratorio, che consiste in piccole sessioni di esercizio di intensità alta o bassa alternata separate da periodi di riposo. Un'altra forma di esercizio usata di frequente è il riallenamento di forza (strength training), che prevede da 2 a 4 serie di 6-12 ripetizioni con intensità variabile dal 50 all'85% di 1 ripetizione massima (1 repetition maximum - 1RM), cioè il carico massimo tollerato dal paziente in un singolo sforzo ripetuto.⁵⁴

SCALE PER LA VALUTAZIONE DELLA DISPNEA E DELL'IMPATTO DELLA BPCO SULLA VITA QUOTIDIANA

La dispnea insorge pertanto quando le modificazioni di pressione respiratoria, di flusso all'interno delle vie aeree o dei movimenti della gabbia toracica non sono adeguati alla risposta del comando motorio.

Più in particolare la dispnea può essere generata per: aumentata domanda ventilatoria, anomalie dei muscoli respiratori, alterata impedenza ventilatoria, alterazione del pattern respiratorio, anomalie dello scambio dei gas. La dispnea è il più frequente

sintomo nelle malattie respiratorie ed è la ragione più frequente per la quale il malato respiratorio si rivolge al medico. Può insorgere acutamente, come in caso di asma acuto, edema polmonare, ostruzione delle vie aeree superiori, o avere un andamento cronico progressivo, come si può osservare nella BPCO, nelle malattie fibrosanti polmonari o nell'insufficienza cardiaca. Infine può essere presente anche a riposo e costringere il paziente a posture obbligate (ortopnea, il paziente non è in grado di mantenere la posizione supina se non sollevando il capo e il tronco) o in seguito ad uno sforzo fisico. Naturalmente è necessario che questo sintomo di esperienza soggettiva sia tradotto in un parametro numerico. Dato che la dispnea, così come la tolleranza allo sforzo, è un parametro di valutazione della disabilità, deve essere sempre misurata nei programmi di riabilitazione respiratoria.

Esistono metodi di misura nella pratica clinica per quantificare i sintomi del paziente prima e dopo la riabilitazione respiratoria. Le scale di valutazione sono uno strumento utile per misurare la dispnea rispetto all'intensità dell'esercizio che la determina. Nell'ambito della riabilitazione respiratoria le due scale principali sono la scala del Medical Research Council modificata (mMRC) che si correla all'entità dello sforzo (vedi box sotto) e la scala CAT (COPD Assessment Test, Figura 3), che valuta l'impatto della BPCO sul benessere e sulla vita quotidiana. Considerando infine che l'allenamento a carichi elevati ha un'efficacia superiore rispetto a quello svolto a minore intensità, sono in fase di valutazione misure supplementari per portare il carico di lavoro alla massima intensità possibile nei pazienti con BPCO. Esempi sono la terapia con broncodilatatori somministrati durante l'esercizio fisico, l'ossigeno somministrato durante le sessioni di riallenamento fisico, il supporto ventilatorio non invasivo, e gli steroidi anabolizzanti.

Scala della Dispnea modificata - Medical Research Council - mMRC

Grado 0 Mi manca il fiato quando faccio uno sforzo intenso

Grado 1 Mi manca il fiato se corro in piano o faccio una salita leggera

Grado 2 Cammino in pianura più lentamente dei miei coetanei perché ho l'affanno, oppure mi devo fermare per respirare anche quando cammino con il mio passo

Grado 3 Mi devo fermare per respirare dopo che ho camminato in piano per circa 100 metri o pochi minuti

Grado 4 Mi manca troppo il fiato per uscire di casa o mi manca troppo il fiato quando mi vesto o mi spoglio

Nome:

Data di oggi:



Come va la tua broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)? Esegui il COPD Assessment Test⁽²⁾ (test di valutazione della BPCO) (CAT)

Questo questionario denominato CAT - COPD Assessment Test (che significa test per la valutazione della BPCO), aiuterà sia te che l'operatore sanitario a misurare l'impatto della BPCO sul tuo benessere e sulla tua vita quotidiana. Le tue risposte e punteggi del test possono essere utilizzati sia da te che dall'operatore sanitario per migliorare la gestione della tua BPCO e per ottenere i massimi vantaggi dal trattamento.

		PUNTEGGIO						
Esempio: Sono molto contento	<input type="checkbox"/> 0	<input checked="" type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	Sono molto triste	<input type="text"/>
Non tossisco mai	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	Tossisco sempre	<input type="text"/>
Il mio petto è completamente libero da catarro (muco)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	Il mio petto è tutto pieno di catarro (muco)	<input type="text"/>
Non avverto alcuna sensazione di costrizione al petto	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	Avverto una forte sensazione di costrizione al petto	<input type="text"/>
Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale non avverto mancanza di fiato	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale avverto una forte mancanza di fiato	<input type="text"/>
Non avverto limitazioni nello svolgere qualsiasi attività in casa	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	Avverto gravi limitazioni nello svolgere qualsiasi attività in casa	<input type="text"/>
Mi sento tranquillo ad uscire di casa nonostante la mia malattia polmonare	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	Non mi sento affatto tranquillo ad uscire di casa a causa della mia malattia polmonare	<input type="text"/>
Dormo profondamente	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	Non riesco a dormire profondamente a causa della mia malattia polmonare	<input type="text"/>
Ho molta energia	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	Non ho nessuna energia	<input type="text"/>
<small>Il logo COPD Assessment Test e CAT è un marchio registrato del gruppo di società GlaxoSmithKline. ©2009 GlaxoSmithKline group of companies. Tutti i diritti riservati.</small>								<input type="text"/>

Fai clic per visualizzare il punteggio totale

Figura 3. Punteggio CAT (COPD Assessment Test)

Esistono, inoltre, questionari per la valutazione della dispnea e dell'attività fisica quotidiana e scale analogiche per la valutazione della qualità di vita.

Il questionario BDI/TDI (Baseline Dyspnea Index/Transitional Dyspnea Index) valuta la gravità della dispnea in un singolo stato. Essa fornisce una misura multidimensionale della dispnea basata su tre componenti che evocano la dispnea nelle attività della vita quotidiana, negli individui sintomatici.

La scala analogica visiva (VAS) per la determinazione della qualità di vita (EuroQol) consiste in una scala graduata di 20 cm che assomiglia ad un termometro, dove 100 rappresenta la condizione di migliore benessere che il paziente può immaginare e 0 la condizione peggiore che riesce a concepire. Il paziente, a seconda di come si sentirà in quel determinato giorno, segnerà un punteggio su questa scala.

L'IPAQ, il questionario sull'attività fisica quotidiana, misura il tipo e la quantità di attività fisica che il paziente compie normalmente. Le domande si riferiscono all'attività svolta negli ultimi sette giorni al lavoro, per spostarsi da un posto all'altro e nel tempo libero e differenzia l'attività fisica in moderata, intendendo un'attività che costringe a respirare con un ritmo solo moderatamente più elevato del normale, e intensa, ossia un'attività che costringe a respirare con un ritmo molto più elevato del normale.

Ma sui metodi per misurare l'attività fisica parleremo più dettagliatamente nel prossimo paragrafo.

4. MISURARE L'ATTIVITA' FISICA: LE STRATEGIE

Si definisce attività fisica “qualsiasi movimento corporeo che è prodotto dalla contrazione dei muscoli scheletrici e che sostanzialmente aumenta il dispendio energetico”.⁵⁵

I programmi di riabilitazione per i pazienti con BPCO hanno dimostrato di essere molto efficaci nel migliorare la capacità di esercizio, per questo non sorprende che gran parte di essi si focalizzano su questo obiettivo (misurato per mezzo del test del cammino dei sei minuti), con il limite di essere una circostanza controllata in un setting laboratoristico. Fondamentale è, però valutare pure l'impatto sull'attività fisica quotidiana, che come detto, subisce un declino nei pazienti con BPCO.

L'attività fisica dunque nel corso degli anni è diventata sempre più prominente come strumento di intervento; tuttavia, la ricerca è spesso ostacolata dalla sfida di utilizzare una misura valida e affidabile che soddisfi adeguatamente anche il progetto di ricerca⁵⁶. Il metodo dell'acqua doppiamente marcata (DLW)⁵⁷ rimane il gold standard per la valutazione del dispendio energetico totale; tuttavia, viene utilizzato di rado in quanto è estremamente costoso (circa 1500 euro a paziente), richiede molto tempo, non può acquisire dati qualitativi e prevede il consumo di due isotopi stabili.^{58,59}

I QUESTIONARI

I questionari sono probabilmente il metodo più impiegato per la valutazione dell'attività fisica e si basano sulle abilità mnemoniche dei partecipanti. I questionari variano in base alle misurazioni presenti al loro interno (ad es. modalità, durata, o frequenza dell'attività fisica), differiscono per la modalità di registrazione dei dati (ad es. punteggi di attività, tempo, calorie), variano per la qualità dei dati raccolti (ad es. misure di intensità, differenza tra attività abituale e non, inclusione di attività

ricreative e non ricreative) e si diversificano anche sulle modalità di somministrazione (questionario cartaceo, questionario computerizzato, intervista).

Gli studi che confrontano i questionari con la metodica DLW sono inconcludenti⁵⁹; senza dubbio i questionari hanno il vantaggio di essere economici, facilmente somministrabili, sufficientemente accurati nel caso di attività fisica intensa.^{60,61} Riescono a determinare diverse categorie a seconda del livello di attività (ad es. bassa, moderata, alta)⁶¹, ma sono meno efficaci nel misurare l'attività fisica lieve/moderata, o nello stimare in maniera precisa il dispendio energetico e possono essere poco utili in pazienti con difficoltà della comprensione del linguaggio scritto.

I DIARI

I diari auto compilati richiedono ai partecipanti di registrare l'attività fisica in tempo reale, il che fornisce dati più dettagliati^{62,63} e può superare alcune limitazioni dei questionari (risultano meno dipendenti dalla componente mnemonica, hanno meno bias di misurazione)^{63,64}. Le attività sono classificate su una scala da 1 a 9 (1 = attività sedentaria, 9 = lavoro manuale intenso o sport ad alta intensità); tuttavia, il diario è oneroso, in particolare per gli individui con disfunzione cognitiva⁶⁵. Inoltre, i questionari non completati in tempo reale potrebbero essere soggetti a distorsioni della memoria e alla reattività dei partecipanti, il cosiddetto fenomeno del cambio di comportamento dovuto alla consapevolezza di essere osservati⁶⁶⁻⁶⁸

L'OSSERVAZIONE DIRETTA

Nell'osservazione diretta, un osservatore indipendente controlla e registra l'attività fisica^{69,70}. Questo metodo di valutazione viene spesso utilizzato quando l'attività è limitata a uno spazio delineato (una palestra, una classe)^{70,71}. Questo metodo flessibile è prezioso per la raccolta di informazioni contestuali. Gli svantaggi includono costi

elevati di tempo, partecipazione incostante, difficoltà a ottenere l'approvazione etica⁶⁸ e mancanza di obiettivi misure di dispendio energetico.⁶⁸

I DEVICES (ACCELEROMETRI, PEDOMETRI, CARDIO-FREQUENZIMETRI)

Negli ultimi decenni, gli accelerometri hanno guadagnato popolarità grazie alla loro precisione, alla capacità di acquisire grandi quantità di dati, alla facilità di amministrazione, in particolare in studi di grandi dimensioni (come il NHANES).

Gli accelerometri misurano l'accelerazione in tempo reale e rilevano il movimento fino a tre piani ortogonali (anteroposteriore, mediolaterale e verticale)^{65,72}. Le misurazioni vengono quindi tradotte in una metrica di interesse, che può essere biologica (ad es. dispendio energetico) o in differenti pattern di attività fisica⁷³. I dispositivi possono essere indossati in numerosi punti del corpo, tra cui vita, fianchi e cosce.

E' possibile utilizzare i dati dell'accelerometro per calcolare il volume, la frequenza e il tempo dell'attività fisica trascorsi in diverse intensità di esercizio, e possono essere utilizzati per usi più ampi, come negli studi sulla salute pubblica, nelle linee guida e per la classificazione dei livelli di attività fisica.⁷⁴

Tuttavia, gli accelerometri sono costosi⁷⁵ e richiedono specifiche competenze tecniche, hardware specializzati, software e programmazione individuale.⁷⁵

Gli accelerometri mancano anche di un protocollo standard per la gestione dei dati⁶⁸ e non forniscono alcuna informazione contestuale. Inoltre, alcuni accelerometri non sono in grado di differenziare la posizione del corpo (cioè seduto, sdraiato, in ortostatismo) o l'intensità della camminata.

I pedometri, o contapassi, misurano il numero di passi effettuati attraverso l'ausilio di un braccio a leva orizzontale, sospeso a molla, che viene deviato quando l'anca del soggetto accelera verticalmente con una forza oltre la soglia selezionata. La loro semplicità, il costo relativamente basso e la capacità di registrare brevi periodi di

attività fisica (spesso mancati dalle misure di self-report) rendono piuttosto popolari questi dispositivi.

I contapassi sembrano fornire i dati più accurati per la corsa e per la camminata a passo svelto, poiché queste attività richiedono un movimento verticale in avanti. Gli svantaggi dei contapassi includono l'incapacità di registrare l'attività fisica che coinvolge il movimento orizzontale esclusivamente della parte superiore del corpo^{76,77}

Il monitoraggio della frequenza cardiaca⁷⁸ è un indicatore fisiologico dell'attività fisica e del dispendio energetico⁷⁹. I cardiofrequenzimetri forniscono dati in tempo reale su frequenza, durata e intensità dell'attività fisica. Sono dispositivi economici, tuttavia rilevano il dispendio energetico durante l'attività che non prevede lo spostamento del tronco. Questi dispositivi tendono a mostrare discrepanze, in particolare a intensità molto alte o molto basse⁸⁰⁻⁸⁴. Le discrepanze sono dovute alla frequenza cardiaca e al dispendio energetico che non condividono una relazione lineare con l'attività fisica di bassa intensità o di alta intensità. La frequenza cardiaca è inoltre influenzata da fattori esterni come caffeina, stress, posizione corporea. Anche l'età, la composizione corporea, la massa muscolare, il genere e il livello di fitness influiscono su questo aspetto.

5. MONITORAGGIO DELL'ATTIVITA' FISICA NELLA REAL LIFE: L'ARMBAND SENSEWEAR®

Ad oggi, non esiste un modo semplice affidabile e preciso da utilizzare per valutare regolarmente l'attività fisica metabolica e il dispendio energetico al di fuori del laboratorio

in un ambiente di vita reale. Dalla letteratura sulle modifiche allo stile di vita (Dilley 1998,

Klem 2000, Schnool 2001 e Wierenga 1990), è ben noto che un regolare ed accurato autocontrollo nella vita reale può fornire un feedback importante che aumenta la consapevolezza di sé - il prerequisito per un sano processo decisionale e un cambiamento di stile di vita a lungo termine.

Con l'avanzare dei microprocessori, la tecnologia wireless, il software e Internet, è stato possibile sviluppare un monitoraggio del corpo personalizzato attraverso dispositivi che consentono alle persone di tracciare e analizzare accuratamente le loro attività quotidiane. Sono stati pertanto progettati dispositivi indossabili, tra cui la fascia da braccio SenseWear® Pro2 e Apex bodybugg™, capaci di utilizzare una piattaforma hardware sottostante che misura e registra un numero di parametri fisiologici che consentono ai ricercatori, ai medici e agli individui di monitorare in modo continuo e più accurato l'attività fisica e il totale dispendio energetico.

Sensewear Armband (SWA, Figura 4), fascia metabolica, è uno strumento multi-sensore che, indossato sul tricipite del braccio destro per un periodo di tempo continuo sino a due settimane, fornisce il calcolo del dispendio energetico e la quantificazione dell'attività fisica durante normali attività libere quotidiane^{85,86}. Si serve di algoritmi, in costante evoluzione, che elaborano i segnali fisiologici e li trasformano in informazioni sullo stile di vita. Il software presenta i dati e aiuta ad interpretare informazioni utili sullo stile di vita, dispendio energetico, movimento, attività fisica e sonno, del soggetto che lo indossa.



Figura 4. Armband Sensewear®

PARAMETRI FISIOLGICI CORPOREI MISURATI E CALCOLATI

In breve, segnali fisiologici dal corpo (temperatura cutanea, temperatura corporea/dissipazione termica dal corpo, resistenza galvanica della pelle e due accelerometri) sono usati, in combinazione con formule di identificazione delle attività, per calcolare, in base ad algoritmi predeterminati, il consumo energetico (EE). Si tratta di una tecnologia su cui esiste un buon numero di lavori in letteratura, validata pure per la popolazione con BPCO⁸⁷.

L'armband è un "holter metabolico" che ci fornisce informazioni preziose come dispendio energetico totale (Kcal), dispendio energetico attivo (Kcal), dispendio energetico a riposo (Kcal), METs (Kcal/Kg/ora), numero totale dei passi, il LAF (Livelli di attività fisica) o Physical Activity Level (PAL), durata ed efficacia del sonno, tempo trascorso in posizione supina.

La fascia viene indossata sul retro del braccio in alto a destra e utilizza una combinazione di diversi sensori. Un sensore sensibile al flusso di calore misura la quantità di calore che viene dissipato dal corpo misurando la perdita di calore lungo un percorso termico conduttivo tra la pelle e uno sfiato sul lato della fascia. La

temperatura cutanea e la temperatura della fascia vengono anch'esse misurate da due termistori. Il bracciale misura anche la risposta galvanica della pelle (GSR – the conduttività della pelle dell'indossatore) che varia a seconda di stimoli fisici ed emotivi. Un accelerometro a due assi tiene traccia del movimento della parte superiore del braccio e fornisce informazioni sulla posizione del corpo. La fascia contiene anche una radio e una porta dati, che consente sia la trasmissione wireless che la comunicazione come così come il download via cavo di dati. E' anche inclusa una scheda ricevente per la frequenza cardiaca.

METS, PAL E ATTIVITA' FISICA

I METs, Metabolic Equivalent of Task o semplicemente equivalente metabolico, è una misura espressione del costo energetico delle attività fisiche e può essere considerato come un mezzo per esprimere l'intensità e la spesa energetica di un'attività in maniera comparabile tra persone di differente peso. I valori di METs delle attività variano da 0.9 (dormire) a 23 (correre a 22.5 km/h). Si assume che un MET equivalga ad un consumo di ossigeno di 3,5 ml per kg di peso corporeo per minuto [1 MET = 3,5 ml/(kg x min)]. Esso è un multiplo del consumo energetico in condizioni basali, cioè il valore di un MET corrisponde al metabolismo energetico in condizioni di riposo. L'attività fisica in relazione ai METs viene così classificata:⁸⁸

- attività leggera: <3METs
- attività moderata: 3-6 METs
- attività intensa: >6 METs

I METs possono essere calcolati e rappresentati con una media sulle 24 ore, fornendo una misura/indice dell'intensità metabolica con cui una persona "vive" la giornata (24 ore), indicazione obiettiva del tipo di stile di vita, sedentario, moderatamente attivo, attivo.

Altra misura quantitativa standardizzata di valutazione dell'attività fisica giornaliera è il Physical Activity Level (PAL), un indice numerico che si ottiene dividendo il

consumo energetico quotidiano (kcal/die) per il consumo energetico a riposo⁸⁹. Esso ci permette, in accordo con la WHO, di classificare i pazienti in 3 sottoclassi: >1.7: soggetto attivo; fra 1.40 e 1.69: soggetto sedentario, < 1.40: soggetto inattivo^{6,91}.

REFERTAZIONE IN PDF

Il dispositivo Armband fornisce numerose informazioni. Nella figura sottostante è illustrata una videata dettagliata di 24 ore (da una registrazione di 8 gg). Di seguito le informazioni ora disponibili al clinico e al ricercatore:

- Barra orizzontale dei vari periodi quando l'attività fisica metabolica è stata rilevata tra le soglie preselezionate: Sedentarietà, moderata, intensa, molto intensa. In questo caso la prima soglia, sopra la sedentarietà è stata impostata a 3 METs. Notare tra le 12:00 e le 13:00 una buona attività (corsa)
- Barre orizzontali "sdraiato" e "sonno". A che ora il soggetto si è coricato (23:30) e la qualità (e frammentazione) del sonno.
- Tracciati della spesa energetica (in questo caso in METs) durante le 24 ore (sono disponibili tutte le tracce acquisite, anche insieme).
- Valori numerici in basso, sotto al grafico ed efficienza del sonno, in questo caso normale, 82%.

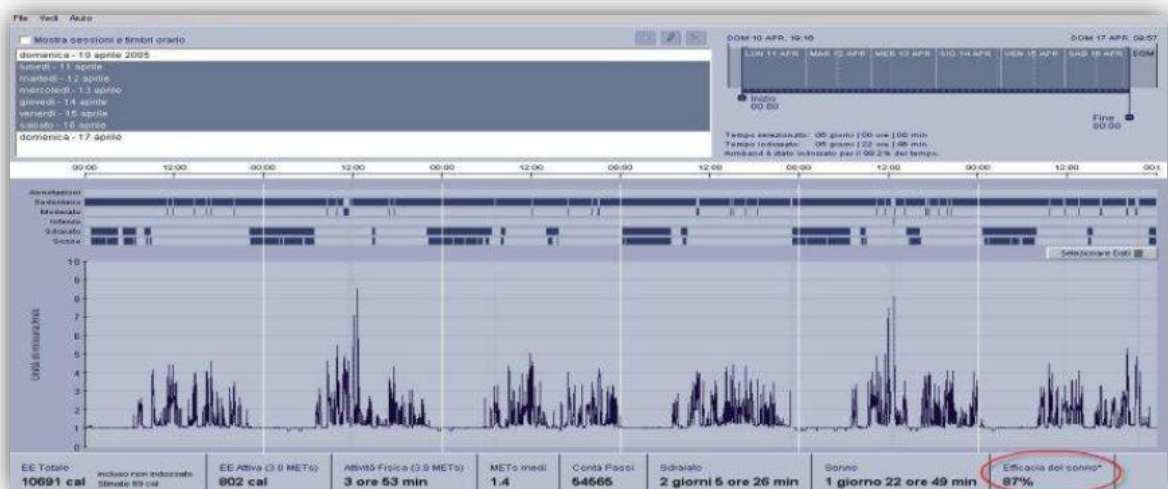


Figura 5. Grafico dell'efficienza del sonno

6. IMPATTO DELLA RIABILITAZIONE
RESPIRATORIA IN PAZIENTI CON BPCO
SULL'ATTIVITA' FISICA GIORNALIERA: STUDIO
CLINICO

6.1 INTRODUZIONE

La BPCO è una causa importante e crescente di morbilità e mortalità a livello globale. Essa è caratterizzata da una limitazione del flusso espiratorio non completamente reversibile, iperinflazione statica e dinamica, dispnea, che si ripercuotono su una ridotta capacità di esercizio. È stata caratterizzata come una malattia prevenibile e curabile con significativi effetti extrapolmonari che possono contribuire alla sua gravità nei singoli pazienti. Le comorbidità muscoloscheletriche, cardiovascolari, metaboliche e mentali sono considerate parte delle frequenti sequele non polmonari della malattia.

La ricerca ha stabilito diversi indici prognostici oltre alla limitazione del flusso aereo: malnutrizione, deperimento muscolare, grado di dispnea, sintomi depressivi e presenza di un'inflammatione sistemica di basso grado, che hanno dimostrato di prevedere la mortalità nella BPCO. Inoltre, recentemente è stato sviluppato un punteggio multidimensionale che predice la mortalità nei pazienti con BPCO meglio dei loro singoli componenti: il BODE (BMI, ostruzione delle vie aeree, dispnea e capacità di esercizio fisico)⁹⁴.

Sappiamo che l'attività fisica è un importante predittore di mortalità nei soggetti sani e in quelli con diverse malattie croniche. In pazienti con BPCO, l'attività fisica è correlata alla patologia polmonare di base e agli effetti extrapolmonari della malattia. Infatti, tutte le manifestazioni extrapolmonari contribuiscono a limitare l'attività fisica quotidiana dei pazienti e la loro qualità di vita, innescando un circolo vizioso.

E' proprio l'inattività fisica nei pazienti con BPCO ad essere un fattore direttamente correlato al rischio di riacutizzazioni ed è il miglior predittore di mortalità precoce nella BPCO.^{89,90,6}

La letteratura scientifica ha, negli ultimi anni, focalizzato l'attenzione sul ruolo dell'attività fisica e della riabilitazione polmonare. La riabilitazione cardiopolmonare è un punto cardine riconosciuto nella terapia dei pazienti BPCO.^{91,8}

Essa porta evidenti benefici in termini di riduzione della dispnea, aumento della capacità di esercizio, miglioramento della qualità di vita (evidenza A), e risulta appropriata per la maggior parte dei pazienti con BPCO; per tutti i gradi di gravità della malattia sono stati osservati miglioramenti nella capacità funzionale da sforzo e nella qualità di vita, sebbene le evidenze siano solide soprattutto per i pazienti con malattia da moderata a grave, inclusi i pazienti con insufficienza respiratoria cronica ipercapnica⁸.

La riabilitazione respiratoria viene definita come un intervento multidisciplinare non farmacologico, basato sulle prove, diretto ai pazienti con malattie respiratorie croniche sintomatiche e nei quali le attività della vita quotidiana sono spesso ridotte. Integrata nel trattamento individualizzato del paziente, la riabilitazione respiratoria ha lo scopo di ridurre i sintomi, ottimizzare lo stato funzionale, aumentare la partecipazione sociale e, non meno importante, ridurre i costi di assistenza sanitaria attraverso la stabilizzazione o la riduzione delle manifestazioni sistemiche della malattia. In tal modo la riabilitazione respiratoria può interrompere il circolo vizioso indotto dalla dispnea, il sintomo principale che nelle malattie respiratorie croniche evolutive è responsabile della limitazione delle attività quotidiane con conseguente perdita di forza fisica e massa muscolare, che a loro volta determinano il peggioramento della dispnea portando a una disabilità progressiva.

La riabilitazione respiratoria ha dimostrato infatti di migliorare la capacità fisica, la dispnea, e la qualità della vita dei pazienti allo stesso modo, se non meglio, di qualsiasi altra terapia per la BPCO. Tuttavia, nonostante l'ormai ben dimostrata efficacia dei programmi di riabilitazione respiratoria, solo un piccolo numero di pazienti partecipa a tali programmi. In Canada solo l'1-2% dei pazienti con BPCO ha avuto accesso alla riabilitazione respiratoria e situazioni simili sono state segnalate in altri paesi dove tali dati sono disponibili^{92,93} Ogni sforzo teso a migliorare la diffusione della riabilitazione respiratoria così da garantirne l'accessibilità a tutti i pazienti nei quali esiste l'indicazione clinica è importante tanto quanto un'adeguata considerazione delle

capacità della riabilitazione respiratoria di assicurare la gestione ottimale della BPCO quando la malattia è sintomatica e provoca una riduzione della capacità fisica.

I pazienti prima di iniziare il programma riabilitativo devono essere sottoposti a una attenta valutazione prima dell'arruolamento, al fine di indagare l'abitudine al fumo, le comorbilità, eventuali limitazioni fisiche, la compliance e la capacità di autogestione, nonché, requisito fondamentale, la volontà a portare avanti il progetto riabilitativo anche in relazione al proprio contesto sociale.

Benefici ottimali si ottengono con periodi di riabilitazione di durata tra 6 e 8 settimane e non esiste attualmente evidenza che estenderli a 12 settimane o più porti vantaggi aggiuntivi.

È raccomandato un allenamento muscolare con supervisione da 2 a 3 volte a settimana che comprenda una serie di esercizi di resistenza intervallati ad esercizi di forza, con esercizi per gli arti superiori e inferiori, cammino libero; eventuali esercizi di flessibilità, allenamento dei muscoli inspiratori con obiettivi personalizzati.

I programmi di riabilitazione per i pazienti con BPCO hanno dimostrato di essere molto efficaci nel migliorare la capacità di esercizio, per questo non sorprende che gran parte di essi si focalizzano su questo obiettivo (misurato per mezzo del test del cammino dei sei minuti), con il limite di essere una circostanza controllata in un setting laboratoristico. Fondamentale è, però valutare l'impatto sull'attività fisica quotidiana, che come detto, subisce un declino nei pazienti con BPCO.

Per tale motivo, presso il nostro Centro di Riabilitazione Respiratoria, abbiamo intrapreso uno studio pilota, nell'ottica di coinvolgere, successivamente, altri centri di riabilitazione respiratoria per un futuro trial multicentrico, che valutasse il peso che ha un programma di riabilitazione respiratoria sull'attività fisica quotidiana dei pazienti appartenenti a tutte le classi GOLD della BPCO.

6.2 MATERIALI E METODI

Obiettivi dello studio

Abbiamo condotto uno studio pilota che ha avuto come endpoint primario quello di valutare l'effetto della riabilitazione respiratoria in pazienti con BPCO sull'attività fisica giornaliera in termini di METS medio (Metabolic Equivalent of Task), di Physical Activity Level (PAL), di dispendio energetico attivo, dispendio energetico totale e n° di passi giornalieri, tutto registrato mediante Armband Bodymedia Sensewear.

L'endpoint secondario è stato quello di correlare i parametri di attività fisica oggettivi (METS medio, PAL, n° di passi) con gli indici di dispnea (mMRC, BDI) e di valutazione soggettiva dei sintomi e di qualità di vita (IPAQ, CAT, questionario euroQoL)

Criteri di inclusione

Sono stati inclusi nello studio pazienti con:

- Età maggiore di 40 anni
- Età inferiore a 80 anni
- Pazienti affetti da patologie ostruttive croniche in fase di stabilità clinica (assenza di riacutizzazioni nell'ultimo mese), indipendentemente dallo stadio GOLD di gravità.

I criteri di esclusione sono elencati di seguito:

- Pazienti affetti da asma
- Pazienti affetti da limitazioni della funzione motoria
- Pazienti affetti da patologie cardiovascolari non ben controllate, (angina instabile, aritmie)
- BMI maggiore o uguale a 35
- Pazienti in fase di riacutizzazione

Disegno dello studio e riabilitazione polmonare

Ogni paziente è stato sottoposto ad una valutazione iniziale (T0) che ha incluso:

- Dati clinici e anamnestici
- Valutazione del livello di attività fisica per mezzo di Armband Bodymedia Sensewear (SWA), indossato per 4 giorni e 4 notti. La fascia metabolica, multi-sensore è stata indossata sul tricipite del braccio destro, fornendo il calcolo del dispendio energetico e la quantificazione dell'attività fisica durante le normali attività libere quotidiane.
- Dati di funzionalità respiratoria ottenuti per ciascun paziente:
 - spirometria con test di broncoreversibilità, Pletismografia, DLCO (svolti secondo le linee guida ERS/ATS).
 - Test del cammino dei sei minuti (svolti secondo le linee guida ERS/ATS).
 - Emogasanalisi arteriosa.
- Valutazione soggettiva della sintomatologia mediante i seguenti questionari: mMRC, BDI, IPAQ, CAT, questionario analogico euroQoL.
- BODE index (indice multidimensionale predittore di mortalità nei pazienti con BPCO che integra BMI, FEV1, dispnea, distanza percorsa al test del cammino dei sei minuti)
- Charlson Index (indice predittivo di sopravvivenza a 10 anni in relazione alla coesistenza di comorbidità).

I pazienti sono stati sottoposti ad un ciclo riabilitativo della durata di 8 settimane, praticato 3 volte a settimana. Il programma riabilitativo si componeva di: 20 minuti di cyclette, 20 minuti di tapis roulant, 20 minuti di ergometro a manovella secondo livelli di intensità personalizzati; ed esercizi calistenici e di respirazione diaframmatica. Ai pazienti è stata prescritta terapia con triflo (incentivatore di flusso) da effettuare due volte al giorno per dieci minuti. Nei giorni in cui il paziente non si recava presso la nostra U.O. aveva indicazione di praticare almeno 30 minuti di camminata giornaliera (secondo le linee guida O.M.S.), ed il compito di riportare l'attività in diario

giornaliero, che è stato supervisionato dal medico responsabile giornalmente durante le sedute.

Alla fine del percorso riabilitativo (T1) i pazienti sono stati nuovamente studiati, utilizzando tutte le metodiche eseguite nel T0:

- Valutazione di Physical Activity Level (PAL) espressa in termini di METs medi giornalieri, dispendio energetico totale, dispendio energetico attivo e numero di passi valutata per mezzo di Armband Bodymedia Sensewear indossato per 4 giorni.
- Valutazione della funzionalità respiratoria: spirometria con test di broncoreversibilità, pletismografia, DLCO (svolti secondo le linee guida ERS/ATS).
- Test del cammino dei sei minuti (svolti secondo le linee guida ERS/ATS).
- Emogasanalisi arteriosa.
- Valutazione soggettiva della sintomatologia mediante i seguenti questionari: mMRC, TDI, IPAQ, CAT, questionario euroQoL.
- BODE index

Tutti i pazienti hanno fornito il proprio consenso informato scritto. I pazienti hanno avuto il diritto di ritirarsi dallo studio in qualsiasi momento, senza dare un motivo o senza compromettere la propria gestione clinica. Inoltre, uno sperimentatore poteva rimuovere un paziente dallo studio se, a sua opinione, non fosse stato nel migliore interesse della persona continuare la sua partecipazione nello stesso.

Il database e i processi di gestione e accesso ai dati sono in piena conformità con quanto previsto dal Data Protection Act del 1998 e dalla direttiva 95/46/CE del Parlamento e del Consiglio (1995) europeo per la protezione dei dati. Lo studio è stato condotto in conformità con i principi di buona pratica clinica (GCP – Good Clinical Practice) con acquisizione di parere positivo del Comitato Etico (CE).

Analisi statistica

Per analizzare i risultati è stato utilizzato il programma di statistica SPSS. I parametri funzionali sono stati riportati come media e deviazione standard. La normalità è stata valutata con il test di Kolmogorov-Smirnov. E' stato utilizzato il test di Wilcoxon per i dati non parametrici e per i confronti pre e post ciclo riabilitativo.

6.3 RISULTATI

Statistiche descrittive

		Mean	Standard Deviation	Count	Column N %
	<i>età</i>	67	9		
	<i>peso</i>	67	10		
	<i>altezza</i>	166	5		
	<i>BMI</i>	24,8	4,1		
	<i>numero riacutizzazioni/anno</i>	2	1		
<i>Fumo</i>	0			1	11,1%
	1			5	55,6%
	2			3	33,3%
<i>sessu</i>	0			4	44,4%
	1			5	55,6%
<i>Charlson</i>	2			1	11,1%
	3			1	11,1%
	4			2	22,2%
	5			3	33,3%
	6			2	22,2%

Tabella 1. Caratteristiche della popolazione in esame

In questo studio sono stati arruolati consecutivamente 16 pazienti, da dicembre 2018 a settembre 2019, afferenti al nostro centro di riabilitazione respiratoria, affetti da BPCO (diagnosi secondo linee guida GOLD) secondo indicazione di specialista pneumologo. Di questi, sette sono risultati drop out per riacutizzazione della patologia di base, nove hanno portato a termine il ciclo di riabilitazione respiratoria della durata di 8 settimane, secondo le modalità descritte in precedenza, e sono stati rivalutati a termine di quest'ultimo. Dei nove pazienti che hanno completato lo studio, 4 erano donne. L'età media dei partecipanti è stata pari a 67 anni ($DS \pm 9$).

Solo 1 paziente non era mai stato fumatore, 5 pazienti erano ex fumatori, mentre 3 pazienti erano ancora forti fumatori con un consumo medio di 20 sigarette/die.

Tutti i pazienti erano in terapia con un Beta2 agonista a lunga durata d'azione, il 96% assumeva anche un anticolinergico a lunga durata d'azione, mentre l'uso di corticosteroidi inalatorio riguardava 3 pazienti.

Il BMI medio era di 24,8 ($DS \pm 4,8$). Il Charlson Comorbidity Index (CCI) risultava maggiore o uguale a 5 per cinque pazienti, con una sopravvivenza a 10 anni stimata inferiore al 21%.

La *Tabella 1* mostra le statistiche descrittive della popolazione in esame alla visita di arruolamento.

Le prove di funzionalità respiratoria hanno mostrato pazienti appartenenti a tutte le classi GOLD, con valori di FEV1% medio di 51, con un minimo di 29% e un massimo di 89%, e di appartenere ai gruppi B e D della tabella per la valutazione del rischio "Combined COPD Assessment", con un valore medio di mMRC di 2,22 e un valore medio del punteggio CAT di 17,6, con un minimo di 8 e un valore massimo di 33.

La totalità dei pazienti presentava iperinflazione polmonare, con valori medi di Volume Residuo percentuale (VR%) pari a $126 \pm 9,6$ e un indice di Motley (rapporto VR/TLC) di $49,12 \pm 14,43$. Tutti i pazienti erano in condizioni di stabilità clinica e avevano valori emogasanalitici nella norma o in compenso. La media del punteggio BODE è risultata pari a 3,33 (sopravvivenza stimata a 4 anni del 67%), con un minimo di 1 e un massimo di 8.

Tutti i pazienti, a tempo zero, risultavano essere fisicamente inattivi o poco attivi, dato dimostrato dai valori medi di PAL (1,18; SD±0,15), di METs (1,30±0,18) e dal punteggio medio dell'IPAQ,(1255,63), ben al di sotto della soglia di 2519 che delimita il punteggio di una persona attiva. I dati forniti dall'Armband indossato nei quattro giorni previsti hanno mostrato anche il comportamento notturno dei soggetti e hanno stimato l'efficacia media del sonno pari all' 82% (DS ±0,17).

Confronto tra parametri misurati dall'Armband, attività fisica e questionari

Al fine di confrontare i dati raccolti al tempo zero e al T1 è stato utilizzato il test di Wilcoxon per campioni appaiati (Grafici 1 – 6), che ha mostrato una significatività statistica per l'aumento della distanza in metri ottenuta al test del cammino dei sei minuti (297,22±119,53 versus 383,3±100; p=0,03), per l'efficacia del sonno (82%±0,1versus 91%±0,05, p=0,03), per l'aumento del

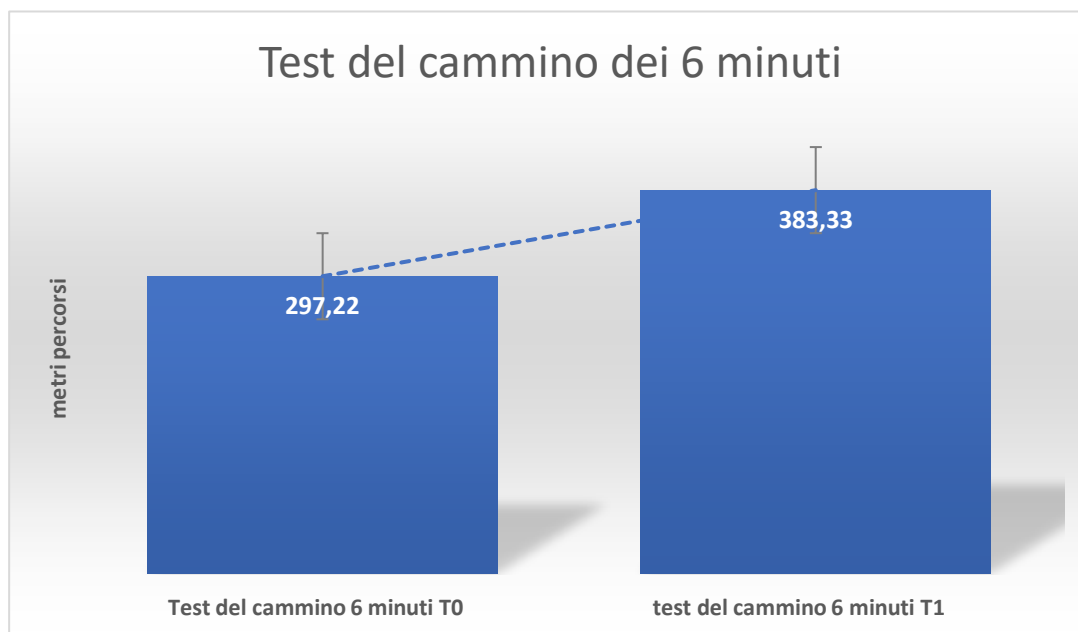


Grafico 1: Differenze dei metri percorsi al test del cammino dei sei minuti pre e post ciclo riabilitativo, p=0,03)

dispendio energetico totale espresso in kcalorie giornaliere (2596,89±1535 versus 3114,11±1698,5, p=0,03). Il Wilcoxon ha mostrato inoltre significatività statistica per la riduzione del punteggio medio del CAT (17±8 versus 12±6; p=0,01), per l'aumento del

punteggio del questionario IPAQ sull'attività fisica ($1255,6 \pm 834$ versus $2912,5 \pm 1749$, $p=0,05$), per la riduzione del punteggio del BDI ($7,25 \pm 2,4$ versus $2,5 \pm 2,4$, $p=0,03$) e per l'aumento del punteggio dell'EuroQol ($45,56 \pm 11,58$ versus $58,89 \pm 13,87$, $p=0,04$).

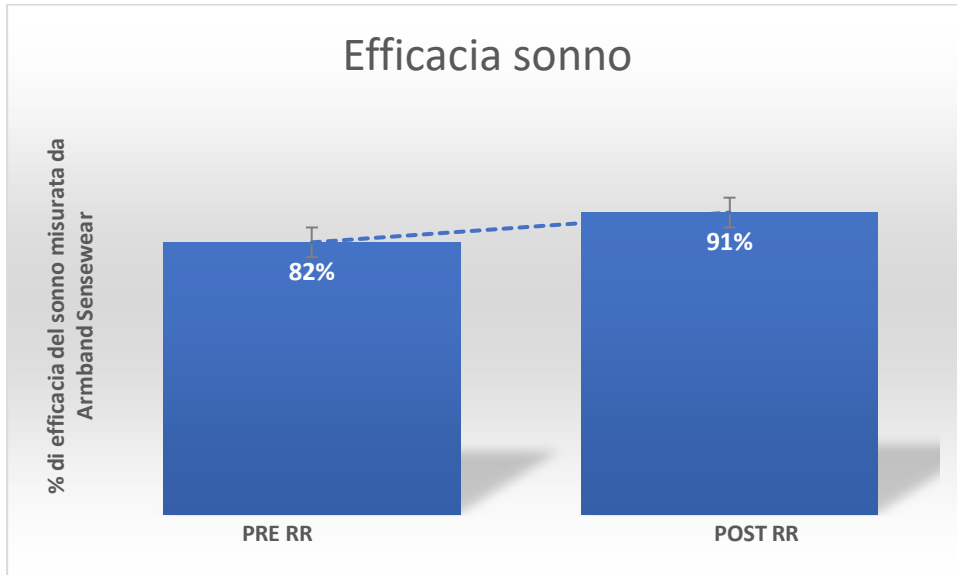


Grafico 2: Differenze dell'efficacia del sonno pre e post ciclo riabilitativo, $p=0,03$)

Non sono risultate variazioni significative del punteggio di PAL e dei METs medi. La differenza tra il numero di passi pre e post ciclo riabilitativo calcolata dall'accelerometro dell'Armband non ha dato risultati statisticamente significativi ($8849,6 \pm 6644,1$ versus $10013,67 \pm 5288,9$, $p=0,67$)

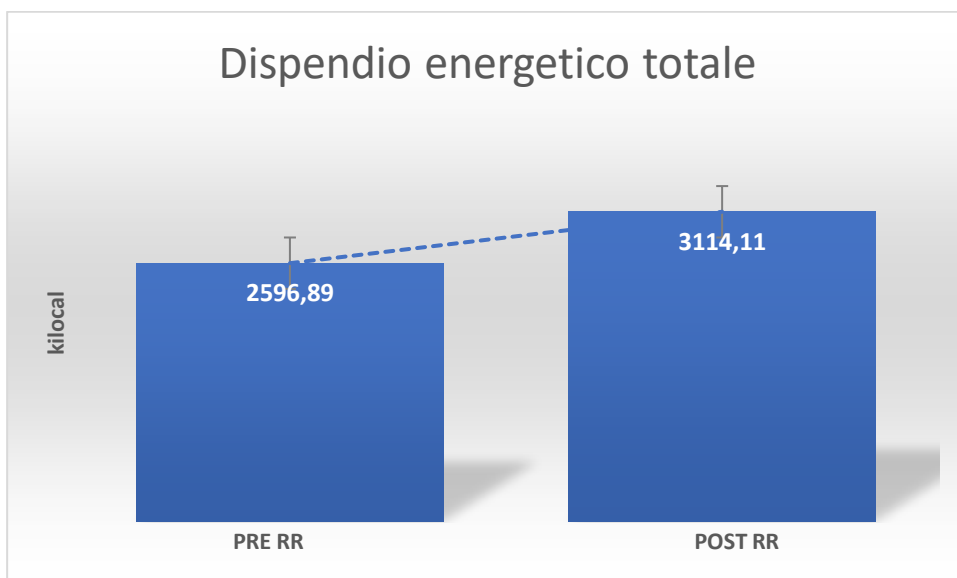


Grafico 3: Differenze tra il dispendio energetico totale pre e post ciclo riabilitativo, $p=0,03$)

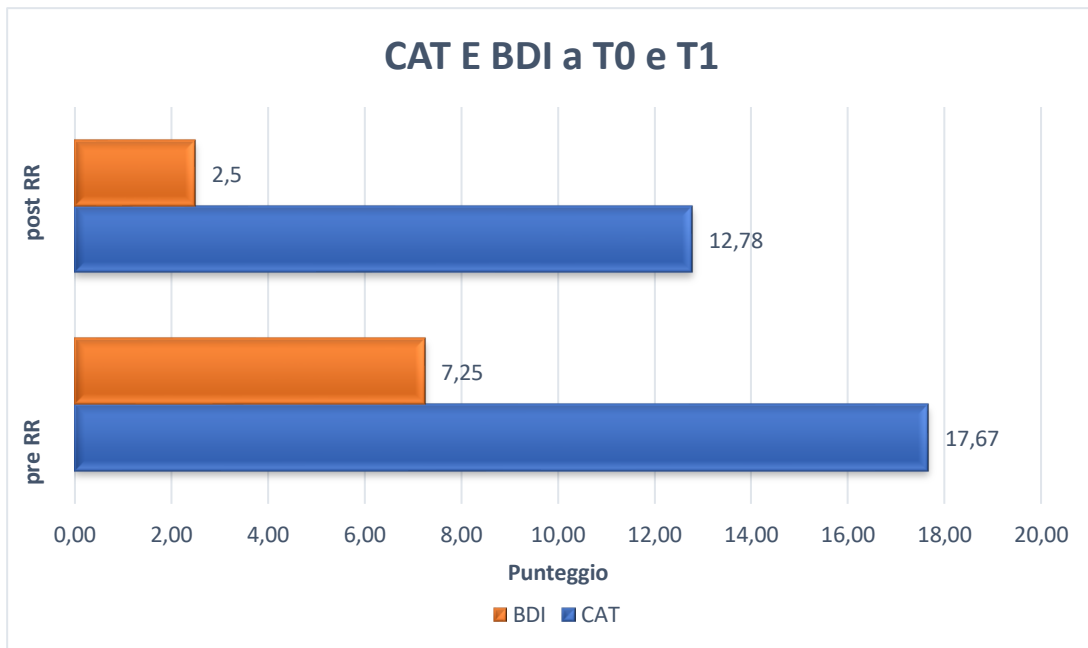
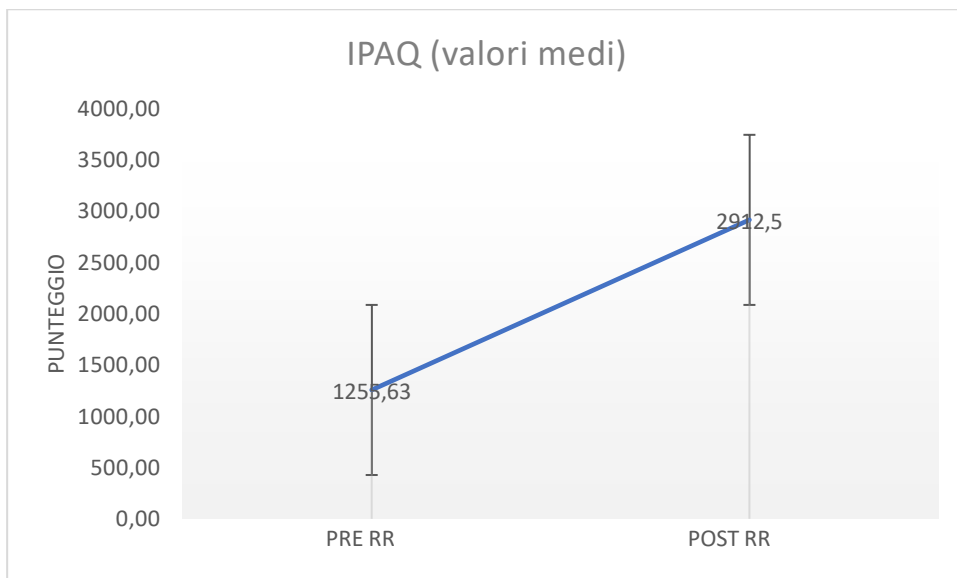


Grafico 4: Differenze dei punteggi CAT e BDI pre e post ciclo riabilitativo, $p=0,01$ e $p=0,03$ rispettivamente)



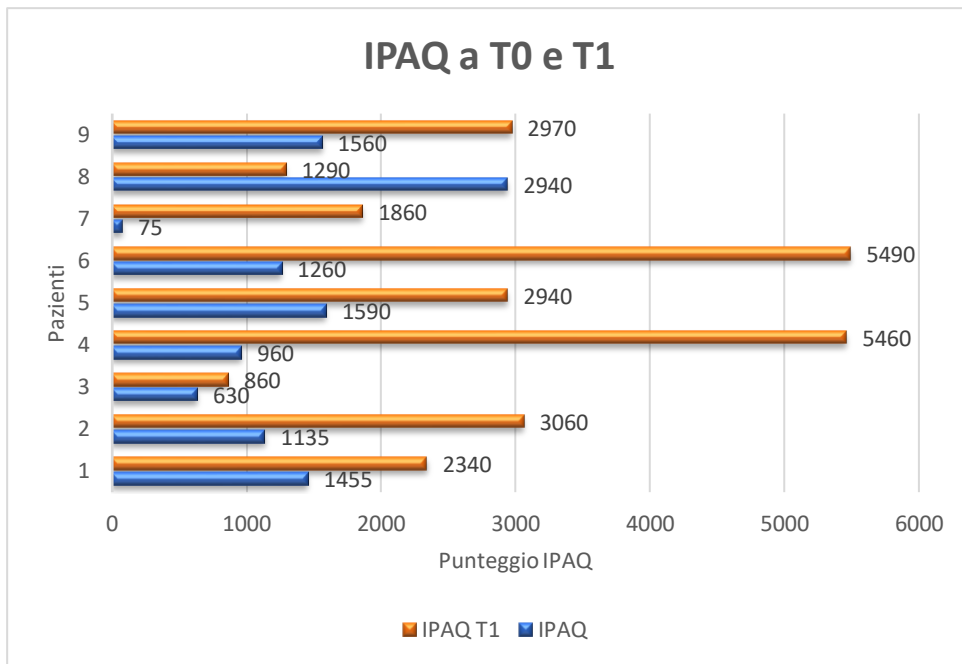


Grafico 5 a e 5b: Differenze del punteggio IPAQ pre e post ciclo riabilitativo, 5a valori medi, $p=0,05$)

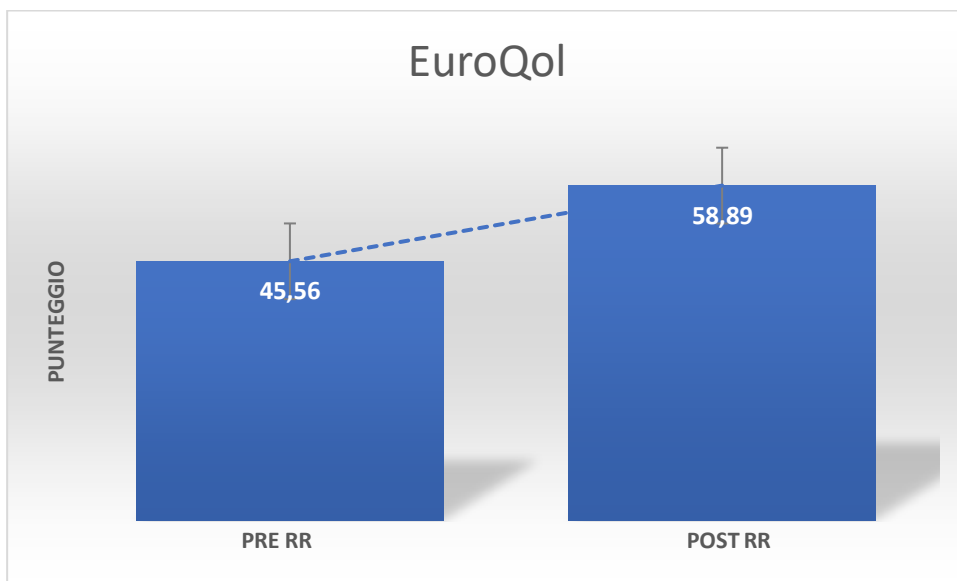


Grafico 6: Differenze del punteggio EuroQol pre e post ciclo riabilitativo, $p=0,04$)

Al fine di indagare eventuali correlazioni tra i parametri misurati dall'Armband e i punteggi ottenuti ai questionari, sono state eseguite correlazioni lineari tra i parametri oggettivi di attività fisica (METs medi, PALs, numero di passi, dispendio energetico attivo e totale), e gli indici di dispnea e di qualità di vita (mMRC, CAT, BDI, IPAQ, EuroQol), tuttavia nessun parametro è risultato correlato in maniera statisticamente significativa.

6.4 DISCUSSIONE

La riabilitazione respiratoria (RR) ha conquistato, nell'ultimo decennio, un'importanza rilevante nel trattamento olistico del malato affetto da BPCO. Essa ha chiaramente mostrato di ridurre la dispnea, di aumentare la capacità di esercizio fisico e di migliorare la qualità di vita dei pazienti. L'aumentata attività fisica, insieme al raggiungimento e al mantenimento di un corretto bilancio energetico, è risultato essere un importante traguardo di salute pubblica del ventunesimo secolo.

In merito esiste una corposa letteratura scientifica che dimostra come i programmi di riabilitazione respiratoria aumentino la forza muscolare e migliorino i sintomi di malattia, tuttavia mancano dati quantificabili e confrontabili sull'impatto che la RR effettivamente ha sulla vita reale del paziente, non si hanno dati sul se ed eventualmente sul come i programmi di RR possano risultare in uno stile di vita più attivo ed in una qualità di vita più elevata. Allo stato attuale scarseggiano informazioni su come "trasformare" i benefici acquisiti con la riabilitazione respiratoria in una maggiore partecipazione alle attività della vita quotidiana.

Nel presente studio un programma di RR di 8 settimane non ha migliorato il PAL dei pazienti, sebbene sia aumentata in modo significativo la loro capacità di esercizio fisico, espressa dall'aumento dei metri percorsi al test del cammino al termine del ciclo riabilitativo. Inoltre lo studio ha mostrato come sia significativamente aumentato il loro dispendio energetico totale, di come sia migliorata la qualità del sonno ed in generale la qualità della vita, come espresso dal guadagno significativo dei punteggi CAT, IPAQ ed EuroQol a termine del ciclo di RR. Non ultimo, il decremento significativo del punteggio BDI suggerisce come la RR, aumentando la capacità di esercizio fisico, sia in grado di impattare sul sintomo cardine e più invalidante della malattia, la dispnea.

Come precedentemente affermato, nel nostro studio non abbiamo osservato una sostanziale modifica del PAL e dei METs medi pre e post RR ($1,18 \pm 0,15$ versus $1,17 \pm 0,12$ e $1,30 \pm 0,18$ versus $1,37 \pm 0,21$ rispettivamente). Pitta *et al.*⁹⁵ hanno mostrato che

per aumentare il PAL è necessario un periodo di riabilitazione più lungo. Nel loro studio la capacità di esercizio fisico, la forza muscolare e la qualità di vita risultano migliorati dopo tre mesi di programma riabilitativo, tuttavia il numero di passi giornaliero non ha subito variazioni di rilievo, un risultato in linea con i dati da noi ottenuti. Sebbene in letteratura è stato dimostrato che un programma riabilitativo superiore alle 12 settimane non apporti ulteriori benefici rispetto ad uno più breve, per ottenere cambiamenti significativi dei parametri sopracitati forse sarebbero necessari periodi di riabilitazione più lunghi, come mostrato da alcuni autori. Kawagoshi *et al.*⁹⁶ hanno condotto uno studio randomizzato controllato su 27 pazienti, di età media più avanzata rispetto ai nostri pazienti, affetti da BPCO, che ha mostrato come un anno di riabilitazione polmonare “home-based” e dunque effettuata a domicilio, utilizzando come feedback i dati forniti da un contapassi, è in grado di migliorare il PAL dei pazienti. I nostri risultati sono in linea anche lo studio di Kanao *et al.*⁹⁷ dove gli autori non hanno mostrato alcuna modifica del PAL in 29 pazienti arruolati al termine di un programma riabilitativo della durata di 12 settimane. Tuttavia anche i loro dati hanno mostrato un incremento sostanziale della capacità di esercizio fisico, espressa dall’aumento della distanza percorsa al test del cammino. Invece sembra che il PAL, in 12 pazienti, sia diminuito al termine del ciclo riabilitativo. Tuttavia non si può concludere che il PAL sia peggiorato in questi pazienti, in quanto in verità non è stato ancora stabilito per esso la minima differenza clinica significativa (o MCID, *minimal clinically important difference*) nei pazienti affetti da BPCO. Inoltre è da ricordare che il PAL può essere influenzato sia dal tempo atmosferico che dalla temperatura⁹⁸, quindi le differenze ambientali potrebbero incidere sui risultati ottenuti. Nello studio di Kanao è stato utilizzato un accelerometro a tre assi per misurare il PAL, ma a tutt’oggi non esiste un metodo o uno strumento standardizzato per misurare il PAL dei pazienti affetti da BPCO.⁹⁸⁻¹⁰⁰

Quattro tipi di strumenti sono comunemente usati per quantificare il cambiamento dell’attività fisica nella vita quotidiana dopo RR: metodi soggettivi, contapassi, misure di dispendio energetico e sensori di movimento.^{99,101} Metodi brevi e soggettivi

(questionari, diari) sono stati usati per quantificare durata, frequenza e intensità dell'attività fisica. Garfiels et al.¹⁰² hanno valutato quattro questionari per l'attività fisica, confrontandoli con i dati misurati direttamente tramite un accelerometro, i risultati hanno mostrato che l'unico questionario che identificava i pazienti ad entrambi gli estremi dell'attività fisica è risultato essere il Stanford; gli altri tre questionari non erano correlati all'attività misurata direttamente dall'accelerometro. Nel nostro studio abbiamo utilizzato il questionario IPAQ per la valutazione soggettiva dell'attività fisica. Come mostra in particolare il Grafico 5b, il punteggio di partenza mostrava inattività o scarsa attività fisica. La differenza a termine del ciclo di RR, anche graficamente, è lampante, quasi tutti i pazienti hanno raddoppiato, se non triplicato, il proprio punteggio. Tuttavia il miglioramento del punteggio IPAQ non è risultato essere correlato ai parametri rilevati dall'Armband, probabilmente a causa dell'esigua numerosità del nostro campione in esame.

La BPCO è comunemente associata con una o più comorbidità.^{103,104} Le comorbidità in parte riflettono alcune delle manifestazioni sistemiche associate alla BPCO ed hanno un notevole peso sui sintomi e sulla prognosi del paziente BPCO. Sievi *et al.*¹⁰⁴ hanno riportato, in un loro lavoro, che il livello di PAL giornaliero è compromesso dalla presenza di comorbidità, indipendentemente dal tipo di comorbidità, ed anche il gruppo di Kanao ha mostrato¹⁰⁵ che le comorbidità influenzano l'efficacia della RR, come dimostrato dal test del cammino dei sei minuti e dal questionario St. George. Nel nostro studio le modifiche del PAL, seppur non significative, non sono risultate in associazione con le comorbidità individuali e non è stata trovata nessuna correlazione con gli indici di comorbidità.

Le misure del dispendio energetico forniscono stime sul costo metabolico di un'attività.

La tecnica dell'acqua doppiamente marcata⁵⁷ fornisce una stima della produzione di anidride carbonica per un periodo di 1-2 settimane, ma la metodologia è piuttosto costosa e la risoluzione temporale è limitata. La tecnologia dei sensori di movimento è migliorata in maniera evidente negli ultimi anni ed esiste attualmente una gran varietà

di sensori disponibili, che si basano generalmente sull'accelerometria per registrare movimento e intensità. Tuttavia, oltre alla mancanza di standardizzazione per la valutazione dell'attività fisica, non è noto quanto quest'ultima debba aumentare per avere un effetto clinico rilevante sul paziente.

In mancanza di dati certi forniti dalla letteratura, il nostro studio, concepito come studio pilota, ha dimostrato che l'utilizzo di un vero e proprio "holter metabolico", fornito di accelerometro e di altri sensori in grado di acquisire numerosi altri dati, come illustrato in precedenza, è sufficientemente in grado di valutare l'attività fisica giornaliera dei pazienti, al di fuori dell'ambiente ospedaliero, dopo un ciclo di riabilitazione respiratoria, e crediamo che possa essere un utile strumento sia di gestione, che di autogestione del paziente stesso, in grado di fornire molteplici parametri che possono potenzialmente permettere una terapia non farmacologica a lungo termine modulata sul singolo paziente, che impatti in maniera consistente sulla patologia di base e sulla sua prognosi.

Il nostro studio presenta dei limiti. Il primo, il numero dei partecipanti è piccolo e pertanto l'analisi statistica può risultare sottopotenziata dalla numerosità campionaria. Tuttavia il numero dei partecipanti è stato sufficiente a dimostrare l'effetto della riabilitazione respiratoria sulla capacità di esercizio fisico, sull'aumento del dispendio energetico totale, sul miglioramento della qualità di vita dei pazienti e sul miglioramento del sintomo dispnea. Come gruppo di ricerca miriamo alla costruzione di uno studio più ampio, multicentrico, per confermare ed implementare i risultati del presente studio ed eventualmente ottenere ulteriori dati che permettano a noi clinici la gestione di un paziente complesso come quello BPCO, magari con l'ausilio di un device che possa diventare standardizzato e potenzialmente prescrivibile.

Riconoscimenti

Il lavoro non è stato sponsorizzato dall'azienda produttrice del device Armband Sensewear®. La Dott.ssa Teresa Augelletti, la Dott.ssa Sabrina Genco, il Dott. Raffaele

Campisi, il Dott. Stefano Alia si sono occupati dell'arruolamento dei pazienti e dell'espletamento dell'iter diagnostico-terapeutico di ciascuno. La Dott.ssa Eugenia Fazio ha supervisionato l'allenamento dei pazienti e ha seguito i loro diari. La Dott.ssa Claudia Crimi ha supervisionato lo studio. Il Dott. Alberto Noto ha effettuato l'analisi statistica.

Gli sperimentatori non dichiarano alcun conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators.
2. Lange P, Marott JL, Vestbo J, Nordestgaard BG. Nighttime dyspnoea is significantly associated with poorer prognosis. *European Respiratory Journal* 2014 43: 1590-1598
3. Halpin D. Mortality in COPD: inevitable or Preventable? Insights from the cardiovascular arena. *COPD* 2008 Jun;5(3):187-200
4. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Thorax*. 2006;61(9):772–778.
5. Waschki B, Kirsten A, Holz O, Müller KC, Meyer T, Watz H, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest*. 2011;140(2):331–342.
6. Manini TM, Everhart JE, Patel KV, et al. Daily activity energy expenditure and mortality among older adults. *JAMA* . 2006 ; 296 (2): 171 - 179 .
7. Pulmonary rehabilitation for COPD. *Cochrane Database Syst rev* 2015
8. 2018 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.
9. Celli BR, MacNee W, Augusti A. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *eur Respir J* 2004; 23: 932-946
10. Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S, et al. Population Impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respir J* 2003; 22: 268-273
11. Pellegrino R, Viegi C, Brusasco C, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur respir j* 2005; 26: 948-968

12. Mannino DM, Braman S. the epidemiology and economics of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc am Thorac soc* 2007; 4: 502-506
13. Mannino DM, Buist AS. Global Burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 2007; 370: 765-773
14. Franchi M. EFA Book on Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Europe. Sharing and Caring. Brussels, European Federation of Airway Diseases, 2010
15. Mezenes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR et al. Chronic Obstructive Pulmonary disease in Five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366: 1875-1881
16. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28:523-532
17. Buist AS, MCBurnie MA, Vollmer WM, et al. International Variation in the prevalence of COPD (the BOLD study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741-750
18. Varmaghani M, Dehghani M, Heidari E, Sharifi F, Moghaddam SS, Farzadfar F. Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *East Mediterr Health J.* 2019 Mar 19;25(1):47-57.
19. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349:1498-1504
20. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015
21. Dalal AA, Liu F, Riedel AA. Cost trends among commercially insured and medicare advantage-insured patients with chronic obstructive pulmonary disease: 2006 through 2009. *Iny J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6: 533-542
22. Rijcken B, Britton j. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Monogr* 1998; 7: 74-8

23. Nielsen R, Johannessen A, Benediktsdottir B, et al. Present and future costs of COPD in Iceland and Norway: results from the BOLD study. *Eur Respir J* 2009; 34: 850-857
24. Turco P. Costs of illness analysis in Italian patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an update. *Clinicoecon. Outcomes Res.* 2015 Mar 16; 7:153–9
25. Belman MJ, Kendregan BA. Exercise training fails to increase skeletal muscle enzymes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1981;123: 256-61
26. Belman MJ. Exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1986;7:585-97
27. Casaburi R, Patessio A, Ioli F, et al. Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:9-18.
28. Maltais F, LeBlanc P, Simard C, et al. Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:442-7.
29. Porszasz J, Emtner M, Goto S, et al. Exercise training decreases ventilatory requirements and exercise induced hyperinflation at submaximal intensities in patients with COPD. *Chest* 2005;128:2025-34.
30. Allaire J, Maltais F, Doyon JF, et al. Peripheral muscle endurance and the oxidative profile of the quadriceps in patients with COPD. *Thorax* 2004;59:673-8.
31. Saey D, Debigare R, LeBlanc P, et al. Contractile leg fatigue after cycle exercise: a factor limiting exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:425-30
32. O'Shea SD, Taylor NF, Paratz J. Peripheral muscle strength training in COPD: a systematic review. *Chest* 2004;126:903-14.
33. Maish MS. The diaphragm. *Surg Clin North Am.* 2010;90(5):955-968.

34. Crisafulli E, Gorgone P, Vagaggini B, et al. Efficacy of standard rehabilitation in COPD outpatients with comorbidities. *Eur Respir J* 2010;36:1042-8.
35. Waschki B, Spruit MA, Watz H, et al. Physical activity monitoring in COPD: compliance and associations with clinical characteristics in a multicenter study. *Respir Med* 2012;106:522-30.
36. Van Remoortel H, Hornikx M, Demeyer H, et al. Daily physical activity in subjects with newly diagnosed COPD. *Thorax* 2013;68:962-3.
37. Natanek SA, Gosker HR, Slot IG, et al. Pathways associated with reduced quadriceps oxidative fibres and endurance in COPD. *Eur Respir J* 2013;41:1275-83.
38. Carrai R, Scano G, Gigliotti F, et al. Prevalence of limb muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease admitted to a pulmonary rehabilitation centre. *Clin Neurophysiol* 2012;123:2306-11
39. Mador MJ, Kufel TJ, Pineda LA, et al. Effect of pulmonary rehabilitation on quadriceps fatiguability during exercise. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:930-5.
40. Crul T, Testelmans D, Spruit MA, et al. Gene expression profiling in vastus lateralis muscle during an acute exacerbation of COPD. *Cell Physiol Biochem* 2010;25:491-500.
41. Gale NS, Duckers JM, Enright S, et al. Does pulmonary rehabilitation address cardiovascular risk factors in patients with COPD? *BMC Pulm Med* 2011;11:20.
42. Camillo CA, Laburu VdeM, Goncalves NS, et al. Improvement of heart rate variability after exercise training and its predictors in COPD. *Respir Med* 2011;105:1054-62
43. Puente-Maestu L, Tena T, Trascasa C, et al. Training improves muscle oxidative capacity and oxygenation recovery kinetics in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Appl Physiol* 2003;88:580-7.
44. Patessio A, Carone M, Ioli F, et al. Ventilatory and metabolic changes as a result of exercise training in COPD patients. *Chest* 1992;101(5 Suppl):274S-8S.

45. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, et al. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax* 2006;61:772-8.
46. Casaburi R, Zuwallack R. Pulmonary Rehabilitation for Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009;360:1329-35.
47. Porszasz J, Emtner M, Goto S, et al. Exercise training decreases ventilatory requirements and exercise-induced hyperinflation at submaximal intensities in patients with COPD. *Chest* 2005;128:2025-34.
48. Garcia-Aymerich J, Serra I, Gómez FP, et al. on behalf the Phenotype and Course of COPD Study Group. Physical activity and clinical and functional status in COPD. *Chest* 2009;136:62-70.
49. Harrison SL, Greening NJ, Williams JE, et al. Have we underestimated the efficacy of pulmonary rehabilitation in improving mood? *Respir Med* 2012;106:838-44.
50. O'Donnell DE, McGuire M, Samis L, et al. The impact of exercise reconditioning on breathlessness in severe chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2005-13.
51. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. Ninth Edition 2013.
52. Maltais F, LeBlanc P, Jobin J. Intensity of training and physiological adaptation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:555-561.
53. Foster S, Thomas HM III. Pulmonary rehabilitation in lung disease other than chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:601-4.
54. Crisafulli E. et al. Raccomandazioni Italiane sulla Pneumologia Riabilitativa. Evidenze scientifiche e messaggi clinico-pratici.
55. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical

- Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003;107(24):3109-16.
56. A Practical Guide to Measuring Physical Activity Louisa G. Sylvia et al. *J Acad Nutr Diet*. 2014 February; 114 (2): 199-208
57. Schoeller et al, 1986 Energy expenditure by doubly labeled water: validation in humans and proposed calculation. *Am J Physiol*. 1986 May;250(5 Pt 2):R823-30.
58. Melanson EL Jr, Freedson PS. Physical activity assessment: a review of methods. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 1996; 36(5):385–96.
59. Westerterp KR. Assessment of physical activity: a critical appraisal. *Eur J Appl Physiol*. 2009; 105(6):823–8.
60. Besson H, Brage S, Jakes RW, et al. Estimating physical activity energy expenditure, sedentary time, and physical activity intensity by self-report in adults. *Am J Clin Nutr*. 91(1):106–14.
61. Ishikawa-Takata K, Tabata I, Sasaki S, et al. Physical activity level in healthy free-living Japanese estimated by doubly labelled water method and International Physical Activity Questionnaire. *Eur J Clin Nutr*. 2008; 62(7):885–91
62. Sallis JF. Self-report measures of children’s physical activity. *J Sch Health*. 1991; 61(5):215–9
63. Van der Ploeg HP, Merom D, Chau JY, et al. Advances in population surveillance for physical activity and sedentary behavior: reliability and validity of time use surveys. *Am J Epidemiol*. 2010; 172(10):1199–206.
64. Tudor-Locke C, van der Ploeg HP, Bowles HR, et al. Walking behaviours from the 1965–2003 American Heritage Time Use Study (AHTUS). *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2007; 4:45.
65. Rachele JN, McPhail SM, Washington TL, et al. Practical physical activity measurement in youth: a review of contemporary approaches. *World J Pediatr*. 2012; 8(3):207–16.

66. Ling FC, Masters RS, McManus AM. Rehearsal and pedometer reactivity in children. *J Clin Psychol.* 2010; 67(3):261–6.
67. Lindamer LA, McKibbin C, Norman GJ, et al. Assessment of physical activity in middle-aged and older adults with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2008; 104(1–3):294–301
68. Hardy LL, Hills AP, Timperio A, et al. A hitchhiker’s guide to assessing sedentary behaviour among young people: Deciding what method to use. *J Sci Med Sport.* 2013
69. McKenzie TL, Marshall SJ, Sallis JF, et al. Leisure-time physical activity in school environments: an observational study using SOPLAY. *Prev Med.* 2000; 30(1):70–7.
70. Sleaf M, Warburton P. Physical activity levels of 5–11-year-old children in England: cumulative evidence from three direct observation studies. *Int J Sports Med.* 1996; 17(4):248–53.
71. McKenzie TL. Observational measures of children’s physical activity. *J Sch Health.* 1991; 61(5): 224–7.
72. Chen KY, Bassett DR Jr. The technology of accelerometry-based activity monitors: current and future. *Med Sci Sports Exerc.* 2005; 37(11 Suppl):S490–500
73. Freedson P, Pober D, Janz KF. Calibration of accelerometer output for children. *Med Sci Sports Exerc.* 2005; 37(11 Suppl):S523–30.
74. Tudor-Locke C, Brashear MM, Johnson WD, et al. Accelerometer profiles of physical activity and inactivity in normal weight, overweight, and obese U.S. men and women. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2010; 7:60.
75. Dishman RK. The measurement conundrum in exercise adherence research. *Med Sci Sports Exerc.* 1994; 26(11):1382–90.
76. Tudor-Locke C, Ainsworth BE, Thompson RW, et al. Comparison of pedometer and accelerometer measures of free-living physical activity. *Med Sci Sports Exerc.* 2002; 34(12):2045–51.

77. Kilanowski CK, Consalvi AR, Epstein LH. Validation of an electronic pedometer for measurement of physical activity in children. *Pediatric Exercise Science*. 1999; 11:63–8.
78. Schmidt MD, Blizzard CL, Venn AJ, et al. Practical considerations when using pedometers to assess physical activity in population studies: lessons from the Burnie Take Heart Study. *Res Q Exerc Sport*. 2007; 78(3):162–70.
79. Janz, KF. Use of heart rate monitors to assess physical activity. In: Welk, GJ., editor. *Physical Activity Assessments for Health-Related Research*. Human Kinetics; Champaign: 2002. p. 143-161.
80. Macfarlane DJ, Lee CC, Ho EY, et al. Convergent validity of six methods to assess physical activity in daily life. *J Appl Physiol*. 2006; 101(5):1328–34.
81. Freedson PS, Miller K. Objective monitoring of physical activity using motion sensors and heart rate. *Res Q Exerc Sport*. 2000; 71(2 Suppl):S21–9.
82. Sirard JR, Pate RR. Physical activity assessment in children and adolescents. *Sports Med*. 2001; 31(6):439–54.
83. Pahkala K, Heinonen OJ, Lagstrom H, et al. Leisure-time physical activity of 13-year-old adolescents. *Scand J Med Sci Sports*. 2007; 17(4):324–30.
84. Terbizan DJ, Dolezal BA, Albano C. Validity of seven commercially available heart rate monitors. *Measurement in Physical Education and Exercise Science*. 2002; 6(4):243–247.
85. M. Malavolti, A. Pietrobelli, M. Dugoni, M. Poli, P. De Cristofaro and N. C. Battistini. - A new device for measuring daily total energy expenditure (TEE) in free living individuals - *International Journal of Body Composition research*, 2005; 3:63
86. S.A. Patel, F.C. Scirba – Emerging concepts in outcome assessment in COPD clinical trials - *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, volume 26, number 2, 2005 -253-262

87. Hill K, Dolmage TE, Woon L, et al Measurement properties of the SenseWear armband in adults with chronic obstructive pulmonary disease *Thorax* 2010;65:486-491.
88. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, et al. Compendium of Physical Activities: An Update of Activity Codes and MET Intensities. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 2000;32(suppl 9):S498–S516.
89. Waschki B, Kirsten A, Holz O, Müller KC, Meyer T, Watz H, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest*. 2011;140(2):331–342.
90. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax*. 2006;61(9):772–778.
91. Watz H , Waschki B , Meyer T , Magnussen H . Physical activity in patients with COPD . *Eur Respir J* . 2009 ; 33 (2) : 262 - 272 .
92. Brooks D, Sottana R, Bell B, et al. Characterization of pulmonary rehabilitation programs in Canada in 2005. *Can Respir J* 2007;14:87-92.
93. Yohannes AM, Connolly MJ. Pulmonary rehabilitation programmes in the UK: a national representative survey. *Clin Rehabil* 2004;18:444-9.
94. Moberg M, Vestbo J, Martinez G, Williams JE, Ladelund S, Lange P, Ringbaek T. Validation of the i-BODE index as a predictor of hospitalization and mortality in patients with COPD participating in pulmonary rehabilitation. *COPD*. 2014 Aug;11(4):381-7.
95. Pitta F, Troosters T, Probst VS, Langer D, Decramer M, Gosselink R. Are patients with COPD more active after pulmonary rehabilitation? *Chest* 2008; 134: 273–280.
96. Kawagoshi A, Kiyokawa N, Sugawara K et al. Effects of low-intensity exercise and home-based pulmonary rehabilitation with pedometer feedback on

- physical activity in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2015; 109: 364–371.
97. Kanao K1, Shiraishi M, Higashimoto Y, Maeda K, Sugiya R, Okajima S, Chiba Y, Yamagata T, Terada K, Fukuda K, Tohda Y. Factors associated with the effect of pulmonary rehabilitation on physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Geriatr Gerontol Int*. 2017 Jan;17(1):17-23
 98. Sugino A, Minakata Y, Kanda M et al. Validation of a compact motion sensor for the measurement of physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2012; 83: 300–307.
 99. Watz H, Pitta F, Rochester CL et al. An official European Respiratory Society statement on physical activity in COPD. *Eur Respir J* 2014; 44: 1521–1537.
 100. Demeyer H, Burtin C, Van Remoortel H et al. Standardizing the analysis of physical activity in patients with COPD following a pulmonary rehabilitation program. *Chest* 2014; 146: 318–327.
 101. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: e13–e64.
 102. Garfield BE, Canavan JL, Smith CJ et al. Stanford Seven-Day Physical Activity Recall questionnaire in COPD. *Eur Respir J* 2012; 40: 356–362.
 103. Higashimoto Y, Yamagata T, Maeda K et al. Influence of comorbidities on the efficacy of pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Geriatr Gerontol Int* 2015
 104. Sievi NA, Senn O, Brack T et al. Impact of comorbidities on physical activity in COPD. *Respirology* 2015; 20: 413–418.
 105. Higashimoto Y, Yamagata T, Maeda K et al. Influence of comorbidities on the efficacy of pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Geriatr Gerontol Int* 2015