

Università degli Studi di Napoli “Federico II”  
Scuola di Medicina e Chirurgia



DOTTORATO DI RICERCA IN SANITÀ PUBBLICA  
E MEDICINA PREVENTIVA

CICLO XXXII

**Coordinatore:**

Prof. Giancarlo Troncone

**EFFICIENZA FISICA E COMPOSIZIONE CORPOREA NELLE  
MALATTIE RESPIRATORIE CRONICHE**

**PHYSICAL FITNESS AND BODY COMPOSITION IN  
CHRONIC LUNG DISEASES**

**Candidata:**  
Dott.ssa Ada Di Gregorio

**Tutor:**  
Prof. Luca Scalfi

<b>PREMESSA GENERALE .....</b>	<b>3</b>
EFFICIENZA FISICA PER LA SALUTE .....	4
FUNZIONE MUSCOLARE.....	5
FENOTIPI NUTRIZIONALI NELL'ANZIANO .....	14
EFFICIENZA FISICA NELLE PATOLOGIE .....	18
<b>BRONCOPNUMOPATIA CRONICA-OSTRUTTIVA (BPCO) 21</b>	
INTRODUZIONE .....	27
MOTIVAZIONI SPECIFICHE PER LO STUDIO 1 E 2 .....	41
OBIETTIVI DELLO STUDIO .....	41
MATERIALI E METODI.....	42
RISULTATI.....	55
DISCUSSIONE .....	62
CONCLUSIONI RELATIVE AGLI STUDI 1 E 2 .....	68
<b>FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA (IPF) .....</b>	<b>69</b>
INTRODUZIONE .....	72
MOTIVAZIONI SPECIFICHE PER STUDIO 3.....	82
OBIETTIVI DELLO STUDIO .....	83
MATERIALI E METODI.....	83
RISULTATI.....	88
DISCUSSIONE .....	91
CONCLUSIONI .....	95
<b>CONSIDERAZIONI FINALI.....</b>	<b>97</b>
BIBLIOGRAFIA .....	99
TABELLE E FIGURE .....	137
ALLEGATO .....	170
ABBREVIAZIONI.....	171

## PREMESSA GENERALE

*Attività fisica* (physical activity, Attiv-F) ed *efficienza fisica* (physical fitness, EF) sono in grado di modificare in modo sostanziale lo stato di salute e benessere dell'individuo. L'Attiv-F è definita come un qualsiasi movimento del corpo o dei suoi segmenti che è prodotto dalla contrazione dei muscoli scheletrici e che si traduce in un aumento del dispendio energetico; l'*esercizio fisico* (Eserc-F) identifica l'Attiv-F volta al miglioramento dello stato di salute e dell'EF. L'EF, infine, esprime l'insieme di qualità e proprietà che le persone possiedono e sviluppano in riferimento alla capacità di svolgere le diverse forme di Attiv-F (cioè le varie attività motorie) (Plowman e Meredith, 2013; Physical Activity Guidelines for Americans, 2018) ed è il risultato misurabile dell'Attiv-F e dell'Eserc-F svolti dell'individuo (American College of Sports Medicine, 2014).

Attiv-F ed EF sono fortemente condizionate dalla funzione muscolare, che a sua volta è data dalla combinazione di forza, potenza e resistenza muscolare. La *forza muscolare* si riferisce alla quantità di forza che un muscolo può produrre con un singolo sforzo massimo. La forza muscolare deve essere distinta dalla *potenza muscolare*, definita come capacità di esercitare una forza massima nel minor tempo possibile (come nell'accelerazione, nel salto e nel lancio di attrezzi), e alla *resistenza muscolare* definita come la capacità dei muscoli d'esercitare una forza contro una resistenza per un lungo periodo di tempo (Beaudart et al., 2019).

Il concetto di *performance fisica* (Perf-F) piuttosto che allo svolgimento delle attività della vita quotidiana è ora principalmente legato alla funzione motoria (in primo luogo degli arti inferiori). Beaudart et al. (2019) hanno rivisto la definizione di Perf-F come funzione dell'organismo umano misurata oggettivamente in relazione alla mobilità. Alcune misure di Perf-F (ad es. gait speed) sono diventate parte delle definizioni di fragilità e sarcopenia. La Perf-F va oltre la funzione muscolare in senso stretto, in quanto coinvolge molti organi e sistemi dell'organismo (sistema osseo, equilibrio e altri meccanismi nervosi, sistema cardiovascolare, sistema respiratorio ecc.) in una prospettiva multidimensionale collegata all'idea di capacità intrinseca dell'individuo per quanto interessa mobilità e autonomia fisica (Beaudart et al., 2019). Ancora diversa è la definizione di *performance atletica* che indica

uno specifico livello di capacità volto a ottenere i migliori risultati in un'attività agonistica o semi-agonistica.

La strategia dell'WHO mira a incoraggiare i medici e i medici di medicina generale a identificare tempestivamente le alterazioni della forza muscolare e della Perf-F sia nell'anziano che nelle patologie croniche (Beaudart et al., 2019). La misura dell'EF nelle sue diverse componenti (vedi sotto) è sempre più utilizzata per la ricerca e in clinica, per cui risulta necessaria l'identificazione di strumenti adeguati per la sua valutazione. Le alterazioni dell'EF possono essere evidenti prima dell'inizio della disabilità (come definito dall'incapacità di eseguire gli ADL), e questo consente il rilevamento della vulnerabilità nei primi passi della sequenza di eventi per portano alla disabilità.

## **EFFICIENZA FISICA PER LA SALUTE**

L'*EF per la salute* (health-related fitness, HRF) identifica gli aspetti dell'EF che hanno specifica rilevanza per lo stato di salute e benessere. L'HRF è legata alla capacità di svolgere le attività della vita quotidiana in modo adeguato e alla presenza di un basso rischio, per quanto possibile, di sviluppare malattie e alterazioni dello stato di benessere causate dall'inattività fisica (Suni et al., 2009). L'HRF comprende diverse componenti, che sono definite dalla letteratura in modo variabile. Talune variabili dell'HRF assumono le caratteristiche di veri e propri indicatori di salute.

Di seguito sono descritte le diverse componenti dell'HRF come riassunte nelle Physical Activity Guidelines for Americans (2018):

### **1) EFFICIENZA CARDIORESPIRATORIA**

L'efficienza cardiorespiratoria si riferisce alla capacità del sistema circolatorio e respiratorio di fornire sufficiente ossigeno ai muscoli, per lunghi periodi di tempo, durante attività d'intensità da moderata a vigorosa.

È una delle componenti più importanti dell'HRF e riflette la possibilità del sistema cardiorespiratorio di rispondere adeguatamente a un intenso esercizio fisico (Cvejic et al., 2013). Per valutare l'efficienza cardio-respiratoria si procede alla misura del massimo consumo di ossigeno ( $VO_2max$ ) durante uno sforzo massimale (Plowman e Meredith, 2013). A livello di popolazione

e nell'ambito clinico, si può invece optare per l'esecuzione del test del cammino sui sei minuti (vedi poi), che è in genere considerato un test submassimale, e in tal senso più proporzionato alle attività della vita quotidiana.

## **2) EFFICIENZA MUSCOLO-SCHELETRICA**

L'efficienza muscolare o muscolo-scheletrica riflette il funzionamento del sistema muscolo-scheletrico. In altri termini, un particolare muscolo o gruppo di muscoli devono essere in grado di sopportare contrazioni ripetute nel tempo (forza muscolare), mantenere la massima contrazione volontaria per un periodo prolungato (resistenza muscolare) o eseguire una contrazione dinamica in un breve periodo di tempo (potenza esplosiva) (Cvejic et al., 2013).

## **3) FLESSIBILITÀ**

La flessibilità riflette le proprietà combinate di ossa, muscoli e tendini che condizionano la varietà e l'ampiezza dei movimenti ottenibili a livello di una articolazione o di più articolazioni (per esempio, di un intero arto).

## **4) EQUILIBRIO**

La capacità di mantenere l'equilibrio fa riferimento sia al movimento che a condizioni statiche.

## **5) VELOCITÀ**

Per velocità s'intende la capacità di muoversi rapidamente.

Attiv-F ed EF sono correlate tra loro. L'aumento della quantità e dell'intensità dell'Attiv-F in genere migliora l'EF, in particolare in coloro che sono in partenza sono sedentari. Un consistente numero di ricerche ha esaminato la relazione tra EF (soprattutto cardiorespiratoria e muscolo-scheletrica) e stato di salute. Una maggiore EF è associata a una ridotta mortalità complessiva o da malattie cardiovascolari, e anche a un ridotto rischio di sviluppare una vasta gamma di malattie croniche come diabete di tipo 2 e ipertensione (Physical Activity Guidelines for Americans, 2018).

## **FUNZIONE MUSCOLARE**

Una massa muscolare quantitativamente adeguata non è sufficiente per mantenere una buona capacità funzionale (Cawthon et al., 2009; McGregor et al.,

2014). È la composizione del muscolo (cioè la qualità muscolare) a essere meglio correlata a una migliore funzione contrattile (Cawthon et al., 2009; McGregor et al., 2014). Diversi studi hanno dimostrato che la qualità muscolare anziché la massa muscolare è collegata a una migliore EF (Barbat-Artigas et al., 2013a).

La forza muscolare è più efficace della massa muscolare nel predire esiti avversi o limitazioni fisiche (Barbat-Artigas et al., 2011; Schaap et al., 2013; Leong et al., 2015; Ibrahim et al., 2016, Schaap et al., 2018; Dulac et al., 2018a). La forza muscolare sarebbe un indicatore migliore di capacità funzionale, rischi di ricovero e mortalità (Newman et al., 2006; Cawthon et al., 2009). Secondo il consenso EWGSOP, la riduzione della forza muscolare è la caratteristica principale della sarcopenia (Cruz-Jentoft et al., 2019).

Nel complesso, il progressivo decremento di massa muscolare, forza muscolare e potenza suggerisce un progressivo deterioramento della "qualità" muscolare (Buckinx et al., 2019). La qualità muscolare, sia come cambiamenti micro e macroscopici nella struttura e nella composizione dei muscoli sia come alterazione della funzione muscolare per unità di massa muscolare, si riduce con l'invecchiamento (Cruz-Jentoft et al., 2019).

### ***FATTORI CHE INFLUENZANO LA FORZA MUSCOLARE***

Sono diversi i fattori che possono potenzialmente influenzare forza muscolare e Perform-F.

#### **ETÀ**

L'invecchiamento è accompagnato da una evidente perdita di massa muscolare e forza muscolare (Keller e Engelhardt, 2013). Tenendo presente i valori massimi si raggiungono nel terzo decennio di vita (Doherty, 2001; Baumgartner et al., 2004), i cambiamenti più marcati si osservano dopo il quinto decennio di vita, quando si osserva una perdita di forza muscolare dell'1,5-5% per anno (Frontera et al., 1991; Goodpaster et al., 2006). L'età spiegherebbe il 6-44% della variabilità della forza muscolare nella popolazione generale (Leblanc et al., 2015).

La perdita della forza muscolare con l'età si accompagna a una diminuzione della qualità muscolare (Barbat-Artigas et al., 2012), che è maggiore negli arti inferiori che negli arti superiori (Lynch et al., 1999).

## **GENERE**

Possono esistere delle differenze significative fra generi in relazione a forza e qualità dei muscoli. Lebland et al. (2015) ha evidenziato una forte associazione tra forza muscolare e genere. Uomini e donne hanno un rapporto forza/massa muscolare simile per gli arti inferiori, ma più alto negli uomini per gli arti superiori (Frontera et al., 1991). In letteratura è anche riportata una differenza tra generi nel declino della forza muscolare con l'invecchiamento. Gli studi longitudinali (Goodpaster et al., 2001; Charlier et al., 2016) hanno evidenziato una riduzione maggiore della forza muscolare nel tempo negli uomini rispetto alle donne.

## **FUNZIONE COGNITIVA E EDUCAZIONE**

Una scadente funzione cognitiva è un fattore predisponente a una riduzione della forza muscolare (Christensen et al., 2001). Studi longitudinali e trasversali hanno mostrato che una scarsa funzione cognitiva è correlata a una riduzione più rapida della forza di presa della mano (handgrip strength, HGS) nelle persone anziane non ricoverate (Raji et al., 2005) o in pazienti anziani ricoverati in ospedale (Maeda e Akagi, 2017). Il livello di istruzione è invece un fattore associato positivamente alla forza muscolare (Bartels et al., 2018).

## **BMI/OBESITÀ**

Sovrappeso e obesità possono aumentare il rischio di declino funzionale e disabilità motoria negli anziani (Robert et al., 2015). Il BMI potrebbe spiegare il 2-16% della variabilità della forza muscolare (Leblanc et al., 2015). Stenholm et al. (2011) hanno sottolineato che esiste un'associazione tra la condizione persistente di obesità e una maggiore riduzione di HGS negli individui d'età pari o superiore a 55 anni. Allo stesso modo, l'aumento dell'infiltrazione grassa del tessuto muscolare è associato alla riduzione della forza muscolare (Goodpaster et al., 2001), una maggiore percentuale di massa grassa può difatti accelerare l'alterazione della qualità muscolare. Per altro verso, un BMI più elevato negli adulti oltre i 70 anni è positivamente correlato con una maggiore HGS (Massy-Westropp et al., 2011; Hardy et al., 2013). Ancora, Rolland et al. (2014) ha riferito che la qualità muscolare (cioè la forza muscolare adattata alla massa muscolare) non variava significativamente tra soggetti obesi, di peso normale e magri. È stato anche osservato

che l'obesità addominale non porta necessariamente a una riduzione della capacità funzionale tra le donne anziane attive, se viene mantenuta la forza muscolare degli arti inferiori (Dulac et al., 2018a).

Alla luce di queste considerazioni, la misura in cui l'obesità peggiori la relazione tra le proprietà metaboliche e meccaniche dei muscoli scheletrici, ponendo un rischio maggiore sulla capacità funzionale e sulla futura disabilità negli anziani, non può essere detto con certezza perchè età, genere e la storia dell'obesità possono influenzare queste conclusioni. (Buckinx et al., 2019).

### **ATTIVITÀ FISICA**

Cooper et al. (2017) ha sottolineato che l'HGS e l'attività fisica sono state linearmente e positivamente associate l'una all'altra in uno studio trasversale condotto su 66.582 uomini e donne. Lo studio di Bartels et al. riporta anche che il livello di attività fisica quotidiana (LAF) durante il tempo libero era positivamente correlato alla forza muscolare degli arti inferiori (Bartels et al., 2018). Inoltre, Barbat-Artigas et al. osservato che l'impegno volontario a lungo termine nell'attività fisica (in esercizi di resistenza o aerobici) oltre i 60 anni è benefico per la qualità muscolare e dovrebbe essere incoraggiato (Barbat-Artigas et al., 2014).

Alla luce di questi risultati, l'attività fisica è una variabile di stile di vita modificabile che potrebbe essere interessante nella prevenzione e nella gestione del declino della forza muscolare.

Nel complesso, la relazione tra forza muscolare e funzione è influenzata dal livello di massa muscolare, dal grado di obesità (BMI), dall'età (Barbat-Artigas et al., 2014) e dall'Att-F (Barbat-Artigas et al., 2016).

### **VALUTAZIONE DELL'EFFICIENZA FISICA**

Sono numerosi i test potenzialmente utilizzabili per la valutazione dell'EF. Di maggiore interesse complessivo, anche per quanto riguarda gli aspetti nutrizionali e metabolici, sono quelli che possono essere facilmente utilizzati nei diversi segmenti della popolazione generale e nelle varie patologie. Va tenuto presente che esistono comunque delle specificità: ad esempio, in età evolutiva si fa di frequente ricorso al test del salto in lungo che risulta poco applicabile negli adulti e negli anziani.

Come di recente sottolineato in un documento di riferimento nel merito (Beaudart et al., 2019), la forza muscolare è valutabile attraverso la misura dell'HGS.

#### **FORZA DI PRESA DELLA MANO (HGS)**

L'HGS è considerata espressione della contrazione isometrica dei muscoli flessori dell'avambraccio e della mano. Può essere valutata in ambito sia di ricerca che clinico (Beaudart et al., 2019). La misurazione dell'HGS richiede un dinamometro portatile ed è effettuata secondo protocolli di misurazione standardizzati (Roberts et al., 2011), in riferimento a valori soglia (cutoff) ben identificati in letteratura che non sono invece disponibili per la forza muscolare degli arti inferiori (Beaudart et al., 2019)

L'HGS è stata proposta come biomarcatore dello stato di salute e come predittore di outcome futuri (Bohannon et al., 2019). Sono diverse le evidenze in letteratura che dimostrano che l'HGS è espressione di forza generale e funzione degli arti superiori (Bohannon et al., 2012; Bohannon et al., 2012; Ekstrand et al., 2015; Takahashi et al., 2017), ed è significativamente associata a densità minerale ossea (Tachiki et al., 2019; Miyakoshi et al., 2017), fratture e cadute (Denket al., 2018), malnutrizione (Zhang et al., 2017), disturbi cognitivi, depressione, problemi del sonno (Dudzińska-Griszek et al., 2017; Kobayashi-Cuya et al., 2018; Vancampfort et al., 2019), diabete, multimorbidità e qualità della vita (Nishikawa et al., 2018; Kaymaz et al., 2018). L'HGS è nel complesso utilizzata come indicatore di salute generale (Bohannon, 2008), dello stato di nutrizione (Norman et al., 2011) e anche di mortalità per tutte le cause (Leong et al., 2015). In ambito clinico, ad esempio per la diagnosi di sarcopenia e fragilità, l'HGS è la misura scelta per la valutazione della forza muscolare dell'organismo, in quanto risulta essere un surrogato anche della forza muscolare degli arti inferiori, ed è più facile da misurare (Fried et al., 2001; Lauretani et al., 2003; Beaudart et al., 2016).

Sebbene l'HGS non sia direttamente coinvolta in attività funzionali come l'andatura, essa si associa significativamente alla mobilità dell'anziano. Forrest et al. (2018) hanno notato un'HGS significativamente più bassa tra gli americani più anziani che hanno riferito limitazioni fisiche tra cui camminare, salire i gradini e "uscire di casa". Una limitazione dell'HGS potrebbe essere dovuta al fatto che è una misurazione della forza isometrica (Buckley

et al., 2018) mentre la maggior parte delle attività quotidiane richiede contrazioni muscolari dinamiche.

Di conseguenza, sulla base di queste evidenze e la praticità della dinamometria della mano, la misurazione dell'HGS è stata ampiamente adottata come indicatore singolare della forza complessiva come componente di una piccola batteria di misure per identificare gli anziani a rischio di cattivo stato di salute (Bohannon et al., 2019). L'implementazione di routine della misurazione dell'HGS può essere raccomandata per gli adulti più anziani nella comunità e nelle strutture sanitarie.

### **TEST DI PERFORMANCE FISICA**

Considerando l'applicabilità generale dei test d'EF, Beudart et al. (2019) hanno preso in considerazione (in aggiunta all'HGS) GAIT SPEED, CHAIR STAND TEST e TIMED UP AND GO (TUG). Hanno anche considerato la SHORT PHYSICAL PERFORMANCE BATTERY (SPPB), che è una combinazione di test.

#### **GAIT SPEED**

La velocità del cammino (GAIT SPEED) non solo è una caratteristica importante dell'andatura ma è anche comunemente considerata una misura oggettiva della funzionalità motoria. La GAIT SPEED presenta significative relazioni con il grado d'autonomia fisica e con differenti outcome di salute (Peters et al., 2013); ha anche dimostrato di essere un fattore importante nell'individuare gli individui con necessità di riabilitazione motoria (Goldie et al. 1996; Purser et al., 2005), è associata alla durata del ricovero ospedaliero (Rabadi et al., 2005) ed è un fattore predittivo di declino funzionale (Montero-Odasso et al., 2005) così come di cadute accidentali e fratture (de Rekeneire et al., 2003). Una riduzione della GAIT SPEED è associata a disabilità, ricovero in ospedale, perdita di autonomia motoria e mortalità (Studenski et al., 2003; Kuo et al., 2006; Hardy et al., 2007). Un aumento nella GAIT SPEED può essere invece collegato a un miglioramento della qualità della vita e dell'autonomia motoria (Schmid et al., 2007; Bowden et al., 2008).

La GAIT SPEED può essere rapidamente e facilmente valutata nella maggior parte dei contesti clinici e di ricerca (Peters et al., 2013). Resta tut-

tavia una notevole variabilità metodologica, ad esempio in relazione a protocollo d'avvio, andatura e distanza percorsa a piedi. Di frequente, le modalità d'esecuzione sono scelte in base a convenienza e preferenze personali; questo vale ad esempio per ambienti in cui lo spazio è limitato (Peters et al., 2013). Esistono due tipologie fondamentali di GAIT SPEED, per brevi distanze (2,4 m, 4 m, 6 m o 10 m) o per lunghe distanze (400 m o 6 min). I test di camminata su lunghe distanze richiedono un corridoio di almeno 20 m e un tempo minimo per l'esecuzione di 15 min. La GAIT SPEED sui 4 m è il più comunemente usata negli anziani (Beudart et al., 2019) ed è chiaramente condizionata dall'età e probabilmente dal genere (Bohannon et al. 2018).

Un effetto floor è presente nei soggetti che non sono in grado di deambulare. Un effetto ceiling si ha, ad esempio, in soggetti ben allenati, in cui un aumento della massa muscolare potrebbe non modificare la GAIT SPEED.

Fra i vari valori in letteratura, si ricorda che un cutoff  $<0,8$  m/s sui 4 m identifica soggetti con scarse prestazioni fisiche (Lauretani et al., 2003), mentre un cutoff  $<1$  m/s sui 6 m identifica individui anziani ad alto rischio per eventi negativi relativi alla salute (Cesari et al., 2009).

#### **CHAIR STAND TEST**

Il Chair Stand Test (CHAIR), sviluppato da Rikli e Jones (1999), può essere utilizzato come indicatore proxy per la forza/resistenza dei muscoli degli arti inferiori (Bohannon et al., 2010; Zanini et al., 2015), che sono specificamente coinvolti nell'atto di alzarsi in piedi dalla posizione seduta e nel sedersi nuovamente.

Il CHAIR è un test è semplice e veloce da eseguire, ha il vantaggio di richiedere un equipaggiamento minimo e non necessita di personale altamente qualificato (Zanini et al., 2015). Prevede due diverse modalità d'esecuzione: il test sulle cinque ripetizioni (CHAIR-5R) misura il tempo necessario affinché il soggetto esegua per cinque volte la sequenza seduto-in piedi-seduto; il CHAIR-30S misura per quante volte in 30 secondi il soggetto riesce a ripetere la sequenza seduto-in piedi-seduto. Per le popolazioni più anziane, la letteratura favorisce protocolli basati sul numero di ripetizioni in 30 s (Zanini et al., 2015).

Il CHAIR-30S è stato ampiamente utilizzato in molti studi non solo per valutare i livelli di EF ma anche per monitorare i risultati della riabilitazione

e di specifici protocolli di training (Ozkaya et al., 2005; Nyland et al., 2007; Okamoto et al., 2010; Sáez et al., 2010; Mato et al., 2011). Il CHAIR-5R è un predittore del rischio di cadute (Beaudart et al., 2019).

Il CHAIR-5R presenta un effetto floor per gli individui che non sono in grado di arrivare a cinque ripetizioni (di fatto, sono riconosciuti come “non misurabili”). Ai soggetti che non sono in grado di eseguire il CHAIR-30S viene invece attribuito un numero di ripetizioni pari a zero (sono “misurabili”). Per tale motivo, il CHAIR-30S potrebbe permettere di valutare meglio la variabilità dell'EF, soprattutto in pazienti con forte riduzione della funzionalità motoria (Martin et al., 1997).

Per quanto interessa i valori di riferimento, l'EWGOSOP ha proposto un cutoff <15 s per il CHAIR-5R (Cruz-Jentoft et al., 2019), mentre per il CHAIR-30S (adulti anziani statunitensi) il cutoff è >13 ripetizioni/30 s (Macfarlane et al., 2006).

#### **TIMED GET UP AND GO (TUG)**

Il TUG è un noto test di mobilità funzionale sviluppato da Podsiadlo e Richardson (Podsiadlo et al., 1991) con l'obiettivo di valutare la mobilità generale, il rischio di caduta e l'equilibrio dinamico degli anziani (Beaudart et al., 2019).

Il TUG è una singola misura continua obiettiva, rapida e semplice da applicare, e non richiede attrezzature specializzate (Savv et al., 2015). È influenzato dalla velocità, dalla forza e dall'equilibrio della camminata, oltre ad avere un adeguato coinvolgimento cognitivo.

Il TUG è collegato ai livelli di Attiv-F (Riebe et al., 2009), al declino dello stato di salute (Viccaro et al., 2011), alla disabilità nelle attività della vita quotidiana (Lin et al., 2004; Wennie et al., 2010; Viccaro et al., 2011) e alle cadute (Shumway-Cook et al., 2000; Lin et al., 2004; Beauchet et al., 2011; Viccaro et al., 2011). Inoltre, poiché questo test valuta multipli aspetti del declino fisiologico legato all'età, il TUG potrebbe essere un utile indicatore della definizione fenotipica di fragilità nella popolazione anziana generale (Savva et al., 2015).

Il TUG non è soggetto a effetto ceiling (Herman et al., 2011), mentre si ha un effetto floor per i soggetti che non sono in grado di deambulare.

Un punteggio TUG di 14 s è sensibile (87%) e specifico (87%) per identificare le persone anziane che sono a rischio di cadute (Shumway-Cook et al., 2000). Un punteggio TUG >10 s ha una sensibilità relativamente alta (0,93) e una specificità (0,62) per l'identificazione della fragilità. (Clegg et al., 2015) Il consensus EWGOSOP del 2019 ha proposto  $\geq 20$  s come limite d'attenzione (Cruz-Jentoft et al., 2019), con un'interpretazione probabilmente non corretta dei dati originali a cui si fa riferimento.

### **SHORT PHYSICAL PERFORMANCE BATTERY (SPPB)**

L'SPPB è uno strumento di valutazione obiettiva della funzione motoria degli arti inferiori, essenzialmente destinato all'anziano e sviluppato dal National Institute on Aging (Cruz-Jentoft et al., 2019).

L'SPPB utilizza una batteria di test: test d'equilibrio statici da svolgere in ortostatismo, GAIT SPEED e CHAIR-5R. Il punteggio complessivo varia da 0 (peggiore prestazione) a 12 (migliore prestazione) e descrive una variabilità dal grave deterioramento della funzionalità motoria degli arti inferiori al funzionamento ottimale (Guralnik et al., 2015).

Nell'anziano, bassi punteggi SPPB sono fortemente predittivi per varie conseguenze negative sullo stato di salute, tra cui disabilità (Guralnik et al., 2000; Hall et al., 2011), perdita di mobilità (Studenski et al., 2008), ospedalizzazione (Penninx et al., 2000), durata del ricovero ospedaliero (Short et al., 2008) e mortalità (Ostir et al., 2007; Cesari et al., 2008; Cesari et al., 2009).

Non è ancora chiaro come valutare un soggetto che non è in grado di camminare e quindi non è in grado di eseguire correttamente il test SPPB. In questo caso specifico può essere osservato un effetto floor di 0 punti. Un effetto ceiling si osserva negli anziani in migliori condizioni generali (che otterranno 12 punti). Un SPPB più impegnativo è stato proposto dall'Health ABC, considerando il tempo impiegato per percorrere 400 m e estendendo i tempi da 10 a 30 s per i tre test di bilanciamento standard (Cesari et al., 2009). Questo approccio è rilevante per valutare l'EF tra gli anziani più performanti, ma è improbabile che possa essere utile nella pratica clinica.

Un cutoff per SPPB pari a  $\leq 10$  punti ha dimostrato di essere un forte predittore della perdita di capacità di camminare a 400 metri con una sensibilità di 0,69 e una specificità di 0,84. Il cut-off di  $\leq 8$  punti è associato alla

disabilità legata alla mobilità. L'EWGOSOP ha proposto  $\leq 8$  punti come cutoff (Cruz-Jentoft et al., 2019).

## **FENOTIPI NUTRIZIONALI NELL'ANZIANO**

Le tre diagnosi formali che sono più direttamente collegate all' HRF sono quelle di malnutrizione da difetto, sarcopenia e dinamopenia.

### ***MALNUTRIZIONE DA DIFETTO***

La malnutrizione è una condizione comune nelle persone anziane. La sua prevalenza varia in modo significativo tra le strutture sanitarie e le popolazioni; comunque circa una persona su dieci in età avanzata soffre di malnutrizione da difetto (Cereda et al., 2016; Veronese et al., 2019).

Le conseguenze della malnutrizione sono molteplici, ma un numero crescente di lavori sta segnalando che la malnutrizione può associarsi a scarsa EF (Singh et al., 2014), fragilità (Boulos et al., 2016) e sarcopenia (Sánchez-Rodríguez et al., 2017).

Uno dei cambiamenti caratteristici dell'invecchiamento – legato alla riduzione delle prestazioni fisiche – è la perdita della massa muscolare scheletrica (Baumgartner et al., 1998; Janssen et al., 2002). Tuttavia, va notato che la perdita di massa muscolare legata alla malnutrizione per difetto può anche verificarsi nel contesto di malattie sistemiche croniche come insufficienza cardiaca, BPCO ecc. (de Blasio et al., 2018).

### ***SARCOOPENIA***

Fenomeni relativi all'involutione della massa muscolare sono stati ripetutamente descritti nella Storia della medicina, ma solo di recente si è andati incontro a una loro più attenta e sicura definizione. In particolare, negli anni '80 e '90 del secolo passato un certo numero di articoli, hanno proposto il termine sarcopenia (dal greco sarx=carne e penia=carenza) per definire il declino della massa muscolare scheletrica, rappresentata innanzitutto dalla massa muscolare appendicolare degli arti superiori e degli arti inferiori. Tale fenomeno si osserva in parallelo con l'invecchiamento. Un altro termine utilizzato è quello di “muscle wasting”, che in italiano non trova una traduzione condivisa, ma che corrisponde al concetto di deficit muscolare o atrofia muscolare.

Il declino della massa muscolare scheletrica non è l'unica causa della riduzione dell'EF. Ad esempio, anche la perdita della forza muscolare contribuisce fortemente alla riduzione dell'EF negli anziani (Tieland et al., 2019). Vi sono numerosi dati che suggeriscono che la coordinazione motoria, l'accoppiamento eccitazione-contrazione, l'integrità scheletrica e altri fattori relativi ai sistemi nervoso, muscolare e scheletrico sono di fondamentale importanza per le prestazioni fisiche negli anziani (Tieland et al., 2019).

Dal punto di vista operativo e applicativo, sono numerosi i tentativi volti a un'adeguata definizione di *sarcopenia*. Questo ha portato alla formulazione di una serie di criteri diagnostici che si rifanno alla semplice riduzione della massa muscolare scheletrica totale (skeletal muscle mass, SM) o della massa magra appendicolare (massa magra priva del minerale osseo; appendicular lean mass, ALM).

#### **2019 EUROPEAN WORKING GROUP ON SARCOPENIA IN OLDER PEOPLE EWGSOP2**

Le ultime linee guida dall' EWGSOP "*Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis*" hanno aggiunto la funzione muscolare alle definizioni precedenti basata solo sul rilevamento di bassa massa muscolare scheletrica (Cruz-Jentoft et al., 2019).

Infatti, *EWGSOP* 2010 definiva la sarcopenia come una sindrome caratterizzata da perdita progressiva e generalizzata della massa e della forza dei muscoli scheletrici con un rischio di esiti avversi come disabilità fisica, scarsa qualità della vita e morte (Cruz-Jentoft et al., 2010).

In particolare, la forza muscolare viene in primo piano, poiché è noto che la forza è un migliore predittore della massa nel prevedere esiti avversi. Anche la qualità muscolare è compromessa nella sarcopenia. Nella sua definizione del 2019, EWGSOP-2 utilizza la bassa forza muscolare come parametro primario della sarcopenia; la forza muscolare è attualmente la misura più affidabile della funzione muscolare. In particolare, quando viene rilevata una bassa forza muscolare si parla di stato di **SARCOPENIA PROBABILE**.

Si parla di diagnosi di **SARCOPENIA CONFERMATA** in presenza di bassa quantità o qualità dei muscoli in aggiunta alla preesistente riduzione di forza muscolare.

Quando vengono rilevati bassa forza muscolare, bassa quantità / qualità muscolare e bassa prestazione fisica, si parla di **SARCOPENIA GRAVE** (Cruz-Jentoft et al., 2019).

### ***DINAMOPENIA***

Nel 2008 è stato proposto il termine dinamopenia per indicare la perdita di forza muscolare associata all'invecchiamento (riduzione della forza massima prodotta volontariamente) che non è dovuta a malattie neurologiche o muscolari (Clark et al., 2008). In partenza si pensava che la perdita di massa muscolare potesse essere la causa della riduzione della forza muscolare comunemente osservata negli anziani, ma questo si è rivelato solo in parte vero. Ad esempio, i risultati dello studio Health ABC hanno indicato che la perdita della forza muscolare è debolmente associata alla perdita di FFM (Goodpaster et al., 1985) mentre il mantenimento o l'aumento della massa muscolare non impedisce completamente la diminuzione della forza muscolare legata all'invecchiamento (Delmonico et al., 2009).

In ambito clinico, secondo la recente revisione EWGSOP-2 (Cruz et al., 2019), la dinamopenia è divenuta il primo e indispensabile criterio per la diagnosi di sarcopenia.

Evidenze recenti hanno suggerito come possano essere coinvolti nella genesi della dinamopenia sia deficit subclinici nella struttura e nella funzione del sistema nervoso sia menomazioni nelle proprietà intrinseche nella generazione della forza da parte del muscolo scheletrico (Clark 2012).

Le conseguenze della dinamopenia emergono sia dagli studi che utilizzano specificamente tale termine sia da quelli, al momento assai più numerosi, che si concentrano sulla riduzione della forza muscolare intesa ad esempio come diminuzione dell'HGS. Interessano in gran parte la popolazione anziana o pazienti anziani con specifiche patologie.

### **VALORI DI RIFERIMENTO PER LA DINAMOPENIA**

In letteratura esistono numerosi articoli che hanno proposto valori di riferimento per identificare una riduzione anomala, cioè un deficit, della forza muscolare, soprattutto in riferimento all'HGS, relativi all'età adulta (e talora anche geriatrica).

Il Consensus dell'EWGSOP-2 proposto nel 2019 in forma rivista ha definito come valore soglia <27 kg per gli uomini e <16 kg nelle donne riportando valori soglia così come proposti da Dodds et al. (2014). Lo studio di **Dodds** fornisce dati normativi per l'HGS durante il corso della vita, producendo curve centili da 4 a 90 anni sulla base di 60.803 osservazioni da 49,964 partecipanti (26,687 donne). In particolare, i soggetti venivano definiti dinamopenici quando l'HGS era inferiore di 2,5 DS rispetto alla media del valore massimo specifico per il genere.

Il precedente documento EWGSOP europeo aveva adottato i criteri di deficit di HGS proposti da Fried et al. (2001) e da Lauretani et al. (2003).

Lo studio di **Fried et al.** (2001) si era proposto di definire due fenotipi: 1. fenotipo con fragilità intermedia; 2. Fenotipo con fragilità, per l'identificazione di soggetti potenzialmente a rischio di cadute. Ha valutato 5317 uomini e donne di età  $\geq 65$  anni. Tra i criteri di identificazione della fragilità veniva utilizzata l'HGS, definendo debole un soggetto con HGS (aggiustata per genere e BMI) <del 20% rispetto al basale.

**Lauretani et al.** (2003) hanno valutato i cambiamenti dei muscoli scheletrici e del loro effetto sulla mobilità associati all'età in una diagnosi operativa sulla sarcopenia. Nello studio sono stati valutati diversi indicatori di sarcopenia: forza isometrica dei muscoli estensori della gamba, potenza muscolare degli arti inferiori, area trasversale del muscolo del polpaccio ed hand-grip. Alla luce dei risultati ottenuti, l'HGS viene suggerita come test preferenziale per lo screening della sarcopenia e vengono identificati i seguenti cutoff, per l'identificazione di soggetti con mobilità limitata: 30 kg negli uomini e 20 kg nelle donne. Questi cutoff erano definiti sulla base dei partecipanti che camminano più lentamente di 0,8 m/s se non sono in grado di camminare per 1 km senza difficoltà.

Due studi, quali: lo studio di Studenski et al. (2014) e lo studio di Alley et al. (2014) appartenenti ad una serie di rapporti pubblicati dalla "Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project" hanno messo in relazione l'HGS con bassa massa muscolare e disabilità utilizzando approcci basati sull'evidenza.

**Studenski et al.** hanno valutato 26,625 soggetti (57% donne, età media negli uomini 75,2 [ $\pm 6,1$  SD] e nelle donne 78,6 [ $\pm 5,9$ ] anni), evidenziando

dei cutoff di dinamopenia per un'HGS < 26 kg per gli uomini e < 16 kg per le donne.

Lo studio di **Alley et al.** (2014) basato su ricerche precedenti in merito all'associazione tra forza e velocità di camminata utilizzando un approccio basato sui dati tra più popolazioni. La ricerca si basava sull'identificazione di un livello di HGS al di sotto della quale le persone anziane hanno maggiori probabilità di avere deficit della mobilità (velocità dell'andatura <0,8 m/s). Sono stati valutati i dati di 9.897 uomini e 10.950 donne di età  $\geq 65$  anni, riportando i seguenti risultati: negli uomini la sola HGS ha rappresentato il predittore migliore per la bassa velocità del cammino. Un' HGS di 26-32 kg è stata definita "intermedia" ed inferiore a 26 kg "debole"; nelle donne il rapporto tra HGS e BMI ha fornito misure migliori rispetto alla sola HGS, definendo "intermedia" un'HGS di 16-20 kg e "debole" inferiore a 16 kg.

Infine, il lavoro di **Tessier et al.** (2019) ha proposto come valori limite <33,1 kg negli uomini e <20,4 kg nelle donne. Questi ultimi cut-off stati determinati usando un T – score di  $\leq 2,5$  DS (diviso per genere) basato sull'HGS media di partecipanti di 32 anni (da quattro coorti britanniche riunite dal1990 al 2012, n = 20108, età 16–90 anni) Vedi allegato.

## **EFFICIENZA FISICA NELLE PATOLOGIE**

Proprio come la misurazione della composizione corporea offre un aspetto qualitativo dello stato nutrizionale, la funzione muscolare rappresenta un indicatore dinamico della massa muscolare, in condizione fisiologiche e/o patologiche.

La misurazione della funzione muscolare come indicatore dello stato funzionale e nutrizionale ha quindi suscitato notevole attenzione negli ultimi anni (Norman 2011), oltre che nell'anziano, anche nel paziente patologico. Di fatti, vari studi hanno dimostrato una stretta correlazione tra forza muscolare ed esito nella malattia acuta e cronica (Webb et al.,1989; Humphreys et al.,2002)

La riduzione della forza muscolare è associata alla perdita di funzionalità fisica e ad un impatto negativo sul recupero della salute dopo la malattia o l'intervento chirurgico, il che spiega in parte l'alto potere predittivo dei test di funzionalità muscolare (Norman et al., 2011).

Nelle malattie acute o croniche, tuttavia, vari ulteriori fattori come la gravità della malattia, le comorbidità, il trattamento farmacologico e l'immobilizzazione contribuiscono in una certa misura alla debolezza muscolare e quindi al ridotto stato di salute e benessere dei pazienti. Riposo a letto e inattività muscolare, infiammazione, infezione, l'uso di cortisone, stress ossidativo hanno tutti effetti negativi sulla funzione muscolare (Norman et al., 2011).

In termini di forza muscolare, in particolare HGS, studi dimostrano come la dinamopenia è un potente fattore predittivo di scarsi risultati per i pazienti come degenze ospedaliere più lunghe, maggiori limitazioni funzionali, scarsa qualità della vita e morte (Leong et al.,2015; Ibrahim et al.,2016)

Norman et al. (2010), in uno studio condotto su pazienti oncologici, ha mostrato come la malnutrizione sia un fattore di rischio indipendente dalla malattia per ridurre la forza muscolare e lo stato funzionale nei pazienti con cancro; il trattamento della malnutrizione potrebbe quindi anche ripristinare la forza muscolare.

Garcia Hermosa et al. (2018) in una recente metanalisi ha studiato le associazioni tra forza muscolare e rischio di mortalità per cancro e ha dimostrato che un livello più elevato di forza muscolare era a malapena significativo associato a un minor rischio di mortalità per cancro. Chiaramente questi risultati dovrebbero essere interpretati con cautela perché alcune potenziali preoccupazioni legate all'eterogeneità limitano la loro generalizzabilità.

Per contro, due studi precedenti hanno riportato un'associazione tra debolezza muscolare e mortalità correlata al cancro (Gale et al.,2007; Ruiz et al.,2008); tuttavia, altri non hanno trovato alcuna associazione.

Secondo Beudart et al., (2019) In termini di prestazione fisiche, per quanto riguarda la GAIT SPEED , il tempo misurato ha dimostrato essere altamente predittivo per la dipendenza ad assistenza futura (Guralnik et al., 2000), per altri eventi avversi sulla salute, come la limitazione della mobilità grave o la mortalità (Abellan van Kan et al.,2009 Cesari et al.,2009) Ma è stato anche dimostrato che prestazioni scarse in altri test di funzione degli arti inferiori (test dell'equilibrio di posizione e test della sedia) avevano un valore prognostico comparabile

Invece, per quanto riguarda l'SPPB, i punteggi ottenuti su una scala riassuntiva di 12 punti forniscono un gradiente di declino funzionale che si è

dimostrato valido e affidabile nel predire il rischio futuro di riduzione della mobilità, dipendenza, istituzionalizzazione, ricovero ospedaliero e mortalità(Ostir et al., 2002; Volpato et al.,2011; Pavasini et al., 2016).

Nello specifico la valutazione dell'EF in pazienti con malattie croniche respiratorie verrà discussa nei capitoli successivi.

# **BRONCOPNUMOPATIA CRONICA-OSTRUTTIVA (BPCO)**

## **STUDIO 1**

**VALUTAZIONE CLINICA DELL'HGS E DELLA DINAMOPENIA IN  
PAZIENTI CON BPCO**

## **STUDIO 2**

**VALUTAZIONE APPLICATIVA DELLA MISURA DELL'EFFICIENZA  
FISICA NEI PAZIENTI BPCO**

## **STUDIO 1-RIASSUNTO**

### **INTRODUZIONE**

La disfunzione dei muscoli scheletrici, intesa come diminuzione di funzione, forza e resistenza muscolare, è tra le manifestazioni extrapolmonari più comuni nei pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). La misura dell'HGS è indice della forza di contrazione esercitata dai muscoli dell'avambraccio e della mano, ed è considerata come un indicatore proxy della funzione muscolare, già come tale utile per la gestione clinica del paziente BPCO. Essa risulta inoltre fondamentale per la diagnosi di sarcopenia e dinamopenia.

### **OBIETTIVI**

Valutare nei pazienti BPCO le relazioni dell'HGS con le variabili respiratorie e la severità della malattia, e identificare la prevalenza di dinamopenia secondo differenti criteri proposti dalla letteratura.

### **MATERIALI E METODI**

Sono stati inclusi nello studio 393 pazienti (269 M/124 F; età  $69,5 \pm 7,8$  anni, peso  $64,7 \pm 13,9$  kg, indice di massa corporea-BMI  $25,0 \pm 4,7$  kg/m<sup>2</sup>) affetti da BPCO in cui sono stati valutati età, statura, peso, BMI e funzione respiratoria (COSMED - QBOX Cabina per pletismografia corporea) più l'HGS come espressione della forza muscolare (dinamometro Dynex). La severità della malattia è stata valutata in base al grado d'ostruzione (stadi GOLD 1-4) e con l'indice BODE (0-10 punti, ottenuto sulla base di BMI, ostruzione alle vie aeree, dispnea e capacità di esercizio).

### **RISULTATI**

Nei pazienti BPCO studiati, i parametri respiratori presentavano i seguenti valori medi: VEMS  $0,92 \pm 0,42$  L, VEMS%  $42 \pm 18\%$ , CVF  $1,68 \pm 0,65$  L, CI  $1,42 \pm 0,50$  L, CPT  $6,88 \pm 1,70$  L, CI/CPT  $0,21 \pm 0,08$ . L'HGS era pari a 27,3 kg nel genere maschile e a 17,8 nel genere femminile.

Dopo aggiustamento per genere, età, peso e statura, l'HGS si riduceva ( $p < 0,001$ ) negli stadi più avanzati della patologia GOLD 4 (media $\pm$ SE:  $21,0 \pm 0,6$  kg) rispetto agli stadi GOLD 1-2 o GOLD 3 (media $\pm$ SE:  $24,1 \pm 0,5$  kg e  $23,7 \pm 0,5$ kg rispettivamente). In modo simile, anche per l'indice BODE si osservava una diminuzione significativa per i punteggi più alti (da 8 a 10;

media $\pm$ SE: 22,1 $\pm$ 0,4 kg) rispetto ai gruppi BODE 5-7 e BODE 0-4 (media $\pm$ SE:24,5 $\pm$ 0,8 kg e 24,4 $\pm$ 0,5 kg rispettivamente).

Per quanto concerne le relazioni con le variabili respiratorie, dopo aggiustamento per genere ed età, l'HGS risultava moderatamente correlata ( $r>0,300$ ,  $p<0,001$ ) con VEMS, CVF, CI and CI/CPT, e più debolmente con VEMS% E CPT. La regressione lineare multipla indicava la CI come miglior predittore della forza dell'HGS insieme a genere ed età ( $R^2=0,568$ ,  $p<0,001$ ).

La dinamopenia è stata individuata come riduzione dell'HGS secondo sei diversi criteri proposti dalla letteratura: i criteri dell'European Working Group on Sarcopenia in Older People- EWGSOP-2, (Cruz-Jentoft et al., 2019), Tessier et al.2019, Fried et al.,2001, Lauretani et al., 2003 dall'European Working Group on Sarcopenia in Older People -EWGSOP 2010- Alley et al., 2014 e Alley-2 da FNIH (Studenski et al.,2014).

La prevalenza di dinamopenia era superiore al 40% secondo almeno cinque dei set di criteri utilizzati (oltre il 60% per almeno tre set di criteri). La prevalenza restava comunque alta ma variava notevolmente quando erano applicati gli altri criteri diagnostici presi in considerazione, da un minimo del 33,3% (Alley 1) a un massimo del 76,7% secondo Tessier.

#### CONCLUSIONE

Nei pazienti con BPCO la forza muscolare presenta delle evidenti relazioni con i parametri respiratori (soprattutto con la CI) e si riduce in funzione della severità della malattia. La prevalenza di dinamopenia è comunque elevata, ma varia a seconda dei criteri diagnostici utilizzati.

## ***SUMMARY***

HGS is measured in COPD patients to evaluate skeletal muscle disfunctions and to get the diagnosis of sarcopenia or dynapenia.

### **AIMS**

As main aim, we evaluated in COPD patients the relationships between HGS and indexes of disease severity or prognosis. In addition, we compared different diagnostic criteria used to identify dynapenia and we explored the relationships of HGS with respiratory and anthropometric variables.

### **MATERIALS AD METHODS**

Three hundred and ninety-three patients (269 males and 124 females) with stable COPD underwent respiratory, anthropometric, HGS and respiratory muscle strength measurements. Spirometric GOLD stages were used for assessing disease severity and the BODE index as prognostic index. Dynapenia was defined according to six different criteria sets selected from the literature.

### **RESULTS**

After adjusting for gender, age, stature and weight, GOLD 4 stage patients showed a lower HGS ( $p < 0.001$ ) than other patients. Similarly, a lower HGS ( $p < 0.001$ ) was observed in patients with BODE 8-10 compared to those with BODE 0-4 or BODE 5-7.

The prevalence of dynapenia varied depending on the criteria set used; 44% of patients were screened as dynapenic by at least 5 criteria sets, whereas only 15.3% were selected as non-dynapenic by all the criteria sets. Gender, age, stature and weight (but not BMI) were all significant predictors of HGS. Inspiratory capacity was the only respiratory variable identified as further predictor.

### **CONCLUSIONS**

In COPD patients, HGS is lower in spirometric GOLD 4 stage or for a BODE index between 8 and 10, compared to the other patients. The prevalence of dynapenia is high and varies according to the different diagnostic criteria used.

## **STUDIO 2-RIASSUNTO**

**INTRODUZIONE:** La valutazione dell'efficienza fisica (EF) ha assunto un'importanza sempre maggiore nell'analisi dello stato nutrizionale dei pazienti con broncopneumopatia cronico-ostruttiva (BPCO).

**OBIETTIVI:** Valutare nei pazienti BPCO la prevalenza di dinamopenia e di alterazioni dei test di EF.

**MATERIALI E METODI:** Hanno preso parte al protocollo sperimentale 115 pazienti affetti da BPCO (86 M e 29 F), reclutati presso l'unità operativa di pneumologia e riabilitazione respiratoria del Clinic Center S.p.A, Napoli. I test EF effettuati sono stati: HGS, GAIT SPEED, chair stand test=CHAIR30-S /CHAIR-5R, timed up and go=TUG e short physical performance battery=SPPB (basato su GAIT, CHAIR e test d'equilibrio). La dinamopenia è stata definita come significativa riduzione dell'HGS in accordo con i criteri European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) e altri proposti dalla letteratura, mentre le alterazioni degli altri test EF sono state valutate secondo indicazioni EWGSOP.

**RISULTATI:** I 115 pazienti con BPCO avevano un'età pari a  $69,2 \pm 7,4$  anni e un peso di  $63,1 \pm 12,6$  kg, con un indice di massa corporea di  $23,8 \pm 4,5$  kg/m<sup>2</sup>. L'HGS era nettamente maggiore nel genere maschile mentre gli altri test EF non differivano significativamente tra generi. HGS, GAIT SPEED, CHAIR STAND TEST e TUG erano in vario modo associati con un peggioramento della funzione respiratoria, in particolare con una riduzione del volume di riserva inspiratorio. La dinamopenia, intesa come riduzione dell'HGS, era presente in un numero elevato di pazienti, con percentuali variabili a seconda dei criteri utilizzati (50,4% EWGSOP). Alterazioni significative degli altri test si riscontravano nelle seguenti percentuali: GAIT SPEED 40,5%, CHAIR-5R 48,0%, TUG 34% e SPPB 50,4%. Soltanto il 25,5% dei pazienti non mostrava alcun test alterato, il 21,1% un valore alterato, il 28,3% due/tre, il 25,2% quattro/cinque. Dinamopenia e alterazioni degli altri test EF erano più frequenti quando l'età era >75 anni.

**CONCLUSIONE:** Nei pazienti BPCO presi in esame si osservava un'elevata prevalenza di dinamopenia e di alterazioni dei principali test d'efficienza fisica, che aumentava ulteriormente nei pazienti più anziani.

## ***SUMMARY***

**INTRODUCTION:** The evaluation of physical fitness (PF) has been gaining importance over the last years in assessing the nutritional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease (BPCO).

**OBJECTIVES:** To evaluate the prevalence of dynapenia and alterations of health-related PF tests in BPCO patients.

**MATERIALS AND METHODS:** One hundred and fifteen patients with BPCO were recruited in the Respiratory Medicine and Pulmonary Rehabilitation Section, Clinic Center, Naples. The five PF tests performed were: handgrip strength= HGS, gait speed=GAIT SPEED, chair stand test=CHAIR-5R/CHAIR 30-S, timed up and go=TUG and short physical performance battery=SPPB (based on GAIT SPEED, CHAIR and balance tests). Dynapenia was defined as reduced HGS according to the criteria of the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) and others proposed by the literature, while the alterations of the other EF tests were identified using the EWGSOP criteria.

**RESULTS:** In the 115 BPCO patients (86 males and 29 females: age  $69,2 \pm 7,4$  yrs, weight  $63,1 \pm 12,6$  kg and BMI  $23.8 \pm 4.5$  kg/m<sup>2</sup>) HGS was markedly greater in males, while the other PF tests did not differ significantly between genders. HGS, GAIT SPEED, CHAIR and TUG were associated with a worsening of respiratory function, in particular with a reduced inspiratory reserve volume. Dynapenia was observed in a high proportion of BPCO patients, with percentages varying due to the criteria set used (50.4% EWGSOP). Significant alterations of the other PF tests were found as follows: GAIT SPEED 40.5%, CHAIR-5R 48.0%, TUG 34% and SPPB 50.4%. Only 25.5% of the patients showed no alterations, 21.1% one abnormal, 28.3% two/three abnormal, and 25.2% four/five abnormal PF tests. Dynapenia and alterations of the other tests were more prevalent in BPCO patients aged >75 years.

**CONCLUSION:** In BPCO patients there is a high prevalence of dynapenia and abnormal health-related fitness tests, which is even higher in elderly patients.

## INTRODUZIONE

La broncopneumopatia cronica-ostruttiva (BPCO) è una patologia cronica, in genere evolutiva, caratterizzata da una persistente ostruzione bronchiale e da un'augmentata risposta infiammatoria cronica delle vie aeree del polmone (Global initiative for chronic obstructive lung disease-GOLD, 2019). Al momento si stima che la BPCO colpisca il 10-11% degli individui d'età superiore ai 30 anni (Adeloye et al., 2015). Riconosce come causa principale il fumo di sigaretta, seguito dall'inquinamento ambientale, professionale e degli ambienti interni (ad esempio dovuto alla combustione di legna o altri biocombustibili) (GOLD, 2019).

Nel prossimo futuro si prevede che l'incidenza della BPCO aumenti non solo a causa di una continua esposizione ai fattori di rischio, ma anche alla riduzione della mortalità per altre cause e al progressivo invecchiamento della popolazione (GOLD, 2019). La BPCO è una delle più importanti cause di mortalità e si stima che diventerà presto la terza causa di morte a livello mondiale (GOLD, 2019). Tra i principali motivi del decesso ci sono le comorbidità cardiovascolari, il carcinoma polmonare e, nelle fasi più avanzate della malattia, l'insufficienza respiratoria.

La BPCO è attualmente riconosciuta come una malattia eterogenea e multiorgano (GOLD, 2019) che, oltre ai disordini respiratori, si associa ad alterazioni varie a livello sistemico, tra cui perdita di peso, alterazioni del muscolo, una maggiore probabilità di sviluppare lesioni aterosclerotiche, ipertensione, dislipidemia, osteoporosi, e anche diabete, anemia cronica e depressione (Vanfleteren et al., 2013).

La diagnosi di BPCO è comunemente effettuata tramite la spirometria: un rapporto  $<0,70$  fra Volume Espiratorio Massimo nel Primo Secondo (VEMS) e Capacità Vitale Forzata (CVF), conferma la presenza di ostruzione bronchiale e quindi di BPCO (GOLD, 2019). Esistono inoltre alcuni sistemi di classificazione dei pazienti BPCO sulla base della severità della malattia: si ricordano in primo luogo l'indice GOLD (Global initiative for chronic obstructive lung disease) e l'indice BODE (Body mass index, Airflow Obstruction, Dyspnea and Exercise capacity).

## ***DISFUNZIONE MUSCOLARE NELLA BPCO***

Le alterazioni muscolo-scheletriche, definite come diminuzione della funzione muscolare con riduzione della forza e /o resistenza (Shah et al., 2013; Gea et al., 2015; Gea et al., 2015), sono una comune manifestazione extra-polmonare (Man et al.,2016) nella BPCO. In tali pazienti le anomalie muscolari sono una delle principali cause di disabilità fisica (Eisner et al., 2011; Collins et al. 2013) e bassa attività fisica e, incidono negativamente sulle attività quotidiane, sullo stato di salute e benessere e sulla qualità della vita dell'individuo (Collins et al. 2013, Byun et al., 2017).

La funzione dei muscoli scheletrici può essere influenzata nei pazienti con BPCO da fattori come alterazioni della capacità ossidativa, disfunzione mitocondriale, ridotta capillarizzazione, riduzione delle dimensioni delle fibre muscolari e spostamento della distribuzione del tipo di fibra con una riduzione delle fibre di tipo 1 (Gea et al., 2015; Nyberg et al., 2015). e anche, in misura maggiore, a cambiamenti nella composizione corporea; come dimostrato dal fatto che, indipendentemente dal peso corporeo, i pazienti con BPCO con deplezione di massa magra (FFM) hanno mostrato una compromissione significativa della forza muscolare periferica (Mostert et al., 2000; de Blasio et al., 2017). In realtà, una bassa FFM o un significativo declino della massa muscolare (cioè massa muscolare scheletrica = SM o massa magra appendicolare = ALM) sono altamente prevalenti nei pazienti con BPCO (Bernard et al., 1998; Vestbo et al., 2006; Vermeeren et al., 2006; van de Bool et al., 2015; de Blasio et al., 2018;) ed è associata anche a bassa capacità di esercizio fisico (Luo et al., 2015; Matkovic et al., 2015; Travassos et al., 2015) e mortalità (Schols et al., 2005; Vestbo et al., 2006; Man et al.,2016). Per quanto riguarda la forza muscolare nella BPCO, la forza degli arti inferiori, valutata in base all'estensione isometrica del ginocchio, è ridotta nel 20-30% dei pazienti (Seymour et al.,2010; Nyberg et al., 2015), diventando un forte predittore di capacità all'esercizio, attività fisica e mortalità (Swallow et al., 2007; Osthoff et al.,2013; Nyberg et al., 2015). In ambito clinico, la forza muscolare viene valutata più frequentemente misurando l'HGS, che è un semplice indicatore della forza isometrica dell'avambraccio e dei muscoli della mano (Marino et al., 2010). Alcuni studi, ma non altri (Lee et al.,2017)

hanno dimostrato che i pazienti con BPCO avevano un'HGS inferiore in termini assoluti rispetto ai controlli (Eisner et al., 2008; Cortopassi F et al., 2011; Cortopassi et al., 2015; Strandkvist et al., 2016; Jeong et al., 2017; Kovarik et al., 2017; Strandkvist et al., 2018); infatti, l'evidenza suggerisce che non vi era alcuna differenza dopo l'aggiustamento per i fattori confondenti (Strandkvist et al., 2016; Jeong et al., 2017; Kovarik et al., 2017).

Da un punto di vista clinico, nei pazienti con BPCO, l'HGS può essere usata per la diagnosi di sarcopenia (de Blasio F et al., 2017; Cruz-Jentoft et al., 2019) ed è inversamente associato a dispnea (Jeong et al., 2017), bassa capacità all' esercizio (Cortopassi et al., 2015), affaticamento (Strandkvist et al., 2018), scarsa qualità della vita (Jeong et al., 2017), esiti di terapia intensiva (Mohamed-Hussein et al., 2018) e aumento della mortalità (Puhan et al., 2013; Burtin et al., 2016;).

Più specificamente, la prevalenza della dinamopenia nei pazienti con BPCO è stata recentemente segnalata da Strandkvist et al., 2016 (uomini 21,1% e donne 40,0%), e da Martinez et al., 2017 (64% in tutto il gruppo).

Fino ad oggi, un argomento prezioso, ma scarsamente studiato è stato l'associazione nella BPCO tra HGS e indici, comunemente usati, di gravità e/o prognosi della malattia (cioè, rispettivamente stadi spirometrici GOLD e indice BODE). Risultati preliminari (Puhan et al., 2013) hanno mostrato che l'HGS non differiva tra gli stadi spirometrici GOLD (dati grezzi, con una grande percentuale di pazienti GOLD 2). Più recentemente, l'HGS è risultata ridotta in un piccolo gruppo di pazienti con GOLD 3-4 rispetto ai controlli (Strandkvist et al., 2016). È stata anche osservata un'associazione inversa di HGS con stadi GOLD spirometrici o indice BODE (Byun et al. 2017; Kovarik et al., 2017) in campioni relativamente piccoli di pazienti. Nel complesso, questi risultati potrebbero essere stati influenzati da differenze nella selezione dei pazienti, dimensione del campione, gravità della malattia, aggiustamento per i confondenti, ecc.

### ***EFFICIENZA FISICA NELLA BPCO***

Un grave impatto della malattia cronica ostruttiva delle vie aeree è la progressiva perdita delle prestazioni fisiche, che può portare a disabilità con perdita della capacità di svolgere le attività di routine della vita quotidiana (Eisner et al., 2008; Maltais et al., 2014;).

L'attività fisica ridotta si verifica anche in ostruzione del flusso aereo di gravità lieve, come dimostrato dal monitoraggio continuo dell'attività in cui i pazienti trascorrono meno tempo a camminare e in piedi rispetto ai controlli sani (Gouzi et al., 2011). Oltre all'impatto sullo stato funzionale, l'inattività fisica è associata a una ridotta qualità della vita correlata alla salute (HR-QoL) e contribuisce alla perdita di massa muscolare, aumento dell'infiammazione sistemica, osteoporosi e malattie cardiovascolari, tutte le comorbilità della BPCO (Barnes and Celli, 2009). Di conseguenza, diventa parte di un circolo vizioso di inattività fisica e cambiamenti nella composizione corporea che influiscono sulle prestazioni fisiche (Barnes and Celli, 2009). La valutazione delle prestazioni fisiche nei pazienti con BPCO nella pratica clinica di routine è impegnativa ed è spesso di scarsa applicazione. Albarrati et al., 2016). Sono diverse le evidenze scientifiche riguardanti la GAIT SPEED, CHAIR E 6MWD, mentre le proprietà del TUG devono essere ulteriormente studiate (Bisca et al., 2015).

### ***GAIT SPEED***

I dati disponibili in letteratura mettono in evidenza che nei pazienti BPCO la GAIT SPEED si riduce in maniera anche marcata. In generale si fa riferimento al test del cammino sui 4 m.

Secondo DePew et al. (2013), in 70 pazienti con BPCO il valore medio del GAIT SPEED era di  $0,85 \pm 0,21$  m/s. La GAIT SPEED era associata in modo significativo con la 6MWD ed era proposto come alternativa al 6MWT in soggetti con malattia polmonare cronica.

Secondo Kon et al., (2015), che hanno condotto uno studio il cui obiettivo era quello di valutare la capacità del GAIT di prevedere il rischio di riammissione futura in 213 pazienti ospedalizzati per esacerbazione acuta della BPCO la velocità con cui i pazienti AEBPCO percorrevano i 4m era in media di  $0,61 \pm 0,26$  m/s. Hanno concluso che la GAIT SPEED è un marker surrogato della fragilità fisica, e predice indipendentemente il rischio di riammissione nei pazienti più anziani ricoverati per esacerbazione acuta della BPCO.

Matkovic et al., (2017) hanno condotto uno studio per valutare lo stato nutrizionale (antropometria, MNA, DEXA) e la performance fisica in 111 pazienti con BPCO. La velocità con la quale questi pazienti percorrevano i

4m era in media di circa  $0,9\pm 0,2$  m/s. Nessuna delle variabili nutrizionali considerate ha mostrato un'associazione indipendente con basse prestazioni fisiche nei modelli multivariati. In conclusione, seppur i pazienti con basse prestazioni fisiche hanno uno stato nutrizionale insufficiente, ma non è stata trovata una relazione indipendente tra parametri nutrizionali e prestazioni fisiche.

Iwakura et al. (2019) hanno evidenziato una riduzione della velocità del GAIT SPEED nei pazienti BPCO rispetto ai controlli sani, che era rispettivamente  $0,94\pm 0,20$  e  $1,42\pm 0,30$  m/s, confermando in tal modo ciò che era stato dimostrato in precedenza da Iwakura et al. (2016), secondo cui la velocità dei pazienti con BPCO era di  $1,09\pm 0,22$  m/s mentre quella dei controlli era di  $1,53\pm 0,32$  m/s. Peraltro, nei pazienti BPCO non si notava alcuna differenza significativa nella velocità abituale del cammino tra gli stadi GOLD 1-2 vs GOLD 3-4 (Iwakura et al., 2019).

Yoshida et al., (2019) hanno condotto uno studio epidemiologico che mirava a indagare se la GAIT SPEED fosse un predittore dell'attività fisica quotidiana, incluso il livello di attività fisica (LAF), in pazienti con malattie respiratorie croniche. In questo studio sono stati arruolati 57 pazienti con malattie respiratorie croniche, tra cui la malattia polmonare interstiziale e la BPCO, la velocità media impiegata da questi pazienti per percorrere i 4 m era di  $1,06\pm 0,19$  m/s. È emerso che la GAIT SPEED, VEMS% pred. e BMI erano predittori indipendenti del livello d'attività fisica PAL e, una GAIT SPEED  $< 1,07$  m / s era il cutoff ottimale per prevedere un PAL inattivo. I pazienti con una GAIT SPEED più lenta avevano significativamente ridotto l'attività quotidiana rispetto a quelli con un 4MGS conservato, nonostante misure della scala della dispnea (mMRC) e parametri respiratori simili.

Mckeough et al., (2019) hanno condotto uno studio mirato a confrontare il livello di sedentarietà dei pazienti con BPCO e bronchiectasia e, a identificare le associazioni tra tempo di sedentarietà con misure di prestazione funzionale e qualità della vita nelle malattie respiratorie. Sono stati reclutati 103 pazienti con BPCO e 33 pazienti con bronchiectasia, la velocità impiegata da questi pazienti per percorrere i 4m era rispettivamente di  $1,02\pm 0,2$  e  $1,03\pm 0,2$  m/s. I risultati hanno mostrato che non vi era alcuna differenza nell'alto tempo

sedentario tra le persone con BPCO e bronchiectasie. Il comportamento sedentario non è stato associato con le prestazioni funzionali o la qualità della vita nelle persone con malattie respiratorie croniche.

In uno studio osservazionale di (Mora et al., 2017) è stata rilevata un'associazione positiva tra GAIT SPEED ed età in pazienti con BPCO. In questo studio sono stati rilevati i secondi che i pazienti con BPCO impiegavano per percorrere i 4m ( $4,7 \pm 2,7$  s).

#### **GAIT SPEED E FUNZIONE RESPIRATORIA**

Secondo uno studio osservazionale (Morlino et al., 2017), condotto su 40 pazienti con BPCO in diversi stadi GOLD e 28 controlli, non esisteva alcuna correlazione tra GAIT SPEED e funzione respiratoria espressa attraverso il VEMS. Un altro studio (Iwakura et al., 2019), che ha incluso 34 pazienti BPCO ambulatoriali di genere maschile e 16 uomini sani residenti in una comunità e d'età  $\geq 65$  anni, ha evidenziato una significativa correlazione tra GAIT SPEED e mMRC (modified Medical Research Council) ma, non ha rilevato associazione alcuna con il VEMS.

#### **GAIT SPEED E ALTRI TEST D'EFFICIENZA FISICA**

In letteratura sono presenti un certo numero di articoli relativi alla relazione fra GAIT SPEED con altri test EF. In particolare, studi osservazionali (Karpman et Benzo, 2014; Matkovic et al., 2017) hanno mostrato una forte correlazione tra la GAIT SPEED e la 6MWD.

Ulteriori studi (DePew et al., 2013; Bisca et al., 2015) hanno evidenziato non solo una significativa associazione tra GAIT SPEED e 6MWD, ma hanno mostrato una modesta associazione tra la GAIT SPEED e l'mMRC. Infine è stata anche rilevata una correlazione tra la GAIT SPEED e il CHAIR-30S (Morita et al., 2018) e correlazione inversa tra la GAIT SPEED e il test dell'equilibrio (Morlino et al., 2017).

Per quanto riguarda l'utilizzo del GAIT SPEED nei pazienti con BPCO recenti studi epidemiologici (Iwakura et al., 2019) mostrano che la GAIT SPEED è un test utile nella predizione del 6MWD in pazienti con BPCO.

Inoltre, secondo uno studio epidemiologico (Mora et al., 2017) i tre componenti dell'SPPB non danno informazioni simili riguardanti l'EF nei pazienti con BPCO; in particolare, la GAIT SPEED era negativamente associata a QMS (forza muscolare dei quadricipiti) e 6MWD. Anche recenti studi

(Iwakura et al., 2019) hanno stabilito che la GAIT SPEED è in grado di predire scarsi 6MWD e QMVC (contrazione volontaria massima dei quadricipiti).

#### **GAIT SPEED E LIVELLI D'ATTIVITÀ FISICA**

In letteratura ci sono evidenze non concordi circa le relazioni tra GAIT SPEED e livello d'attività fisica (LAF).

Nei pazienti BPCO una (debole) correlazione tra GAIT SPEED e LAF è stata osservata da Karpman et Benzo (2014), ed è stata successivamente confermata, in termini più evidenti, da Matkovic et al. (2017).

Iwakura et al. (2016) hanno al contrario mostrato una correlazione negativa tra GAIT SPEED e LAF, mentre Iwakura et al., 2019 non hanno evidenziato alcuna associazione tra GAIT SPEED e LAF. In un altro recente studio (McKeough et al., 2019) non si è rilevata alcuna associazione fra tempo speso in attività sedentarie e GAIT SPEED.

Yoshida et al. (2019) hanno studiato la relazione tra la GAIT SPEED e le attività di vita quotidiana nei pazienti con malattie respiratorie croniche. Una minore velocità nella GAIT SPEED era significativamente associata a una riduzione delle attività di vita quotidiana, sottolineando come la GAIT SPEED potesse essere considerata un semplice test di screening utile ad indicare un peggioramento del PAL nei pazienti con malattie respiratorie croniche. GAIT SPEED, FEV1% e l'BMI sono variabili indipendenti della riduzione del LAF.

#### **GAIT SPEED E STATO NUTRIZIONALE**

Secondo uno studio osservazionale trasversale (Matkovic et al., 2017) in pazienti ambulatoriali con BPCO non c'era alcuna relazione tra la composizione corporea (FM, FFM e BCM) e test di EF, tra cui la GAIT SPEED (0,9 m/s velocità media dei pz) e 6MWD.

#### **GAIT SPEED E QUALITÀ DELLA VITA (OSPDALIZZAZIONE, ANSIA, DEPRESSIONE, SEDENTARIETÀ)**

I dati della letteratura suggeriscono che i pazienti con BPCO associata a depressione abbiano una ridotta capacità di esercizio e attività fisica (Martinez Rivera et al., 2016), mentre, d'altro canto, un aumento dell'ansia è stato associato a livelli più elevati di attività fisica (Nguyen et al., 2013). Infatti, sulla

base del punteggio HADS, un'alta percentuale dei pazienti con BPCO ha manifestato ansia e depressione clinicamente rilevanti (38% e 43%, rispettivamente). Tuttavia, i pazienti con BPCO esaminati nello studio (Matkovic et al., 2017) con attività fisica bassa e normale, non differivano nel livello di ansia o depressione, sottolineando la non correlazione tra GAIT SPEED e depressione e/o ansia.

Tuttavia, da altri studi epidemiologici è stata riscontrata un'associazione positiva tra GAIT SPEED e fattori psicologici (Mora et al., 2017) e GAIT SPEED e la qualità della vita, l'umore e le funzioni cognitive (Karpman et Benzo, 2014). Quest'ultimo studio di Karpman et Benzo (2014), in pazienti con una velocità del GAIT SPEED inferiore a 0,7 m/s, il rischio di ospedalizzazione diminuiva del 40% mentre una velocità inferiore di 0,5 m/s era un predittore indipendente di caduta (rischio relativo 1.4 [CI, 1,16–1,73]), ma, soprattutto, un aumento della GAIT SPEED di 0,1 m/s è stato associato (0,88 [IC 95%, 0,87-0,90]) con una migliore sopravvivenza negli anziani.

#### **GAIT SPEED E RIACUTIZZAZIONE**

Uno studio prospettico Kon et al., (2015), in cui sono stati reclutati 213 pazienti con AeBPCO (acute exacerbations of BPCO), ha voluto valutare se le prestazioni fisiche misurate il giorno della dimissione ospedaliera potessero predire la riammissione ospedaliera a 90 giorni, per tutte le cause, in pazienti con AeBPCO, e i risultati hanno evidenziato che la GAIT SPEED ( $v = 0,61$  m/s) è un predittore indipendente del rischio di riammissione ospedaliera per AEBPCO, specialmente per i pazienti più anziani.

#### **GAIT SPEED E MORTALITÀ**

Per quanto riguarda la relazione tra GAIT SPEED e rischio di mortalità nei pazienti con BPCO la letteratura a disposizione è meno recente:

Uno studio osservazionale (DePew et al., 2013) ha mostrato che una riduzione della velocità dell'andatura di 0,15 m/s durante la 6MWD è associata ad un rischio di mortalità ad un anno significativamente maggiore, nei pazienti con BPCO grave. Questo studio mostra una forte associazione tra la 6MWD e la GAIT SPEED, concludendo che anche la GAIT SPEED è associata ad un aumento del rischio di mortalità nell'anno successivo in pazienti con BPCO grave.

Una review (Bisca et al., 2015) ha mostrato che GAIT SPEED, CHIAR5R e 6MWD sono i test con proprietà psicometriche meglio descritte nei pazienti con BPCO ed è stato, inoltre, rilevata un'associazione tra questi test e il rischio di mortalità in questi pazienti.

## **TUG**

### **TUG E PRESTAZIONI FISICHE**

Secondo studi osservazionali il TUG test potrebbe essere usato nella pratica clinica per fornire una misura delle prestazioni fisiche nei pazienti con BPCO.

Albarrati et al. (2016), in uno studio longitudinale di comorbilità nella BPCO, hanno determinato le prestazioni fisiche, utilizzando il test TUG e 6MWD, in 520 pazienti e 150 controlli.

I pazienti avevano una TUG maggiore ( $11,5 \pm 4$  secondi) rispetto ai controlli ( $8,3 \pm 1,3$  s,  $p = 0,001$ ). Considerando inoltre gli intervalli dei decenni da 49 a 70 anni, i pazienti BPCO confermavano avere un TUG maggiore rispetto ai controlli ( $p = 0,001$ ).

Prendendo in considerazione il limite superiore dell'intervallo di confidenza 95% per il gruppo controllo (8,42 secondi) come valore di cutoff per i non BPCO, solo 92 dei 520 pazienti avevano un TUG all'interno dell'intervallo di riferimento del controllo; tuttavia, non vi era alcuna differenza nel TUG per uomini e donne in entrambi i gruppi.

Il TUG era inversamente correlato a 6MWD ( $r = -0,71$ ,  $P = 0,001$ ) e VEMS% ( $r = -0,19$ ,  $P = 0,01$ ). Il TUG ha dunque identificato la differenza nelle prestazioni fisiche tra pazienti e controlli.

Mesquita et al., (2016) hanno mirato a studiare la validità del TUG nella BPCO, per identificare le caratteristiche correlate a un tempo TUG anormale ed esaminare la reattività del TUG alla riabilitazione polmonare (PR). Il tempo TUG è stato valutato prima e dopo una PR completa in 500 pazienti con BPCO e confrontato trasversalmente in 100 soggetti non-BPCO. I pazienti con BPCO hanno avuto un tempo TUG peggiore rispetto ai soggetti non-BPCO, dimostrandone la validità. Inoltre, un tempo TUG di 11,2 secondi presentava la migliore combinazione di sensibilità e specificità per identificare i pazienti con un basale 6MWD  $<350$  m. Il tempo di TUG è migliorato dopo PR ( $p < 0,0001$ ) e una variazione di 0,9–1,4 secondi è stata

identificata come clinicamente importante. È stato definito TUG alterato come un tempo > 11 s, che equivale al 95° percentile degli attuali soggetti non BPCO.

### **TUG E QUALITÀ DELLA VITA**

Secondo uno studio epidemiologico la presenza di BPCO è stata associata a un significativo peggioramento dei test di equilibrio: BBS e TUG. Inoltre la condizione di BPCO associata ad ansia e depressione era significativamente associata alla riduzione dei punteggi dei test di equilibrio Crişan et al., (2015).

Albarrati et al., (2016); hanno evidenziato valori di TUG direttamente correlato all'attività SGRQ ( $r = 0,39$ ,  $P, 0,001$ ), totale SGRQ ( $r = 0,37$ ,  $P, 0,001$ ) e mMRC ( $r = 0,37$ ,  $P, 0,001$ ).

Marques et al. (2016) non hanno riportato correlazioni statisticamente significative tra la variazione dell'equilibrio funzionale e la variazione del punteggio totale SGRQ ( $r = 0,171$ ) e il punteggio dei sintomi SGRQ ( $r = -0,018$ ).

### **TUG, BODE E GOLD**

Studi osservazionali è emerso che il test TUG era correlato al punteggio BODE ( $r=0,53$ ;  $P<0,001$ ) e, quindi potrebbe essere un test utile per stratificare funzionalmente i pazienti con BPCO Haddad et al., (2016).

Albarrati et al., (2016) in uno studio longitudinale di comorbilità nella BPCO, hanno determinato le prestazioni fisiche in 520 pazienti e 150 controlli utilizzando il test TUG e 6MWD. La gravità dell'ostruzione del flusso aereo da parte dell'iniziativa globale per la stratificazione cronica dell'ostruzione polmonare (GOLD) era GOLD 1  $n = 70$ , GOLD 2  $n = 269$ , GOLD 3  $n = 146$  e GOLD 4  $n = 35$ . I pazienti sono stati inoltre suddivisi in base al quadrante GOLD in base al punteggio CAT: GOLD A = 40, GOLD B = 128, GOLD C = 26 e GOLD D = 326.

Attraverso il quadrante GOLD, il test TUG era maggiore nel gruppo D,  $12 \pm 4,9$  secondi rispetto al gruppo A,  $8,9 \pm 2,4$  secondi e nel gruppo C,  $9,4 \pm 2,3$  secondi,  $P, 0,05$ , ma era simile al gruppo B,  $11 \pm 4,4$  secondi. Utilizzando il valore di cutoff di 8,42 secondi, solo il 12% dei pazienti nel gruppo D e il 15% del gruppo B erano al di sotto dell'intervallo di riferimento. Sebbene i gruppi A e C presentassero una buona funzionalità polmonare, il 45%

del gruppo A e il 69% del gruppo C presentava TUG maggiore dell'intervallo di riferimento.

### ***CHAIR STAND TEST (CHAIR-5R/CHAIR-30S)***

CHAIR STAND TEST (CHAIR-5R/CHAIR-30S) è uno strumento praticabile per misurare la forza muscolare periferica degli arti inferiori. Il CHAIR STAND TEST è stato sviluppato per gli anziani con diverse malattie corneiche ma negli ultimi anni è stata introdotto per valutare indirettamente la tolleranza all'esercizio e la funzione dei muscoli scheletrici degli arti inferiori dei pazienti con BPCO grazie alla sua facilità di funzionamento e comodità in termini di spazio richiesto (Zhang 2018).

### **CHAIR STAND TEST E PRESTAZIONI FISICHE**

Zanini et al., 2019 hanno analizzato l'importanza di un programma di riabilitazione polmonare (RP) nel miglioramento della periferica degli arti inferiori.

Sono stati studiati 96 pazienti con BPCO in condizioni stabili. La forza muscolare veniva valutata attraverso il test CHAIR-30S. Il valore medio e intervallo interquartile riportato era CHAIR-30S pari a 12 (9,25–13) e, come previsto, dopo la RP è stato riscontrato un miglioramento significativo delle ripetizioni del CHAIR-30S in tutti i soggetti.

Inoltre, è stata determinata la differenza minima clinicamente importante CHAIR-30S di almeno 2 ripetizioni, che è in grado di discriminare tra soggetti migliorati e invariati con BPCO, suggerendo la potenziale utilità di questo parametro in contesti clinici.

McKeough ZJ et al., (2019) hanno analizzato eventuali associazioni tra il tempo di sedentarietà e i test EF (GAIT SPEED, CHAIR STAND TEST E 6MWD). Il tempo medio per CHAIR-5R era pari a  $18 \pm 14$  s. Dai risultati elaborati il comportamento sedentario non risultava essere associato con l'efficienza fisica.

Zhang et al. (2018) et al., hanno confrontato il CHAIR-5R con il CHAIR-30S per predire scarse prestazioni della 6MWD e, valutarne le percezioni soggettive dei pazienti al fine di determinare la modalità ottimale nella pratica clinica. Il campione analizzato era di 128 pazienti; il CHAIR-5R e il CHAIR-30S erano rispettivamente di  $6,57 \pm 1,28$  s e  $24,0 \pm 5,5$  ripetizioni. Dai risultati è emerso che il CHAIR-5R il CHAIR-30S sono entrambe scelte

ragionevoli per l'uso nelle pratiche cliniche e di ricerca, ma CHAIR-5R viene svolto meglio dal paziente.

Sevi et al. (2018) in uno studio di osservazione longitudinale su pazienti con BPCO, hanno valutato annualmente, per sette anni, le relazioni tra due test d'EF - numero di ripetizioni svolte in 60 secondi CHAIR-60S e 6MWD - con il livello di attività fisica LAF (numero di passi giornaliero). Il CHAIR-60S era pari a 21 (17,0-26,0). I risultati suggeriscono che nei pazienti con BPCO il numero di passi giornaliero è diminuito significativamente nel tempo (media annuale (IC 95%) di -451,0 (-605,3 / -296,6) passi,  $p < 0,001$ ) mentre CHAIR-60S e 6MWD sono rimasti stabili.

Machado et al. (2019), attraverso uno studio pilota, hanno valutato gli effetti di un programma di RP in pazienti BPCO riacutizzati. Il campione di studio, composto da 23 pazienti con BPCO, era stato diviso in un gruppo d'intervento (GI) sottoposto a RP e un Gruppo Controllo (GC) non sottoposto a riabilitazione polmonare (no-RP).

Nonostante sia stato riconosciuto che la funzionalità sia gravemente compromessa durante una riacutizzazione, in questo studio, non sono state riscontrate differenze nella funzionalità dei pazienti dopo PR. Il tempo medio del CHAIR-5R era 9,4 s [6,9; 13,0] e 7,6s [5,6; 9,8] ( $p=0,24$ ) per il GI e GC rispettivamente. È probabile che questo risultato sia dovuto all'effetto soffitto osservato nel CHAIR-5R e non all'inefficacia dell'intervento. Difatti, al basale, i pazienti presentavano già un buono stato funzionale essendo al di sotto del valore soglia per il rischio di caduta (12 s), quindi era previsto poco spazio per il miglioramento.

Morita et al. 2018 hanno studiato quale protocollo CHAIR STAND TEST (CHAIR-5R, CHAIR-30S e CHAIR-60S) aveva la più forte correlazione con importanti risultati clinici in soggetti con BPCO. Tutti e 3 i protocolli hanno mostrato associazioni con capacità funzionale misurata dal GAIT SPEED. Il protocollo CHAIR-30S era correlato con PADL e CHAIR-60S ha mostrato un'associazione con la 6MWD, il questionario PFSDQ-M e PADL. C'era una differenza tra il CHAIR-5R e CHAIR-60S, in quanto i soggetti si alzavano e si sedevano più velocemente nel CHAIR-5R rispetto al CHAIR-60S.

Sono stati valutati 23 pazienti con BPCO e hanno eseguito 3 protocolli della CHAIR STAND TEST.: CHAIR-5R risultava  $12,12 \pm 0,61$  s; CHAIR-30S risultava  $16,0 \pm 1,0$  n e CHAIR-60S  $27,0 \pm 6,0$  n.

### **SPPB**

L'SPPB è uno degli strumenti più comunemente usati per misurare le prestazioni fisiche in varie popolazioni, compresi i pazienti con BPCO (Guralnik et al.,1995; ; Eisner et al.,2008;Stookey et al.,2014).

### **RELAZIONE TRA SPPB E CAPACITÀ DI ESERCIZIO**

Larsson P et al. (2018) hanno condotto uno studio che mirava a valutare i cambiamenti nei punteggi dell'SPPB nei pazienti con BPCO dopo un programma di riabilitazione polmonare di 4 settimane. Questo studio voleva dimostrare le possibili relazioni tra i punteggi SPPB e la capacità di esercizio; ed esplorare se i cambiamenti nei punteggi SPPB sono correlati ai cambiamenti nella capacità di esercizio. Nell' analisi finale sono stati inclusi 45 pazienti con BPCO. I punteggi SPPB sono migliorati dopo la riabilitazione polmonare (pre-test  $9,9 \pm 1,7$  post-test  $11,1 \pm 1,7$ ). Inoltre sono state mostrate correlazioni moderate tra i punteggi SPPB e la capacità di esercizio ( $r = 0,50$ ,  $p < 0,001$ ).

Mora et al. (2015) hanno condotto uno studio trasversale volto a determinare la validità clinica del punteggio dell'SPPB e dei suoi tre componenti (BBS, GAIT SPEED, CHAIR-5R) per identificare i pazienti con BPCO a rischio di disabilità. È stata reclutata una coorte 137 pazienti con BPCO, reclutati in un ospedale in Spagna. La coorte selezionata veniva divisa in: gruppo che eseguiva i diversi test dell'sppb senza difficoltà e gruppo che eseguiva i vari test dell'SPPB con difficoltà, i punteggi erano rispettivamente di  $10 \pm 0,24$ s e  $9 \pm 0,16$  s. È emerso che solo il punteggio di totale SPPB e il CHAIR-5R hanno mostrato buone capacità predittive erano adatti per identificare i pazienti BPCO con limitazioni di mobilità. Il test CHAIR-5R aveva il valore più alto per valutare le limitazioni della mobilità, perché alzarsi da una posizione seduta è un'attività essenziale molto comune che riflette il potenziale di altre attività vitali della vita quotidiana, come camminare o trasportare una borsa. I risultati delle analisi della GAIT SPEED e dei test di

equilibrio hanno dimostrato che questi non erano rilevanti fattori nella discriminazione dei limiti di mobilità.

Mirapeix et al. (2018), che hanno condotto uno studio trasversale di 110 pazienti con BPCO reclutati da ospedali pubblici e universitari, hanno mostrato la capacità dell'SPPB di predire il rischio di disabilità in questi pazienti. I punteggi dell'SPPB rilevati erano di  $9,32 \pm 2,0$ .

Anche Eisner et al. (2008), che hanno condotto un ampio studio di coorte reclutando una popolazione di 1504 pazienti (1202 pazienti con BPCO e 302 controlli), hanno mostrato che la BPCO è associata ad una scarsa funzionalità degli arti inferiori in quanto è stato evidenziato un decremento del punteggio SPPB medio per BPCO rispetto ai controlli  $-1,0$  punti; IC al 95% da  $-1,25$  a  $-0,73$  punti.

#### **RELAZIONE TRA SPPB E DISPNEA**

Larsson P et al. (2018) hanno esplorato se i cambiamenti nei punteggi SPPB sono correlati ai cambiamenti nella dispnea. I punteggi SPPB sono migliorati dopo la riabilitazione polmonare (pre-test  $9,9 \pm 1,7$  post-test  $11,1 \pm 1,7$ ). Inoltre sono state mostrate correlazioni moderate tra i punteggi SPPB e la dispnea ( $r = -0,45$ ,  $p = 0,003$ ) al basale. Non sono state mostrate correlazioni con la qualità della vita.

#### **RELAZIONE TRA SPPB E RIOSPEDALIZZAZIONE**

Volpato et al. (2010) hanno condotto studio di coorte prospettico su 87 pazienti di età  $\geq 65$  anni che ha mostrato la capacità dell'SPPB di prevedere i tassi di declino funzionale e riospedalizzazione nell'anno successivo dalla dimissione dall'ospedale. Inoltre i punteggi dell'SPPB sono stati rilevati al momento dell'ammissione ospedaliera, al momento della dimissione e 1 mese dopo la dimissione. I pazienti con declino precoce del punteggio SPPB dopo la dimissione hanno anche avuto un aumento delle difficoltà nelle attività quotidiane e un rischio più elevato di riospedalizzazione o la morte nel corso del prossimo anno.

## **MOTIVAZIONI SPECIFICHE PER LO STUDIO 1 E 2**

- Mentre la letteratura offre per la BPCO un numero consistente di dati relativi alla misura dell'HGS, sono assai meno numerosi gli studi che hanno utilizzato in tale tipo di pazienti i test di performance fisica di comune applicazione in ambito clinico (ad esempio GAIT SPEED, CHAIR TEST e TUG e anche l'indice composito SPPB), con l'eccezione del 6MWT, che è di comune utilizzo.
- In accordo con le nostre conoscenze, i precedenti studi non si sono specificamente interessati d'utilizzare nei pazienti BPCO una batteria articolata di test EF.
- Esistono soltanto dati parziali sulle relazioni delle variabili EF con antropometria, composizione corporea, funzione respiratoria, indici di gravità o di prognosi della malattia.
- Le informazioni offerte dalla letteratura sono del tutto carenti in relazione all'identificazione di alterazioni clinicamente significative per quanto interessa l'HGS e i diversi test di PF (con l'eccezione del 6MWT).

## **OBIETTIVI DELLO STUDIO**

In questo contesto, come obiettivo principale dello studio è stata valutata l'HGS nei pazienti con BPCO in relazione ad alcuni indici di gravità o prognosi della malattia, con un focus specifico sugli stadi avanzati della malattia. Inoltre, sono stati utilizzati diversi set di criteri per identificare la dinamopenia e sono state esaminate le relazioni di HGS con variabili demografiche, respiratorie, antropometriche e composizione corporea.

Sono stati studiati l'efficienza fisica, in termini di forza e di performance fisica, con l'uso di diversi test proposti in letteratura.

Gli obiettivi sono stati studiare le relazioni tra i test di EF e le variabili respiratorie, le variabili antropometriche e di composizione corporea.

## **MATERIALI E METODI**

### ***INDIVIDUI***

La presente Tesi fa riferimento a uno studio osservazionale trasversale in pazienti affetti da BPCO, in condizioni clinicamente stabili, reclutati presso l'Unità di riabilitazione polmonare, Clinic Center S.p.A, Napoli, Italia) da marzo 2013 a marzo 2019.

I pazienti sono stati ammessi a sottoporsi a un protocollo di riabilitazione polmonare completo di 4-6 settimane.

#### **CRITERI D'INCLUSIONE**

- Età > 50 anni.
- Ambedue i generi.
- BPCO non allettati in stadio GOLD 2, 3 e 4.

#### **CRITERI D'ESCLUSIONE**

- Patologie respiratorie diverse dalla BPCO.
- Presenza di patologie infiammatorie diverse dalla BPCO.
- Riacutizzazioni entro le quattro settimane dal reclutamento.

Sulla base di quanto appena descritto, sono stati studiati 393 (293M- 124 F) pazienti BPCO di cui sono disponibili i dati relativi a composizione corporea, HGS e variabili respiratorie.

In un sottogruppo di pazienti valutati dal gennaio 2017 a marzo 2019 di 115 sono disponibili anche i dati relativi ai test di performance (GAIT SPEED, CHAIR 5R, CHAIR 30S, TUG e SPPB).

I dati sono stati trattati secondo la normativa vigente in termini di privacy e pertanto raccolti attraverso schede dedicate prive di indicazioni quali cognome, nome o altre notizie in grado di ricondurre al soggetto esaminato. Il codice per l'identificazione del singolo partecipante, non era direttamente interpretabile dal soggetto stesso o da estranei. Tutti i risultati sono stati informatizzati ed organizzati in ambiente Excel e SPSS. Il Board dei Direttori del Clinic Center ha approvato il protocollo di ricerca e tutti i pazienti hanno dato il consenso informato per partecipare allo studio.

## ***METODI DI VALUTAZIONE DELLA COMPOSIZIONE CORPO- REA***

Antropometria e BIA sono le due tecniche più semplici e quindi più utilizzate per la valutazione della composizione corporea. Le misurazioni strumentali sono state effettuate in un'unica sessione dallo stesso operatore. I volontari erano sottoposti ai test in condizioni di digiuno da almeno quattro ore.

### **ANTROPOMETRIA**

Le valutazioni antropometriche dello stato di nutrizione comprendevano peso e statura.

### **PESO CORPOREO**

Il peso è stato misurato con approssimazione alla prima cifra decimale, utilizzando sempre la medesima bilancia digitale. L'individuo si sistemava sulla pedana della bilancia senza scarpe, con i piedi al centro della piattaforma della bilancia e il peso uniformemente distribuito su di essi.

### **STATURA**

La statura è stata determinata sempre con il medesimo stadiometro. Il soggetto senza scarpe si sistemava in modo che i piedi formassero un angolo di circa 60°. Il capo era posto nel piano orizzontale di Francoforte (linea ideale tracciata tra il margine posteriore dell'orbita sinistra e il trago omolaterale); le braccia pendevano liberamente lungo il corpo con il palmo delle mani rivolto all'interno verso le cosce; le spalle erano proiettate posteriormente, mentre le natiche erano a contatto con la barra di misurazione. Dopo che il soggetto aveva effettuato un'inspirazione profonda e si presentava complessivamente in estensione verso l'alto, l'operatore effettuava la lettura portando la barra orizzontale dello stadiometro a contatto con il punto più alto del capo e imprimendo una pressione sufficiente a comprimere i capelli. La misura era ripetuta per due volte e la media era approssimata alla prima cifra decimale. Il peso corporeo e la statura sono stati misurati utilizzando una bilancia meccanica con al-timetro e uno stadiometro (SECA 711 and SECA 220, rispettivamente; Hamburg - Germany).

### **BMI**

Come indice staturo-ponderale derivato è stato calcolato il BMI, inteso come rapporto tra peso corporeo (in kg) e quadrato della statura (in m<sup>2</sup>). Le

condizioni di normopeso, sovrappeso e obesità sono state valutate sulla base del BMI secondo i riferimenti del WHO (World Health Organization) per l'età adulta.

### **BIOIMPEDENZIOMETRIA**

Le misurazioni sono state condotte in condizioni standardizzate: temperatura ambientale di 22-24 °C, con l'individuo (in indumenti leggeri) da 10 minuti in posizione supina su una superficie piana non conduttiva, con gli arti superiori abdotti di circa 30° rispetto al tronco e gli arti inferiori abdotti simmetricamente a formare un angolo di circa 45°. È importante che non ci sia contatto fra arti superiori e tronco o fra i due arti inferiori. Se necessario, è possibile sistemare opportunamente fra i segmenti corporei, degli spessori di materiale non conduttore (acrilico, sughero ecc.). Al soggetto sono tolti gli oggetti metallici eventualmente indossati (con l'eccezione degli anelli).

Le determinazioni bioimpedenziometriche sono state effettuate con un bioimpedenziometro Hu-man Im-Touch analyzer (© DS Medica S.r.l., Milano, Italia), ed elettrodi di contatto monouso. Le letture di Z e AF erano effettuate a cinque frequenze (5 kHz, 10 kHz, 50 kHz, 100 kHz e 250 kHz) con una corrente alternata di 800 microA per l'intero organismo, sia per l'emilato dominante (D) che per l'emilato non dominante (ND). In seguito all'identificazione dei punti di repere e dopo aver deterso la cute, gli elettrodi erano disposti secondo la tecnica tetrapolare mano-piede (Organ et al., 1994). Si identificavano i punti di repere e dopo aver deterso la cute con alcool (per migliorare la conducibilità elettrica) si sono sistemati gli elettrodi iniettori (responsabili del passaggio della corrente elettrica alternata) e gli elettrodi sensori (utilizzati per le misure di impedenza).

Gli elettrodi iniettori sono stati disposti come segue:

- mano: superficie dorsale della mano, circa sulla linea mediana, appena prossimamente rispetto alle articolazioni metacarpo-falangee;
- piede: superficie dorsale del piede, circa sulla linea mediana, appena prossimamente rispetto alle articolazioni metatarso-falangee.

Gli elettrodi sensori sono stati disposti come segue:

- polso: sulla superficie dorsale, in corrispondenza della bisettrice fra le prominenze distali del radio e dell'ulna;

- caviglia: sulla superficie dorsale, in corrispondenza della bisettrice fra il malleolo mediale e il malleolo laterale.

IR Z alto 250 kHz e quello basso 5 kHz e AF a 50 kHz, espressi in gradi, forniscono informazioni sullo stato di idratazione, sulla massa e sulla qualità cellulare (Baumgartner et al., 1988; Norman et al., 2012). Sono stati calcolati differenti IR come i rapporti tra Z a 50-100-250 kHz e Z a 5 kHz (IR50/5, IR100/5 e IR250/5).

I valori di Z sono normalmente indicizzati alle misure di lunghezza del conduttore. L'indice bioimpedenziometrico (bioimpedance index=BI), che rappresenta un parametro consolidato della TBW, è stato calcolato per l'intero organismo utilizzando la seguente formula: Indice BI = statura<sup>2</sup>/Z, con la statura espressa in cm e la Z (50 kHz) in ohm.

#### **STIME DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA DERIVATE DALLA BIA**

La FFM e l'FFMI (FFMI kg/mi<sup>2</sup> =FFM/statura<sup>2</sup>) sono stati stimati dalla Z a 50 kHz e utilizzando un'equazione predittiva BIA patologia-specifica, validata utilizzando la DXA come metodo di riferimento, in studi che hanno preso in considerazione esclusivamente i pazienti BPCO (Rutten et al., 2010):

FFM (kg) = -11,81 + 0,245 P + 0,298 Ht<sup>2</sup>/R + 0,148 Ht (+ 5,284 se uomini)

La FM (kg) è stata calcolata come il peso corporeo totale meno la FFM e il FMI (kg/m<sup>2</sup>) come FM/statura<sup>2</sup>.

La presenza di deplezione della FFM è definita da valori soglia del FFMI pari a <17 kg/m<sup>2</sup> per il genere maschile e a <15 kg/m<sup>2</sup> per il genere femminile (Vestbo et al., 2006; Schols et al., 2014).

L'SM e l'SMI (SM/statura<sup>2</sup>=kg/m<sup>2</sup>), sono stati stimati utilizzando un'equazione BIA validata in un campione multietnico, tramite l'utilizzo della risonanza magnetica (MRI o Magnetic Resonance Imaging) (Janssen et al., 2000):

SM (kg) = (Ht<sup>2</sup>/R × 0,401) + (3,825 se uomini) - (0,071 × età) + 5,102

La presenza di deplezione della SM è definita da valori soglia del SMI pari a <10,76 kg/m<sup>2</sup> per il genere maschile e a <6,76 kg/m<sup>2</sup> per il genere femminile (Cruz-Jentoft et al., 2010).

L'ASM e l'ASMI ( $ASM/statura^2=kg/m^2$ ), sono stati stimati utilizzando un'equazione BIA validata in un campione di soggetti caucasici di età > 60 anni, tramite l'utilizzo della DEXA (Dual X-ray Absorptiometry) (Sergi et al., 2017):

$ASM (kg) = -3,964 + 0,227(Ht^2/R \times 0,5) + (0,095 \times peso) + (1,384 \text{ se uomini}) + (0,064 \times Xc)$ .

La presenza di deplezione della ASM è definita da valori soglia del ASMI pari a <7,0 kg/m<sup>2</sup> per il genere maschile e a <6,0 kg/m<sup>2</sup> per il genere femminile Cruz-Jentoft et al., 2019).

### ***DIAGNOSI DI MALNUTRIZIONE***

Per prima cosa sono stati identificati, prima di procedere alla diagnosi, i pazienti a rischio di malnutrizione, attraverso la somministrazione del questionario MNA (Mini Nutritional Assessment). Tale questionario consiste in una serie di 6 domande iniziali che determinano una iniziale valutazione di screening: per punteggi inferiori a 11, si procede con ulteriori 12 domande che determinano una valutazione globale. Sommando i punteggi di valutazione di screening e di valutazione globale si ottiene una prima valutazione dello stato di nutrizione così rappresentata:

- Punteggi > 24, indicano uno stato nutrizionale nella norma
- Punteggi tra 23,5 e 17, indicano la possibilità di malnutrizione
- Punteggi < 17, sono indicativi di un cattivo stato nutrizionale

La diagnosi di malnutrizione (e cachessia) è stata effettuata prendendo in considerazione le linee guida indicate dalla consensus ESPEN (Cederholm et al., 2015; Cederholm et al., 2017). I pazienti sono stati classificati malnutriti quando presentavano:

- BMI <18,5 kg/m<sup>2</sup> o,
- BMI tra 18,5 kg/m<sup>2</sup> e 22 kg/m<sup>2</sup> combinati con un basso FFMI (<17 kg/m<sup>2</sup> per gli uomini e <15 kg/m<sup>2</sup> per le donne).

La diagnosi di cachessia (o malnutrizione patologia-dipendente con infiammazione sistemica) è stata effettuata valutando la contemporanea presenza di concentrazioni elevate di PCR ( $\geq 5$  mg/dL) e/o ridotte concentrazioni di albumina (<3,5 g/dL) in combinazione con la malnutrizione (Cederholm

et al., 2017). Se i valori delle proteine di fase acuta valutati non erano significativamente alterati, la diagnosi era malnutrizione legata alla malattia senza manifesti segni di infiammazione sistemica.

## ***METODI DI VALUTAZIONE DELLA EFFICIENZA FISICA***

### ***HGS***

#### **COME MISURARE L'HGS NELLA PRATICA CLINICA?**

La dinamometria della mano è stata effettuata con un dinamometro a maniglia digitale Dynex (MD systems Inc.Ohio USA).

Procedura: Durante la valutazione standardizzata, il soggetto deve essere seduto su una sedia standard con gli avambracci appoggiati sulle poltrone. I medici dovrebbero dimostrare l'uso del dinamometro e incoraggiare i pazienti a spremere il dinamometro il più duramente e il più strettamente possibile durante 3-5 secondi. Il test viene ripetuto su entrambi gli emilati, per tre volte a distanza di un minuto l'una dall'altra, al fine di valutare la forza prensile in entrambe le mani. Il valore risultante veniva poi trascritto, con approssimazione a 0,1 kg. Per l'analisi statistica sono stati considerati sia il valore massimo di HGS (il valore più alto tra i tre registrati) che il valore medio (la media aritmetica dei tre valori registrati) per l'emilato dominante (emilato D) e non dominante (emilato-ND) (Waak et al., 2013).

Tempo di somministrazione: 5 min.

Attrezzatura: Un dinamometro portatile ben calibrato

### ***GAIT SPEED***

#### **COME MISURARE LA GAIT SPEED TEST NELLA PRATICA CLINICA?**

Alcune raccomandazioni provvisorie per un protocollo sono state proposte a seguito di una revisione sistematica (Graham et al.,2008).

La GAIT SPEED è probabilmente uno degli strumenti più utilizzati nella pratica clinica per la valutazione delle prestazioni fisiche.

Procedura: È un test applicabile in cliniche e negli uffici dei medici di base, ma è richiesto un certo addestramento da parte dello staff sanitario. Questa misura è anche altamente accettabile per i partecipanti e gli operatori sanitari (Karpman et al.,2014). Partire da fermi con il cronometraggio che inizia quando il piede tocca il pavimento per la prima volta dopo la linea; Ritmo

usuale o confortevole da utilizzare come standard, oppure con un ritmo veloce in base specifiche indagini. Riportare il protocollo in dettaglio, comprese le istruzioni del passo, incoraggiamento verbale o di altro genere e specifiche procedure di cronometraggio.

Tempo di somministrazione:  $95 \pm 20$  s.

Attrezzatura: Cronometro e corridoio piano lungo 4 metri privo di ostacoli. Questo test può quindi essere somministrato in aree riservate.

### ***CHAIR STAND TEST***

#### **COME MISURARE IL CHAIR-30 IN PRATICA CLINICA?**

Il test della sedia è un test usato per determinare forza, resistenza ed equilibrio degli arti inferiori di un soggetto. Un'altra versione del test della sedia è ben nota (poiché è incorporata nell'SPPB) e consiste nel registrare il tempo necessario per completare cinque ripetizioni alzandosi dalla sedia (CHAIR-5).

Procedura: Classicamente, il CHAIR-30 s consiste nel contare manualmente il numero di cicli di “sit-stand -sit totali” completati durante i 30 s del test. Il paziente è valutato nell’atto di alzarsi e sedersi ripetutamente da una sedia. Viene riportato sia il numero massimo di sedute che il paziente riesce a compiere correttamente (braccia incrociate al petto, distendendo completamente gli arti inferiori durante la risalita) in 30 secondi CHAIR-30S.

Tempo di somministrazione: 1-2 min.

Attrezzatura: Una sedia con schienale diritto senza braccioli e un cronometro.

### ***SPPB***

#### **COME MISURARE IL TEST SPPB NELLA PRATICA CLINICA QUOTIDIANA?**

L’SPPB originariamente sviluppata presso il National Institute on Aging è la batteria di test delle prestazioni fisiche più utilizzata che è stata applicata in ambito clinico e le impostazioni di ricerca inclusi studi randomizzati e controllati. Questo test è più lungo da applicare rispetto alla GAIT SPEED E CHIAR5R, ma è comunque fattibile e può essere raccomandato come test di screening per scarse prestazioni fisiche e rischio di sarcopenia (Beaudart et al., 2019).

Procedura applicabile nella ricerca, nelle cliniche e negli uffici dei medici di base, ma è richiesta una formazione.

Tempo di somministrazione 10 min

Attrezzatura: corridoio di 4 m, segni a terra, un cronometro e una sedia a schienale dritto.

I tre test di seguito riportati devono essere somministrati successivamente nello stesso ordine in cui sono presentati di seguito:

#### TEST DI EQUILIBRIO

Per il test di equilibrio, al soggetto viene chiesto di tenere tre posizioni in piedi sempre più impegnative per 10 s ciascuno: (1) un lato posizione laterale; (2) posizione semi-tandem (il tallone di un piede accanto all'alluce dell'altro piede); (3) posizione tandem (il tallone di un piede davanti e toccando le dita dell'altro piede).

GAIT SPEED (vedi scheda precedente)

CHAIR-5R (vedi scheda precedente)

Queste tre sotto-attività delle prestazioni fisiche vengono utilizzate per calcolare un punteggio di sintesi. Il punteggio di ciascuno dei tre test va da 0 a 4, dove 4 indica il miglior risultato e 0 il peggiore risultato. Pertanto, un punteggio di riepilogo compreso tra 0 (prestazioni peggiori) e 12 (risultati migliori) viene calcolato aggiungendo i risultati categoriali derivati dalle tre attività secondarie di prestazioni fisiche a tempo. Il punteggio varia da 0 se incapace a 4 se la prova è svolta in meno di 11,2". Il punteggio totale della scala ha quindi un range da 0 a 12.

### ***TUG***

#### **COME MISURARE IL TEST TUG NELLA PRATICA CLINICA?**

Il TUG è un test per misurare il livello di mobilità di una persona e richiede abilità di bilanciamento statico e dinamico.

Procedura Applicabile in contesti clinici e uffici dei medici di base e su diverse popolazioni. TUG richiede al soggetto di alzarsi da una sedia, camminare per tre metri, girarsi, tornare e sedersi di nuovo. Il cronometro viene avviato sulla parola "go" e si ferma nel momento in cui il soggetto si siede. La persona indossa scarpe normali, usa il suo abituale ausilio per camminare e cammina al suo solito ritmo. Non viene fornita assistenza fisica. Viene fatta fare prima una prova pratica e viene registrato il tempo medio di due prove consecutive.

Tempo di somministrazione: 2-3 min.

Attrezzatura: Sedia con braccioli, pista da 3 m, cronometro.

### **6MWD**

Il test della camminata dei 6 minuti (6 minutes walking test, 6MWD) è principalmente una misura dell'efficienza cardio-respiratoria del soggetto. È un test facile, ben tollerato e sicuro che permette una misura della capacità funzionale.

#### **COME MISURARE IL 6MWD NELLA PRATICA CLINICA?**

L'esame si svolgeva facendo camminare il soggetto per 6 minuti lungo un corridoio con una lunghezza pari a 30 metri, alla velocità che preferisce.

Procedura: All'inizio e al termine della prova veniva rilevata la frequenza cardiaca e valutato il grado di difficoltà respiratoria; nel corso dell'esame veniva applicato un saturimetro che permetteva di conoscere il livello dell'ossigeno nel sangue.

Tempo di somministrazione: 6 minuti

Attrezzatura: uno spazio di 30 metri, coni o nastri colorati per contrassegnare i confini del percorso, cronometro, cardiofrequenzimetro, sfigmomanometro e una sedia nel caso in cui il cliente avesse bisogno di riposo. (ATS statement: guidelines for the six-minute walk test)

### **LA MISURAZIONE DEI VOLUMI POLMONARI**

La misurazione dei volumi polmonari è stata effettuata con pletismografo corporeo QBOX® COSMED secondo la standardizzazione dell'American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS). Dapprima il paziente esegue la manovra per la determinazione dei volumi polmonari statici, effettuando una serie di respirazioni tranquille all'interno di un boccaglio e con labbra ben serrate e naso chiuso da apposito stringinaso.

Quindi, il paziente viene invitato ad effettuare - in sequenza - un'inspirazione ed un'espiazione massimale, senza sforzo. In questo modo vengono misurate la capacità vitale forzata (CVF) ossia la massima quantità di aria mobilizzabile partendo da una profonda inspirazione), i volumi di riserva inspiratoria (VRI) ed espiratoria (VRE), il volume corrente; la quantità d'aria che si mobilizza durante una respirazione normale e la capacità inspiratoria (CI); la somma tra il VC e la VRI, che rappresenta il volume "operativo" del

polmone, ovvero la quantità di aria che possiamo inspirare alla fine di un normale ciclo polmonare.

Successivamente, per la misurazione dei volumi dinamici, il paziente è invitato ad eseguire le medesime manovre ma con sforzo, facendo in modo che l'espiazione venga protratta per almeno 6 secondi.

### ***GOLD (GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE)***

L'indice GOLD classifica la BPCO in quattro stadi in base alla gravità della limitazione al flusso aereo.

I pazienti, dopo identificazione dell'ostruzione bronchiale (VEMS/CVF < 70%), sono stati classificati in quattro stadi, in accordo con i criteri del Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD):

Stadio GOLD 1 (lieve): VEMS  $\geq$  80% del predetto;

Stadio GOLD 2 (moderato):  $50\% \leq$  VEMS < 80% del predetto;

Stadio GOLD 3 (grave):  $30\% \leq$  VEMS < 50% del predetto;

Stadio GOLD 4 (molto grave): VEMS < 30 % del predetto o VEMS < 50% del teorico in presenza di insufficienza respiratoria (PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg).

### ***BODE (BODY-MASS INDEX, AIRFLOW OBSTRUCTION, DYSPNEA, AND EXERCISE)***

L'indice BODE (Celli et al., 2004) è invece un indicatore prognostico multidimensionale che sottolinea la natura multiorgano della BPCO, tenendo conto non solo delle sue conseguenze polmonari, ma anche delle sue manifestazioni sistemiche.

L'indice BODE considera:

B=body mass index (BMI=indice di massa corporea);

O=airflow Obstruction ostruzione delle vie aeree (come VEMS in % predetto);

D=dyspnea (secondo il questionario mMRC);

E=exercise capacity. intesa come distanza coperta in 6 minuti di cammino (6-minute walk distance=6MWD).

Di fatto, un parametro dei quattro quantifica il grado di compromissione polmonare (VEMS), uno valuta la percezione dei sintomi del paziente e gli altri due sono considerati predittori indipendenti di mortalità e riflettono le

conseguenze sistemiche della BPCO. Il punteggio totale varia da 0 a 10. Valori più elevati indicano un aumentato rischio di mortalità (GOLD, 2017).

Oltre al suo ottimo potere predittivo, l'indice BODE è semplice da calcolare e non richiede l'utilizzo di attrezzature speciali. Questo lo rende, quindi, uno strumento facilmente applicabile su larga scala (Celli et al., 2004) . Il punteggio complessivo del BODE è dato dalla somma dei punteggi ottenuti per ciascuno dei quattro parametri.

	Punteggio 0	Punteggio 1	Punteggio 2	Punteggio 3
1) BMI	Se $> 21 \text{ kg/m}^2$	Se $\leq 21 \text{ kg/m}^2$		
2) VEMS (%)	Se $\geq 65\%$	Se 50-64%	Se 36-49%	Se $\leq 35\%$
3) MRC	Se = 0-1	Se = 2	Se = 3	Se = 4
4) 6MWD	Se $\leq 350 \text{ m}$	Se 250-349 m	Se 150-249 m	Se $< 150 \text{ m}$

Nell'ambito del BODE, una nota particolare va dedicata alla valutazione della dispnea, che è un sintomo soggettivo legato a fattori fisiologici, psicologici, sociali ed ambientali. In termini semplificati, si fa ricorso al questionario mMRC (Modified British Medical Research Council questionnaire) (GOLD 2017), ritenuto un valido strumento per la determinazione del sintomo e così facendo, si arriva a definire il grado di severità della dispnea così come segue:

assente (grado 0): se il sintomo compare solo dopo un esercizio intenso

lieve (grado 1): se il sintomo è presente quando si marcia frettolosamente in piano o si cammina in leggera salita;

moderata (grado 2): se il sintomo non consente di tenere il passo di marcia con un coetaneo o se non consente di mantenere il proprio ritmo di marcia;

grave (grado 3): se il sintomo costringe il paziente ad arrestare la marcia dopo 100 metri o dopo pochi minuti di cammino;

molto grave (grado 4): se il sintomo impedisce al paziente di uscire di casa o se insorge già durante il suo vestirsi e svestirsi.

I valori vanno da 0 a 10 punti con i punteggi più alti che indicano un maggior rischio di morte (Celli et al., 2004). Tre categorie BODE sono state definite arbitrariamente in base ai valori 1-3, 4-7 e 8-10.

## ***VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE RESPIRATORIA MUSCOLARE***

### **MIP E MEP**

La misurazione della massima pressione inspiratoria (MIP) e quella della massima pressione espiratoria (MEP) sono utilizzate per determinare in maniera specifica la forza dei muscoli della respirazione: quelli inspiratori, che aumentano l'estensione della gabbia toracica, e quelli espiratori che, al contrario, contribuiscono a diminuirne il volume.

La Massima Pressione Inspiratoria (MIP, Pimax) è la maggiore pressione negativa generata da una persona che inspira con tutta la sua forza contro una via aerea occlusa.

La Massima Pressione Espiratoria (MEP, Pemax), invece, è la miglior misura di pressione positiva che una persona riesce a sviluppare soffiando con tutta la sua forza contro una via aerea occlusa.

La bocca del paziente è collegata a un boccaglio rigido che non consente la dispersione dell'aria da lui soffiata; al termine di una respirazione normale, il paziente viene incoraggiato ad inspirare quanto più possibile, ai fini della valutazione del MIP. Successivamente, a distanza di 2-3 minuti, il paziente viene incoraggiato ad espirare con la massima forza possibile, ai fini della valutazione del MEP. Per entrambi i test, la prova viene ripetuta due volte, riportando il risultato massimo.

### ***ANTROPOMETRIA (VEDI METODI)***

### ***FUNZIONE POLMONARE (VEDI METODI)***

### ***FORZA MUSCOLARE RESPIRATORIA***

È stata misurata come pressioni inspiratorie massime (MIP) e pressioni espiratorie massime (MEP), secondo il metodo descritto da Black e Hyatt (Black et al., 1969). Le misurazioni sono state ottenute in posizione seduta con un dispositivo MicroRPM (CareFusion, Hoechst, Germania).

## ***DIAGNOSI DI DINAMOPENIA***

La dinamopenia è stata individuata come riduzione dell'HGS secondo sei diversi criteri proposti dalla letteratura: i criteri dell'European Working Group on Sarcopenia in Older People- EWGSOP-2(Cruz-Jentoft et al., 2019), Tessier et al.2019, Fried et al.,2001, Lauretani et al., 2003 dall'European Working Group on Sarcopenia in Older People -EWGSOP 2010- Alley et al., 2014 e Alley-2 da FNIH (Studenski et al.,2014).

## ***ANALISI STATISTICA***

I valori sono stati riportati come media  $\pm$  deviazione standard (SD) se non diversamente specificato. L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando SPSS versione 20.0. I confronti tra i gruppi sono stati condotti mediante analisi della varianza (ANOVA). Coefficiente di correlazione di Pearson e correlazione parziale sono stati usati per valutare l'associazione tra variabili. È stata applicata l'analisi di regressione multipla al fine di identificare i migliori predittori di HGS.

Infine, i pazienti sono stati suddivisi in base alla visualizzazione dei residui al di sopra (positivo) o al di sotto (negativo) della regressione in base alle caratteristiche individuali, indicando quindi un'HGS superiore o inferiore lungo la regressione.

## ***VARIABILI CONSIDERATE PER LO STUDIO 1***

- PESO, STATURA E INDICE DI MASSA CORPOREA (BMI)
- VARIABILI DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA (STIMATE DALLA BIA)
- Massa magra alipidica (FFM), massa muscolare scheletrica (SM), massa muscolare scheletrica appendicolare (ASMI) e massa lipidica (FM)
- VARIABILI POLMONARI rilevate con pletismografo corporeo (QBOX® cosmed); misura della forza dei muscoli respiratori (MIP E MEP);
- INDICI DI STADIAZIONE CLINICA SPECIFICI PER LA BPCO
- GOLD: CLASSIFICAZIONE SPIROMETRICA (SEVERITÀ DELLA MALATTIA) da 1 a 4; BODE: INDICE PER LA PROGNOSE DELLA MALATTIA) CON PUNTEGGIO 0-10
- Test di forza muscolare: Handgrip strength (HGS)

## **VARIABILI CONSIDERATE PER LO STUDIO 2**

- PESO, STATURA E INDICE DI MASSA CORPOREA (BMI)
- Composizione corporea: massa magra alipidica (FFM), massa muscolare scheletrica (SM), massa muscolare scheletrica appendicolare (ASMI) e massa lipidica (FM)
- VARIABILI POLMONARI rilevate con pletismografo corporeo QBOX® CO-SMED; misura della forza dei muscoli respiratori (MIP E MEP);
- EFFICIENZA FISICA
- Test di forza muscolare: Handgrip strength (HGS)
- Test di performance fisica: GAIT SPEED, CHAIR-5 RIP, TUG e SPPB

## **RISULTATI**

### **STUDIO 1**

#### **CARATTERISTICHE GENERALI DEI PAZIENTI**

I pazienti BPCO non presentavano differenze tra generi per l'età (69,9±8,1 anni per gli uomini e 68,5±7,6 anni per le donne). Statura e peso erano maggiori negli uomini mentre il BMI medio era leggermente più alto nelle donne (26,1±4,5 vs. 24,4±4,7 kg/m<sup>2</sup>; p <0,001). La prevalenza dei pazienti sottopeso (BMI <21 kg/m<sup>2</sup>) era del 16,3%, quella dei pazienti sovrappeso (BMI da 25 a 30 kg/m<sup>2</sup>) del 30,8% e quella degli obesi (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>) del 16,3% rispetto all'intero gruppo di studio.

Per quanto interessa la composizione corporea (Tabella 1), la FFM era in media più elevata del 35% negli uomini, mentre la differenza per l'FFMI era più contenuta, pari a +12,7%. La FM era minore nei pazienti che nelle pazienti: il valore medio era rispettivamente di 17,3±8,6 kg e 23,5±7,0 kg. La SM era maggiore nel genere maschile del 52,2%, mentre la differenza per l'SMI era pari al +27,9%. Sulla base dei criteri definiti (vedi sezione Metodi), un deficit marcato di FFMI, SMI e ASMI si osservava rispettivamente nel 26,2%, nel 27,7% e nel 60,3% del campione.

Per quanto riguarda le variabili respiratorie, come mostrato in Tabella 2, la CI era di 1,42±0,52 L e il rapporto CI/CPT pari a 0,22±0,09, mentre il

VEMS/CVF era pari al  $54,6 \pm 8,7$ , il VEMS al  $0,92 \pm 0,42$  L e il VEMS%pred  $42,0 \pm 18,3\%$  (Tabella 2).

La Tabella 3 mostra le caratteristiche cliniche del campione di studio nel suo insieme. La percentuale di pazienti nei diversi stadi GOLD era la seguente: 30,8% nello stadio 2, 41,0% nello stadio 3 e 28,2% nello stadio 4. Il valore medio per l'indice BODE era di  $6,7 \pm 2,2$  punti; Il 15,0% dei pazienti presentava un punteggio tra 1 e 4 punti, il 28,5% tra 5 e 7 punti e il 56,5% tra 8 e 10 punti (Tabella 4).

### **FORZA MUSCOLARE**

Per quanto riguarda la forza muscolare (Tabella 1), nei pazienti uomini HGS, MIP e MEP erano maggiori rispetto alle donne ( $p < 0,001$ ), e tale osservazione permaneva anche tenendo conto delle differenze in età, statura, peso e BMI (dati non mostrati).

Secondo il modello lineare generalizzato, dopo aggiustamento per genere l'HGS risultava significativamente più bassa nei pazienti sottopeso rispetto ai pazienti normopeso e sovrappeso. In particolare l'HGS era pari a (media $\pm$ SE)  $22,0 \pm 0,8$  kg nei pazienti sottopeso,  $24,0 \pm 0,6$  kg nei pazienti normopeso e  $25,4 \pm 0,5$  kg nei pazienti sovrappeso. Simili differenze significative ( $p < 0,001$ ) emergevano considerando i pazienti con deficit di FFM, SM e ASM vs pazienti senza deficit (sempre dopo aggiustamento per genere), con valori (media $\pm$ SE) rispettivamente di  $22,3 \pm 0,7$  vs  $25,7 \pm 0,4$  kg,  $20,9 \pm 0,6$  kg vs  $25,6 \pm 0,8$  kg e  $23,1 \pm 0,4$  kg vs  $26,3 \pm 0,5$  kg.

### **RELAZIONI FORZA MUSCOLARE VS VARIABILI D'INTERESSE**

Le relazioni dell'HGS con funzione polmonare, variabili antropometriche e di composizione corporea sono riassunte nella Tabella 5. Dopo aggiustamento per genere, l'HGS mostrava una correlazione moderata e positiva con CI, CI/CPT, VEMS e CVF ma non con il VEMS%pred. Analogamente, esisteva un'associazione significativa di MIP o MEP con CI, CI/CPT, VEMS e CVF. La CI restava come unico predittore dell'HGS in un modello di regressione multipla che includeva tutte le variabili respiratorie appena menzionate (dati non mostrati).

Tra le variabili antropometriche, dopo aggiustamento per genere, l'HGS si associava moderatamente e in maniera inversa con l'età ( $r = -0,409$ ;  $p < 0,001$ ) e direttamente con la statura ( $r = 0,372$ ;  $p < 0,001$ ) e il peso ( $r = 0,316$ ;

p<0,001), debolmente con il BMI (r=0,168 p<0,001). MIP e MEP hanno mostrato una correlazione moderata con peso e BMI.

Considerando la composizione corporea, emergeva un'associazione di grado moderato dell'HGS con FFM, FM, SM, SMI e ASMI. Una relazione più marcata esisteva tra HGS-ND e l'ASM (r=0,504, p <0,001). Infine, l'HGS era correlata a MIP (r=0,394, p <0,001) e MEP (r=0,364, p <0,001).

Secondo la regressione multipla la combinazione di genere (beta=0,374), età (beta=-0,276), statura (beta=0,253) e peso (beta=0,180) dava conto del 50,9% della variabilità dell'HGS (SEE=5,71 kg, p <0,001). Il BMI non era riconosciuto dal modello come predittore significativo. La regressione era:  
 $HGS = -3,45 (7,84) - 0,287 (0,038) \times età + 0,227 (0,048) \times statura + 0,106 (0,024) \times peso [+ 6,52 (0,84) \text{ se genere maschile}]$

(coefficienti di regressione non standardizzati con errori standard tra parentesi).

Risultati simili sono stati ottenuti quando sono stati selezionati solo i pazienti GOLD 4 (R<sup>2</sup>=0,408 e SEE=5,95 kg, p <0,001):

$HGS = -5,75 (14,60) - 0,318 (0,079) \times età + 0,228 (0,097) \times statura + 0,140 (0,047) \times peso [+ 6,88 (1,76) \text{ se genere maschile}]$

(coefficienti di regressione non standardizzati con errori standard tra parentesi).

Quando la CI era aggiunta al modello, la R<sup>2</sup> aumentava a 0,568 e 0,488 e l'SEE diminuiva a 5,37 e 5,54 kg (p <0,001) rispettivamente nel primo e nel secondo caso.

In un ulteriore passaggio, i pazienti sono stati divisi in base alla presenza dei residui al di sopra (positivo) o al di sotto (negativo) della regressione, basate sulle caratteristiche individuali, indicando così un'HGS o più alta o più bassa del valore atteso. Si osservava una differenza significativa tra i due gruppi (Tabella 6) rispetto a MIP (-19,5% nei pazienti con residui negativi), MEP (-16,3%), VEMS (-11,2%), CVF (-12,0 %), CI (-16,1%) e CI/CTP (-12,7%).

#### **HGS IN RELAZIONE A STADI GOLD E INDICE BODE**

In termini assoluti, l'HGS differiva (p <0,01) tra le sottocategorie BODE ma non tra gli stadi spirometrici GOLD (dati non mostrati). Il modello lineare generalizzato ha dimostrato che, dopo aggiustamento per genere, età, statura

e peso, i pazienti GOLD 4 avevano ( $p < 0,001$ ) un'HGS (media $\pm$ SE: 21,0 $\pm$ 0,6 kg) inferiore rispetto ai pazienti GOLD 2 (24,1 $\pm$ 0,5 kg) o GOLD 3 (23,7 $\pm$ 0,5 kg).

Allo stesso modo, quando i dati sono stati aggiustati per genere, età, statura e peso, L'HGS era anche inversamente correlata all'indice BODE ( $p < 0,001$ , coefficiente di correlazione parziale -0,337). È stato osservato un'HGS inferiore ( $p < 0,01$ ) nella categoria BODE 8-10 (media $\pm$ SE, 22,1 $\pm$ 0,4 kg) rispetto alle categorie BODE 0-4 (24,5 $\pm$ 0,8 kg) e BODE 5-7 (24,4 $\pm$ 0,5 kg).

Inoltre, il modello lineare generalizzato indicava che FFMI, SMI e ASMI continuavano ad essere associata all'HGS anche tenendo conto dello stadio spirometrico GOLD o della categoria BODE ( $p > 0,001$ ).

### **DINAMOPENIA**

Per identificare i pazienti BPCO dinamopenici sono stati utilizzati sei diversi set di criteri cutoff. Come mostrato nella Figura 1, la prevalenza della dinamopenia variava a seconda dei criteri utilizzati risultando superiore al 50% per i criteri di Tessier (77,6%), Lauretani (67,4%) e Fried (62,1%), per scendere al 42,5% con i criteri EWGSOP-2, al 40,2% con Alley1 e al 33,3% con Alley2. La percentuale di pazienti dinamopenici era simile nei due generi con Lauretani (65,8% contro 71,0%,  $p=0,355$ ), Fried (63,6% contro 58,9%,  $p=0,374$ ), Tessier (79,6% contro 73,4%,  $p=0,110$ ), Alley-1 (42,4% vs. 35,5%;  $p=0,224$ ) e Alley-2 (34,6% vs. 30,6%;  $p=0,443$ ) e superiori negli uomini solo quando sono stati utilizzati i criteri dell'EWGSOP-2 (45,7% vs. 35,5%,  $p < 0,03$ ). In aggiunta, la dinamopenia era molto più diffusa ( $p < 0,001$ ) nei pazienti BPCO d'età  $> 75$  anni utilizzando tutti i set di criteri (Figura 2).

La prevalenza della dinamopenia variava considerando gli stadi GOLD spirometrici da 2 a 4 secondo i criteri di Tessier (76,9-75,2-82,0%), Lauretani (70,2-65,2-67,6%), Fried (67,8-59,0-60,4%), Alley-1 (45,5-37,3-38,7%), Alley-2 (39,8-31,7-28,8%) e EWGSOP-2 (47,1-39,8-41,4%) ( $p$  per trend  $> 0,30$ ) (Figura 3). La prevalenza di pazienti dinamopenici differiva significativamente nelle tre sottocategorie BODE usando i criteri EWGSOP-2 (39,0-33,0-48,2%,  $p$  per tendenza  $< 0,02$ ) e Alley-1 (35,6-29,5-46,8%,  $p$  per tendenza  $< 0,01$ ), ma non ( $p > 0,30$ ) per gli altri set di criteri (Figura 4).

In termini di nutrizione applicata, è stata successivamente valutata la presenza di dinamopenia (con tutti i set di criteri utilizzati) nei pazienti BPCO con un significativo deficit di FFMI, SMI e ASMI così come già indicato dai valori soglia della letteratura (vedi metodi). Essa era maggiore nei pazienti BPCO con deficit di FFM, SM e ASM rispetto a quelli senza deficit; ad esempio con i cutoff EWGSOP-2 era rispettivamente di 52,4% vs il 39,0%, 61,5% vs 35,2% e 50,2% vs 30,8% (Figura 5).

Infine, per quanto riguarda la diagnosi formale di malnutrizione, L'HGS dopo aggiustamento per genere, correlava in maniera significativa con l'MNA ( $r=0,359$ ;  $p<0,01$ ). Dividendo i pazienti in base al punteggio del MNA in pazienti malnutriti, a rischio malnutrizione e con stato di nutrizione normale, la prevalenza di dinamopenia era marcatamente più elevata nei pazienti malnutriti (72,7%) rispetto ai pazienti a rischio (47,7%) e con stato di nutrizione normale (42,9%) (Figura 6). Considerando i pazienti con età superiore a 75 anni, tutti i malnutriti risultavano dinamopenici, il 76,2% era a rischio malnutrizione e l'81,8% aveva uno stato di nutrizione normale.

## **STUDIO 2**

### **CARATTERISTICHE GENERALI DEI PAZIENTI**

Hanno partecipato allo studio 115 pazienti BPCO (86 uomini e 29 donne). Come indicato dalla Tabella 7, l'età era pari a  $69,2\pm 7,5$  anni, la statura a  $161,9\pm 8,9$  cm e il peso a  $63,1\pm 12,5$  kg, con un BMI di  $23,8\pm 4,5$  kg/m<sup>2</sup>. L'età era in media leggermente superiore nel genere maschile, così come statura e peso. Il 25,2%, il 32,2% e il 42,6% dei pazienti presentava un BMI rispettivamente  $<21$ , tra 21 e 25 e  $>25$  kg/m<sup>2</sup>. Per quanto riguarda le variabili respiratorie (Tabella 7), il VEMS era di  $1,02\pm 0,50$  L, il VEMS% pred pari al  $40,7\pm 20,5\%$ , il VEMS/CVF pari al  $49,8\pm 10,3\%$  mentre la CI era di  $1,62\pm 0,53$  L.

Gli stadi spirometrici GOLD 2, GOLD 3 e GOLD 4 comprendevano rispettivamente il 33,0%, il 34,0% e il 33,0% dei pazienti (Tabella 8). Il 28,0% dei pazienti presentava un indice BODE 1-4, il 40,5% un indice BODE 5-7 e il 31,5% un indice BODE fra 8-10 (Tabella 9). Non risultano differenze significative tra i generi.

## **COMPOSIZIONE CORPOREA**

Il valore medio era di  $45,5 \pm 7,6$  kg per la FFM e di  $21,8 \pm 4,6$  kg per la SM (Tabella 10), in ambedue i casi maggiore nei pazienti uomini. La FFM era in media più elevata del 35% negli uomini, mentre la differenza per l'FFMI era più contenuta, pari al 12,7%. La FM era minore negli uomini rispetto alle donne: il valore medio era rispettivamente di  $16,2 \pm 7,8$  kg e  $21,3 \pm 6,4$  kg. La SM era maggiore nei pazienti rispetto alle pazienti del 52,2%, mentre la differenza per l'SMI era pari al 27,9%. La ASM era maggiore nei pazienti rispetto alle pazienti del 31,7%, mentre la differenza per l'ASMI era pari a 14,2%. Sulla base dei criteri definiti (vedi sezione Metodi), FFMI, SMI e ASMI erano ridotti in modo marcato rispettivamente nel 29,6%, 33,9% e 76,5% del campione.

## **EFFICIENZA FISICA**

In Tabella 11 sono riassunti i principali risultati per quanto interessa i test EF. Il valore di HGS era pari a  $27,7 \pm 7,4$  kg per gli uomini e a  $18,2 \pm 5,9$  kg per le donne ( $p < 0,001$ ) con una differenza del 52,1%. La differenza percentuale era del 27,8% per il MIP e del 26,9% per il MEP. La GAIT SPEED era di  $0,88 \pm 0,23$  m/s per i pazienti uomini e di  $0,79 \pm 0,20$  m/s per le donne ( $p = \text{NS}$ ). Per il CHAIR-5R il tempo impiegato per le cinque ripetizioni era rispettivamente di  $17,0 \pm 7,3$  s e di  $19,1 \pm 9,3$  ( $p = \text{NS}$ ). Nel CHAIR-30S il numero di ripetizioni in 30 secondi era di  $9,5 \pm 3,2$  per il genere maschile e di  $8,7 \pm 2,6$  per il genere femminile ( $p = \text{NS}$ ), mentre il tempo d'esecuzione del TUG era rispettivamente di  $11,1 \pm 3,6$  s e di  $11,8 \pm 3,9$  s ( $p = \text{NS}$ ). Le differenze percentuali fra pazienti uomini e donne risultavano pari all'11% per la GAIT SPEED, al 9% per il CHAIR-5R, al 7% per il CHAIR-30S e al 9% per il TUG. Egualmente non esistevano differenze in riferimento al punteggio SPPB.

## **EFFICIENZA FISICA E VARIABILI RESPIRATORIE**

Come riportato in Tabella 12, l'HGS risultava correlata con VEMS/CVF e con CI ( $p < 0,05$ ). Il MIP risultava ben correlato ( $r > 0,4$ ) con tutte le variabili respiratorie ad eccezione della CVF.

Per quanto riguarda i test di performance: la GAIT SPEED correlava con CVF ( $p < 0,05$ ) e con CI ( $p < 0,001$ ) e il CHAIR-30S correlava ( $p < 0,05$ ) con VEMS%pred, VEMS/CVF e CI, mentre il CHAIR-5R non mostrava alcuna

associazione significativa con le variabili respiratorie. TUG e SPPB correlavano solo con la CI ( $p < 0,001$ ).

#### **EFFICIENZA FISICA VS VARIABILI ANTROPOMETRICHE O DI COMPOSIZIONE CORPOREA**

La Tabella 13 mostra come l'HGS (dati aggiustati per genere) fosse significativamente associata a statura e peso; era inoltre moderatamente correlata con FFM ed SM ( $r > 0,3$ ). Il MIP risultava ben correlato con statura e peso e con tutte le variabili della composizione corporea. Il MEP, si correlava solo con il peso e debolmente con la statura.

In genere, non esistevano correlazioni significative di GAIT SPEED, CHAIR-5R, CHAIR-30S, TUG e SPPB con le variabili antropometriche e di composizione corporea. Uniche eccezioni erano le relazioni di GAIT SPEED con statura ( $p < 0,01$ ) e SM ( $< 0,05$ ), e quelle del TUG con l'età ( $< 0,05$ ).

#### **ALTERAZIONI DEI TEST D'EFFICIENZA FISICA**

La dinamopenia (come riduzione dell'HGS) era presente in una elevata percentuale di pazienti con una prevalenza notevolmente variabile a seconda dei criteri utilizzati. Per quanto riguarda la riduzione dell'EF, in accordo con i cut-off EWGSOP essa si riscontrava nelle seguenti percentuali di pazienti: GAIT SPEED 40,5%, CHAIR-5R 48,0% e TUG 34,3%. Il 50,4% presentava bassi valori per l'SPPB (Figura 7).

In riferimento a HGS, GAIT SPEED, CHAIR-5R e TUG, il numero di valori alterati per deficit dell'EF (come valore medio/mediana/intervallo interquartile) nello stesso paziente era rispettivamente pari a 1,7/2,0/0-3 per il genere femminile e a 1,5/1,0/0-2 per il genere maschile. Soltanto il 26,3% dei pazienti BPCO non mostrava alcun test alterato, il 26,3% presentava un valore alterato, il 21,1% due, e il 26,2% tre/quattro.

Prendendo in considerazione l'età dei pazienti BPCO, la prevalenza di anomalie da deficit era significativamente maggiore nei pazienti  $> 75$  anni rispetto ai pazienti con età  $\leq 75$  anni: 81,5% vs 40,9% per l'HGS, 61,5 vs 34,1% per la GAIT SPEED, 36,4 vs 51,3% per il CHAIR-5R, 47,8 vs 30,5% per il TUG e 59,3 vs 47,7% per l'SPPB. Considerando HGS, GAIT SPEED, CHAIR-5R, TUG, il numero di valori anomali da deficit dell'EF presenti nello stesso soggetto era pari (come valore medio/mediana/intervallo interquartile) a 2,0/2,0/1-3 per i pazienti  $> 75$  anni e a 1,5/1,0/0-2 per quelli  $\leq 75$

anni. Nei pazienti con età  $\leq 75$  anni il 29,3% non mostrava alcun test alterato, il 25,3% presentava un valore alterato, il 22,7% presentava due alterazioni, e il 22,7% presentava tre/quattro alterazioni. Nei pazienti con età  $> 75$  anni il 15,0% non mostrava alcun test EF alterato, il 30,0% presentava un valore alterato, il 20% presentava due alterazioni, e il 40% presentava tre/quattro alterazioni.

## **DISCUSSIONE**

### ***STUDIO 1***

la presente tesi ha valutato in primo luogo le relazioni dell'HGS con gli stadi spirometrici GOLD (che riflettono la gravità della malattia) e l'indice prognostico BODE. L'HGS diminuiva notevolmente nello stadio GOLD 4 e quando l'indice BODE era superiore a 7. Nel complesso, la prevalenza della dinamopenia era elevata, indipendentemente dai criteri utilizzati. Genere, età, statura e peso erano tutti fattori predittivi dell'HGS.

La valutazione dell'HGS è stata proposta come semplice test clinico per esplorare la forza muscolare (e quindi la dinamopenia). Nei pazienti con BPCO, l'HGS è inversamente associata a dispnea (Jeong et al., 2017), bassa capacità d'esercizio fisico (Cortopassi et al., 2015), faticabilità (Strandkvist et al., 2018), cattiva qualità della vita (Jeong et al., 2017), esiti avversi dopo terapia intensiva (Mohamed-Hussein et al., 2018) e aumento della mortalità (Puhan et al., 2013; Burtin et al., 2016). Inoltre, la misurazione dell'HGS è necessaria per la diagnosi di sarcopenia, che è un fenotipo nutrizionale comune nella BPCO, specialmente nelle fasi avanzate della malattia (de Blasio et al., 2017).

Alcuni studi, ma non altri (Lee et al., 2017) hanno dimostrato che i pazienti con BPCO hanno un'HGS inferiore in termini assoluti rispetto ai controlli (Eisner et al., 2008; Cortopassi et al., 2011; Cortopassi et al., 2015; Jeong et al., 2017; Kovarik et al., 2017; Strandkvist et al., 2016; Strandkvist et al., 2018); tale differenza sembra non essere più presente dopo aggiustamento per fattori confondenti (Strandkvist et al., 2016; Jeong et al., 2017; Kovarik et al., 2017). Nel complesso, questi risultati sono stati ottenuti su piccoli campioni e/o includendo una bassa percentuale di pazienti nelle fasi

avanzate della malattia (Eisner et al., 2008; Cortopassi et al., 2011; Cortopassi et al., 2015; Strandkvist et al., 2016; Lee et al., 2017; Jeong et al., 2017; Kovarik et al., 2017; Strandkvist et al., 2018).

Il nostro studio si è concentrato sulla valutazione dell'HGS in un gruppo di pazienti BPCO in fase avanzata della malattia (prevalentemente negli stadi spirometrici GOLD 3 e 4). Un primo aspetto da considerare sono le relazioni con fenotipi nutrizionali relativamente ben identificati quali sottopeso o deficit di FFM, SM o ASM; questi ultimi, similmente a quanto indicato dalla letteratura (de Blasio et al., 2018), si presentavano con una frequenza relativamente elevata nel campione di pazienti BPCO da noi esaminato: ad esempio, la prevalenza di sottopeso era intorno al 16% e quella di basso FFMI intorno al 26%. L'HGS era significativamente ridotta in presenza di sottopeso o deficit di FFM, SM o ASM con una diminuzione media del 15-20%.

In questa tesi ci siamo concentrati sull'associazione dell'HGS con quelle caratteristiche individuali che sono comunemente disponibili in ambito clinico. Genere, età, statura e peso erano tutti fattori predittivi (selezionati nello stesso modello) dell'HGS, e questo risultato è stato confermato anche quando è stato considerato il solo stadio GOLD 4. Pertanto, almeno in teoria, i nostri risultati preliminari suggeriscono che valori di riferimento più affidabili specifici della malattia per l'HGS nei pazienti con BPCO potrebbero essere derivati da studi futuri basati sulle caratteristiche individuali generali (forse considerando separatamente gli stadi spirometrici GOLD).

Sempre in termini di correlazioni parziali, in sostanziale assenza di dati in letteratura (Chua et al., 2019), va notato che l'HGS risultava assai più fortemente associata con le variabili di composizione corporea, in primo luogo l'FFM, che con il peso o la statura. Sia pur indirettamente, questa osservazione sottolinea l'importanza, anche nella BPCO, di una valutazione quantitativa della massa muscolare ma anche della sua funzione. Un altro punto di sicuro interesse è dato dai possibili rapporti fra HGS e funzione respiratoria (Kohlbrener et al., 2020): in questo caso la CI emergeva fra le altre come la variabile nettamente meglio correlata con l'HGS.

Un obiettivo primario dello studio era considerare se e in che misura l'HGS potesse variare nei pazienti con BPCO in relazione ad indici clinici

ampiamente utilizzati. In letteratura sono disponibili solo pochi dati nel merito. Risultati preliminari (Puhan et al., 2013) hanno mostrato che l'HGS non differiva tra gli stadi spirometrici GOLD (dati grezzi, con una elevata percentuale di pazienti GOLD 2). Più recentemente, Strandkvist et al. (2016) hanno osservato che l'HGS era inferiore in un piccolo gruppo di pazienti GOLD 3-4 rispetto ai controlli. È stata inoltre trovata un'associazione inversa dell'HGS con stadi spirometrici GOLD o indice BODE (Collins et al. 2013; Kovarik et al., 2017) in campioni limitati di pazienti. Nel complesso, le conclusioni di questi studi potrebbero essere stati influenzati da differenze nella selezione dei pazienti, nella dimensione del campione, nella gravità della malattia, dall'aggiustamento per cofondatori ecc.

Nei pazienti da noi studiati (in elevata percentuale nelle fasi avanzate della malattia) dopo aggiustamento per genere, età, statura e peso si osservava una marcata diminuzione dell'HGS nello stadio GOLD 4 rispetto allo stadio 2 (-12,1% in media) o allo stadio 3 (-11,0%). Allo stesso modo, l'HGS era inferiore nei pazienti BODE 8-10 rispetto alle altre categorie BODE. Nel complesso, i risultati da noi ottenuti rivelano che la funzione muscolare è alterata soprattutto, se non esclusivamente, nelle fasi molto avanzate della malattia e nei pazienti con prognosi peggiore. La mancanza di un gruppo controllo non permette tuttavia di quantificare tali variazioni rispetto a soggetti di controllo.

Da un punto di vista applicativo – altro obiettivo primario dello studio – , risulta interessante considerare la possibilità di arrivare a una diagnosi di dinamopenia. La dinamopenia, perdita della forza muscolare che non è causata da malattie neurologiche o muscolari, è comunemente associata all'invecchiamento, essendo una componente ben nota sia della sarcopenia che della fragilità, ma può anche manifestarsi in diverse condizioni patologiche indipendentemente dall'età.

Da un punto di vista clinico, la dinamopenia può essere identificata utilizzando soglie di riferimento (cutoff) appropriate. Sono stati proposti diversi set di criteri, alcuni dei quali segnalati da documenti internazionali sulla diagnosi della sarcopenia (Cruz-Jentoft et al., 2010; Studenski et al., 2014; Cruz-Jentoft et al., 2019). Nello specifico, la presenza della dinamopenia nei pazienti con BPCO è stata recentemente segnalata da Strandkvist et al. (2016)

utilizzando i criteri di Bohannon et al.(2006) (uomini 21,1% e donne 40,0%), e da Martinez et al. (2017) utilizzando i criteri derivati dal lavoro di Dodds (64%) (Dodds et al., 2014)

Per il nostro studio, abbiamo selezionato sei diversi set di criteri indicati dalla letteratura per identificare la dinamopenia (Cruz-Jentoft et al., 2019 - mod. da Dodds et al. 2014-, Tessier et al.2019, Fried et al.,2001, Lauretani et al., 2003,- Alley et al., 2014 e Alley-2 da FNIH (Studenski et al.,2014). A quelli proposti dai documenti relativi alla sarcopenia, abbiamo aggiunto anche i cutoff forniti da Tessier et al. (2019) in un ampio studio condotto di recente nella popolazione canadese. Nel complesso, i cutoff indicatori di bassa/insufficiente HGS sono stati identificati con modalità statistiche estremamente variabili. non è oggetto di questa tesi una loro revisione critica; in termini applicativi, restano le differenze anche notevoli da set a set, che già in partenza fanno supporre differenze nella stima della prevalenza di dinamopenia.

Di fatto, la prevalenza di dinamopenia variava da più del 70% a poco più del 30% a seconda dei cutoff utilizzati. Il 44% dei nostri pazienti sono stati identificati come dinamopenici da almeno 5 set di criteri, mentre solo il 15,3% dei pazienti è stato selezionato come non dinamopenico da tutti i set di criteri. Inoltre, la dinamopenia era molto comune soprattutto nei pazienti BPCO d'età >75 anni. Sfortunatamente i risultati di questo studio non forniscono indicazioni su quali possano essere i cutoff più idonei in senso clinico. È più che ipotizzabile che essi possano essere identificati sulla base di studi che mettano in relazione l'HGS con outcome specifici per la BPCO.

## ***STUDIO 2***

La BPCO è caratterizzata da una serie di importanti comorbidità che si aggiungono alle alterazioni respiratorie in senso stretto. Fra esse assumono particolare importanza le alterazioni delle funzioni fisiologiche dei diversi apparati.

In questa prospettiva vanno anche intese le valutazioni della funzione muscolare in termini non soltanto di forza muscolare ma anche di performance fisica. I dati della letteratura nel merito si presentano ancora incompleti per la BPCO, essenzialmente perché i vari test sono stati utilizzati in modo saltuario e non in batteria nello stesso gruppo di pazienti. Fa eccezione

la 6MWD, che è di comune applicazione clinica; in questo caso, come si può facilmente comprendere, essa è fortemente e specificamente condizionata dalla presenza della patologia respiratoria.

Nel presente studio si discutono i risultati relativi a un campione di 115 pazienti BPCO (lo studio è ancora in corso) in cui è stato possibile raccogliere contemporaneamente dati sulle differenti variabili comunemente utilizzate per la valutazione dell'efficienza fisica.

Il test per cui esiste un maggior numero di dati è la GAIT SPEED che, nei pazienti BPCO, ha mostrato delle relazioni significative con l'età (Mora et al., 2017), il livello d'attività fisica (Karpman e Benzo, 2014; Iwakuta et al., 2016; Matkovic et al., 2017; Iwakura et al., 2019; McKeough et al., 2019; Yoshida et al., 2019), la qualità della vita (Nguyen et al., 2013; Martinez Rivera et al. 2016; Matkovic et al., 2017), lo stato di nutrizione (Matkovic et al., 2017), il rischio di riacutizzazioni (Kon et al., 2015) e la mortalità (DePew et al., 2013). Sono state anche dimostrate relazioni tra la GAIT SPEED e altri test di efficienza fisica, in particolare con la 6MWD (DePew et al., 2013; Karpman et Benzo, 2014; Bisca et al., 2015; Matkovic et al., 2017; Morlino et al., 2017; Morita et al., 2018). Per quanto riguarda le relazioni con le variabili respiratorie, la GAIT SPEED è stata messa in relazione con il VEMS (Morlino et al., 2017; Iwakura et al., 2019).

Pochi sono i dati riguardanti TUG e CHAIR. Per il TUG, i dati in letteratura hanno mostrato delle relazioni con le capacità d'equilibrio (Mkacher et al., 2015; Marques et al., 2016), con il livello di prestazioni fisiche (Albarati et al., 2016; Mesquita et al., 2016), con il BODE (Haddad et al., 2016) e con la qualità della vita (Crisan et al., 2015). Per il CHAIR STAND TEST i dati in letteratura, oltre a riportarne validità e affidabilità (Benton et al., 2009; Jones et al., 2013) mostrano relazioni con la capacità di equilibrio ed efficienza fisica (Beauchamp et al., 2013) e con lo stato di nutrizione, in particolare con gli apporti giornalieri di energia e proteine (Holst et al., 2019).

Come prima osservazione relativa ai nostri risultati, contrariamente a quanto avveniva per l'HGS le differenze fra generi erano modeste, intorno al 10% in meglio per gli uomini, e non significative. Questo è in linea con quanto si osserva nella popolazione generale: l'HGS riflette la massa muscolare mentre i test di performance una funzione motoria più complessa.

In modo più approfondito rispetto alla letteratura (Morlino et al., 2017; Iwakura et al., 2019), abbiamo valutato le relazioni fra Perf-F e funzione respiratoria. Nel campione di paziente BPCO da noi studiati si segnala un'associazione diretta della GAIT SPEED e del CHAIR-30S con VEMS/CVF e CI. TUG e SPPB – meno strettamente CHAIR-5R – erano anch'essi correlati con il CI. In definitiva il CI appare la variabile respiratoria che complessivamente meglio si associa non soltanto all'HGS (vedi anche lo Studio 1) ma anche ai diversi test di Perf-F.

Sempre a paragone (e al contrario) di quanto osservato nello Studio 1 per l'HGS, per GAIT SPEED, CHAIR-5R, CHAIR-30S, TUG ed SPPB non emergevano associazioni significative con le variabili antropometriche e di composizione corporea.

Obiettivo primario di questo studio è stato quello di identificare in termini concreti e applicativi le alterazioni da deficit di EF così come riscontrabili con i vari test utilizzati. Si tratta di dati che a quanto ci consta non sono presenti in letteratura; in altre parole nei pazienti BPCO non esistono informazioni sulle alterazioni da deficit EF relative ai test da noi considerati. In accordo con i cutoff scelti (Cruz-Jentoft et al., 2019), esse sono state osservate in un'alta percentuale di pazienti: 40,5% per la GAIT SPEED, 48,0% per il CHAIR-5R e 34,3% per il TUG. Il 50,4% presentava bassi valori per l'SPPB, che – come più volte ripetuto – è un punteggio generato sulla base di test diversi e va per questo considerato a parte.

Nella direzione di una valutazione complessiva dell'EF appare d'interesse anche analizzare il numero di anomalie presenti nello stesso soggetto (si considera anche l'HGS). Di fatto un'assenza di anomalie si osservava soltanto nel 26,3% dei pazienti mentre più del 50% dei pazienti mostrava da 2 a 4 anomalie. Questo dato preliminare suggerisce che l'utilizzo di una batteria di test può essere più adatta alla valutazione della complessiva riduzione dell'EF rispetto ad un singolo test.

Da evidenziare infine l'effetto dell'età. La prevalenza di alterazioni da deficit EF aumentava notevolmente nei pazienti BPCO >75 anni, del 41,3% per l'HGS, dell'80,3% per la GAIT SPEED, del 70,9% per il CHAIR-5R, del

56,7% per il TUG e del 24,3% per l'SPPB. Egualmente, si riduceva la percentuale dei pazienti senza alcuna anomalia (al 15,0% dal 29,3%) e aumentava quella dei pazienti con due o più anomalie (al 60% dal 45,4%).

## **CONCLUSIONI RELATIVE AGLI STUDI 1 e 2**

Nei Pazienti BPCO:

- L'HGS è chiaramente ridotta nello stadio spirometrico GOLD 4, o in presenza di un indice BODE tra 8 e 10. Inoltre, per lo stesso stadio GOLD, l'HGS è inferiore (-1,7 kg in media) quando l'indice BODE è pari a 8-10.
- La prevalenza della dinamopenia è elevata (ancor più nei pazienti >75 anni), ma varia a seconda dei criteri diagnostici utilizzati. Sfortunatamente, sulla base dei nostri risultati non è possibile fornire indicazione su quali siano i migliori cutoff da scegliere al riguardo.
- le principali caratteristiche individuali (sesso, età, statura e peso) sono tutte determinanti dell'HGS, mentre l'IC è il predittore più significativo tra le variabili respiratorie. Sulla base dei nostri dati, i valori di riferimento per l'HGS dovrebbero tener conto delle differenze nelle principali caratteristiche individuali.
- I valori dei test di performance fisica non differiscono fra uomini e donne, a differenza di quanto si osserva per l'HGS.
- L'HGS, ma non i test di performance fisica, mostra significative associazioni con età, statura, peso (non BMI) e con la composizione corporea, ad iniziare da FFM a FFMI.
- Esiste un'elevata prevalenza di alterazioni da deficit EF relative ai test HGS, GAIT SPEED, CHAIR-5R, CHAIR-30S e TUG, e anche al punteggio SPPB. Tali alterazioni risultano più frequenti nei pazienti con età >75 anni.

# **FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA (IPF)**

STUDIO 3

VALUTAZIONE APPLICATIVA DELLA MISURA DELL'EFFICIENZA FISICA NEI PAZIENTI IPF

### **STUDIO 3-RIASSUNTO**

Introduzione: L'analisi dell'efficienza fisica (EF) dovrebbe essere considerata parte importante della valutazione dello stato di nutrizione nel paziente con fibrosi polmonare idiopatica (IPF). I dati in letteratura al riguardo sono frammentari e incompleti.

Obiettivi: Valutare nei pazienti IPF la prevalenza di alterazioni dell'EF e studiare eventuali relazioni tra i test EF e variabili respiratorie e antropometriche.

Materiali e metodi: Hanno preso parte al protocollo sperimentale 87 pazienti (60 M e 27 F) con IPF, in condizioni clinicamente stabili, reclutati presso l'U.O.C. Pneumotisiologia, Ospedale Monaldi, Napoli.

La funzione respiratoria e la diffusione della CO<sub>2</sub> sono stati valutate mediante spirometria (Quark PFT 2008 Suite Version, Cosmed, Roma). I test EF effettuati sono stati: HGS, GAIT SPEED, CHAIR STAND TEST=CHAIR-5R o CHAIR-30S, timed up and go=TUG e short physical performance battery=SPPB (da GAIT SPEED, CHAIR 5R e test d'equilibrio). La dinamopenia è stata individuata come riduzione dell'HGS secondo i criteri dell'European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) e altri proposti dalla letteratura, mentre le alterazioni degli ulteriori test EF sono state valutate in accordo con le indicazioni EWGSOP.

Risultati: I pazienti IPF presentavano un'età pari a 69,6±7,8 anni e un peso di 73,7±14,0 kg, con un BMI di 28,1±4,8 kg/m<sup>2</sup>. Per quanto riguarda la funzione polmonare, HGS, GAIT SPEED, TUG e SPPB mostravano una correlazione significativa (moderata e diretta) con l'DLCO% predetto ma non con le variabili spirometriche. La dinamopenia era presente nel 25,3% dei casi secondo EWGSOP (con stime variabili, anche assai più alte, secondo gli altri criteri). Alterazioni degli altri test EF si riscontravano nelle seguenti percentuali: GAIT SPEED 46,3%, CHAIR TEST 64,6% e TUG 18,2%, mentre il 43,7% dei pazienti presentava bassi valori di SPPB. Il 27,3% dei pazienti non mostrava alcun test alterato, il 27,3% un valore alterato, il 26% due, il 10,4% tre e il 9,1% quattro alterazioni. Dinamopenia e alterazioni degli altri test EF erano più frequenti per un'età >75 anni.

Conclusione; Nei pazienti IPF si osserva un'elevata prevalenza di dinamopenia e di alterazioni degli più comuni test di valutazione dell'efficienza fisica, che è ancora maggiore nei pazienti più anziani.

## ***SUMMARY***

**Background:** The evaluation of health-related physical fitness (EF) has gained an increasing importance for assessing nutritional status in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). Few data are available in the literature in this regard.

**Aim:** To evaluate the prevalence of dynapenia and alterations of EF tests in IPF patients and to assess the relationships of EF tests with respiratory and anthropometric variables.

**Subjects and methods:** Eighty-seven patients (60 M and 27 F) with IPF, in clinically stable conditions, were recruited in the U.O.C. Pneumotisiologia Monaldi Hospital, Naples. Respiratory function and CO diffusion were evaluated by spirometry (Quark PFT 2008 Suit Version, Cosmed, Rome). Five EF tests were performed: hand grip strength=HGS, gait speed=GAIT SPEED, chair stand test=CHAIR-5R o CHAIR-30S, timed up and go=TUG and short physical performance battery=SPPB (based on GAIT SPEED, and balance test). Dynapenia was recognised as reduced HGS according to the criteria of the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) and others proposed by the literature, while the alterations of the other EF tests were identified using the EWGSOP criteria.

**Results:** In the 87 patients with IPF mean age was  $69,9 \pm 7,8$  years, weight  $73.7 \pm 14.0$  kg, and BMI  $28,1 \pm 4,8$  kg/m<sup>2</sup>. Regarding pulmonary function, HGS, GAIT SPEED, TUG and SPPB showed a significant correlation (moderate and direct) with DLCO%predicted but not with spirometric variables. Dynapenia was observed in 25,3% of IPF patients according to EWGSOP (with different estimates, even much higher, according to the other criteria). Alterations of the other EF tests were found as follows: GAIT SPEED 46,3%, CHAIR TEST 64,6% and TUG 18,2%, while 43,7% of patients had low SPPB values. Only 27,3% of patients showed no abnormal tests, 27,3% one, 26% two, 10,4% three and 9.1% four abnormal tests. Dynapenia and alterations of the other EF tests were even more prevalent in patients aged >75 years.

**Conclusion:** In IPF patients there is a high prevalence of dynapenia and abnormal health-related fitness tests, which is even greater in elderly patients.

## INTRODUZIONE

La fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è una malattia cronica, parenchimale del polmone con una sopravvivenza media di 3-5 anni dopo la diagnosi, che è tipica degli adulti più anziani e dell'anziano (Raghu et al., 2018).

Il decorso può variare da una lenta progressione della malattia nel corso degli anni a un rapido declino e morte nell'arco di pochi mesi. L'IPF ha una prevalenza stimata di 14-43 casi per 100.000 ed è la polmonite interstiziale idiopatica più comune (Abhinav et al., 2016). L'incidenza dell'IPF è in aumento a causa dell'invecchiamento della popolazione e dell'aumento del numero di diagnosi dovuto a un più corretto imaging toracico (Raghu et al., 2014). Il paziente di solito presenta tosse e dispnea da sforzo, che può portare a insufficienza respiratoria acuta.

Secondo l'American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS), la diagnosi dell'IPF si basa sulla presenza di polmonite interstiziale sulla tomografia computerizzata ad alta risoluzione, sui modelli istologici e sull'esclusione di altre cause note di malattia interstiziale polmonare (ILD). Pertanto, nella diagnosi di questi pazienti è coinvolto un approccio multidisciplinare (Raghu et al., 2018). Nonostante importanti risultati nella comprensione della sua patogenesi e l'avvento di nuovi trattamenti (in sostanza farmaci antifibrotici quali nintedanib o pirfenidone), la terapia e la gestione dei pazienti con IPF restano ancora complesse e non del tutto codificate (Richeldi et al., 2017; Sgalla et al., 2018). L'identificazione e il controllo delle comorbidità, il trattamento non farmacologico, la prevenzione e la gestione delle esacerbazioni e altre cure (sociali, psicologiche) sono fondamentali per una gestione olistica dell'IPF.

Reflusso gastro-esofageo, ipertensione polmonare, apnea ostruttiva del sonno, combinato con enfisema, cancro ai polmoni e coinvolgimento cardiovascolare sono le principali comorbidità associate all'IPF (Millan-Billi et al., 2018). Il trattamento non farmacologico include l'uso di ossigeno in pazienti con ipossiemia a riposo o notturna e altre terapie di supporto ventilatorio. In alcuni pazienti, deve essere considerata la possibilità del trapianto di polmone. La riabilitazione polmonare può risultare utile per il controllo della dispnea, il miglioramento dell'EF e, nel complesso, per migliorare la qualità della vita.

Tra le manifestazioni sistemiche dell'IPF di esse si segnala la possibile presenza di anomalie nello stato nutrizionale e/o nella composizione corporea (Gea et al., 2018). Di seguito si prendono in considerazione alcuni aspetti fondamentali nel merito.

### ***PESO CORPOREO E BMI***

Il BMI è un semplice indicatore dello stato di nutrizione che fornisce delle informazioni di massima sulla presenza sia di sottopeso che di sovrappeso od obesità. Di seguito sono richiamati alcuni studi al riguardo relativi ai pazienti IPF, in primo luogo fra quelli condotti in Europa e negli Stati Uniti.

Nel 2007 Alakhras et al. analizzarono un campione di 197 pazienti IPF che non erano mai stati sottoposti a terapie farmacologiche specifiche. Il valore medio del BMI era pari a  $28,2 \text{ kg/m}^2$ . Il 23% dei pazienti presentava un BMI  $<25 \text{ kg/m}^2$  (normo o sottopeso); il 43% un BMI compreso tra 25 e  $30 \text{ kg/m}^2$  (sovrappeso) e il 34% un BMI  $>30 \text{ kg/m}^2$  (obesità).

Nel lavoro di Mura et al. (2011), in due coorti di pazienti italiani ( $n=70$  e  $n=68$ ) il BMI medio era rispettivamente di  $28,0 \pm 4,0$  e  $27,4 \pm 4,0 \text{ kg/m}^2$ . Similmente il BMI medio era di  $27,1 \pm 5,8 \text{ kg/m}^2$  in una coorte di 46 pazienti nel Regno Unito (Nolan et al., 2017) e di  $28,2 \pm 4,0 \text{ kg/m}^2$  nel lavoro di Bahmer et al. (2017) condotto in Germania (46 pazienti).

Di recente, Guler et al. (2019) hanno studiato 115 pazienti con malattie interstiziali del polmone (40 con IPF), osservando un BMI pari a  $28,0 \pm 4,0 \text{ kg/m}^2$  per gli uomini e a  $28,0 \pm 6,0 \text{ kg/m}^2$  per le donne. Nel successivo studio di Nolan et al. (2019), i 130 pazienti IPF presentavano un BMI medio di  $27,8 \pm 4,7 \text{ kg/m}^2$ . Sempre nel 2019, in un campione di 81 pazienti francesi, 41 dei quali assumevano farmaci antifibrotici, il BMI era di  $26,3 \pm 3,3 \text{ kg/m}^2$  (Jeuneau et al., 2019); la prevalenza dei pazienti sottopeso (BMI  $<21 \text{ kg/m}^2$ ) era pari a 3,7%. Ancora, Jeuneau et al. (2019) hanno tenuto sotto osservazione per un periodo di due anni 192 pazienti IPF in trattamento con pirfenidone che avevano in partenza un BMI di  $27,5 \pm 4,0 \text{ kg/m}^2$ , mentre Sheth et al. (2019) hanno studiato 50 pazienti americani IPF (BMI  $30,2 \pm 4,4 \text{ kg/m}^2$ ), in cui la prevalenza d'obesità era pari al 46%. Valori medi particolarmente elevati di BMI (intorno a  $30 \text{ kg/m}^2$ ) sono stati segnalati sempre nel 2019 da Kulkarni et al. (2019) e da Perelas et al. (2019).

Indicazioni differenti sul BMI dei pazienti IPF sono state fornite dagli studi condotti in pazienti asiatici. Kim et al. (2012) hanno documentato che al momento della diagnosi il BMI di 67 pazienti coreani era pari a  $22,7 \pm 2,9$  kg/m<sup>2</sup>. Song et al. (2013) in uno studio di sopravvivenza hanno coinvolto una coorte iniziale di 118 pazienti con BMI pari a  $24,4 \pm 3,3$  kg/m<sup>2</sup>. Hanada et al. (2016) hanno evidenziato in due gruppi di pazienti giapponesi (47 trattati con corticosteroidi e 51 di controllo) con malattie interstiziali del polmone, inclusa l'IPF, un BMI rispettivamente di  $21,7 \pm 3,7$  e  $22,0 \pm 4,0$  kg/m<sup>2</sup>. Nello stesso anno, Kishaba et al. (2016) hanno studiato un gruppo di 65 pazienti giapponesi il cui BMI basale era di  $24,3 \pm 0,6$  kg/m<sup>2</sup>. Morino et al. (2017), per un protocollo sperimentale su attività fisica e 6MWD, hanno reclutato 38 pazienti IPF il cui BMI era pari a  $23,9 \pm 3,0$  kg/m<sup>2</sup>, mentre nello studio di Nishiyama et al. (2017) il campione esaminato (44 pazienti) presentava un BMI di  $22,8 \pm 2,9$  kg/m<sup>2</sup>. Suzuki et al. (2018) hanno valutato 131 pazienti con IPF il cui BMI era pari a  $23,1$  kg/m<sup>2</sup>. Interessante l'osservazione di Nakatsuka et al. (2018) circa un BMI più basso in 124 pazienti giapponesi rispetto a 86 pazienti britannici ( $23,8 \pm 2,7$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $28,4 \pm 4,9$  kg/m<sup>2</sup>). Ancor più di recente, Ikeda et al. (2019) hanno condotto uno studio in Giappone in cui il valore medio del BMI era pari a  $21,0$  kg/m<sup>2</sup> in pazienti che erano stati costretti a interrompere la terapia con pirfenidone rispetto a un BMI di  $24,4$  kg/m<sup>2</sup> in pazienti naive (mai sottoposti a terapie specifiche).

Nel complesso (Tabella 14), il BMI presenta dei valori medi nettamente più elevati nei pazienti IPF studiati nelle nazioni occidentali e più bassi nei pazienti asiatici (con una differenza di almeno 3-4 kg/m<sup>2</sup>). Va sottolineato che nella gran parte dei casi si tratta di studi che non forniscono dati specifici relativi a pazienti al momento della prima diagnosi o comunque esenti da precedenti terapie (naive).

### ***BMI E SOPRAVVIVENZA***

A differenza di quanto osservato per la BPCO, nei pazienti IPF resta ancora in parte controversa l'importanza prognostica del BMI, che è stata analizzata ad oggi da un numero relativamente ridotto di studi.

Nel lavoro di Alakhras et al. (2007) la relazione tra BMI e mortalità fu valutata in 197 pazienti IPF. La sopravvivenza era dell'84% a un anno e del 58% a tre anni nei pazienti con BMI 25-30 kg/m<sup>2</sup>, e del 76% e del 54% in

quelli con BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>. Il terzo gruppo (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) mostrava, invece, un numero maggiore di pazienti ancora in vita, 91% a un anno e 69% a tre anni. La sopravvivenza era significativamente associata al BMI (hazard ratio=0,93 per ogni aumento di una unità di BMI; IC 95% 0,89-0,97; p=0,002). Nel complesso un BMI maggiore risultava dunque associato a una maggiore aspettativa di vita.

Risultati simili sono stati ottenuti da Mura et al. (2011) in pazienti italiani: in un follow-up di tre anni i pazienti ancora in vita avevano un BMI significativamente più alto (29±4 kg/m<sup>2</sup>) dei pazienti deceduti (27±3 kg/m<sup>2</sup>). La sopravvivenza era associata al BMI (hazard ratio, 0,89 per ogni aumento di una unità di BMI; IC 95% 0,80-0,98; p=0,0155) nell'analisi univariata. Tale relazione non permaneva nell'analisi multivariata.

Nel 2016 Kishaba et al. hanno condotto uno studio di coorte su 65 pazienti IPF prendendo in considerazione diverse variabili. Anche in questo caso, il BMI basale emergeva come predittore significativo di mortalità. In particolare, hanno creato un nuovo metodo di stadiazione per prevedere la mortalità per i pazienti IPF, costituito da delta BMI a un anno, delta% CVF a un anno e ospedalizzazione respiratoria a un anno dalla diagnosi di IPF. La sopravvivenza media negli stadi 1, 2 e 3 è stata rispettivamente di 77,9 (30,8–158,9), 43,9 (0,9–145,2) e 14,8 (3,5–32) mesi (P < 0,001).

Li et al. (2019) hanno identificato nella concentrazione sierica della prealbumina (transtiretina) una variabile di routine che risultava un indicatore prognostico di rilievo per la sopravvivenza dei pazienti IPF. Nell'analisi univariata la mortalità si riduceva significativamente per ogni aumento di un'unità di BMI (hazard ratio 0,90, 95% CI 0,84-0,97). Sempre nel 2019 Moon et al. hanno identificato nel BMI (hazard ratio 0,885, 95% CI 0,806-0,972) e nella riduzione della massa dei muscoli toracici due fattori predittivi per la mortalità del paziente IPF.

Va ricordato che le relazioni fra BMI iniziale e mortalità dei pazienti IPF non sono state confermate da altri studi. Per esempio, secondo Kim et al. (2012) non si avevano differenze significative del BMI fra pazienti IPF asiatici ancora in vita (23,6±2,2 kg/m<sup>2</sup>) e deceduti (22,3±3,1 kg/m<sup>2</sup>). Song et al. (2013), in uno studio condotto su 118 pazienti coreani, non hanno rilevato alcun significato prognostico del BMI basale (HR: 0,976; CI [0,893-1,066]).

Nakatsuka et al. (2017) hanno condotto uno studio multicentrico e arruolato i pazienti IPF da quattro ospedali di riferimento in Giappone e nel Regno Unito. Nell'analisi univariata il BMI basale non si associava alla sopravvivenza. Egualmente, Nishiyama et al. (2017) e Pugashetti et al. (2018) hanno dimostrato che il BMI basale non era associato in modo significativo alla sopravvivenza dei pazienti IPF.

### ***VARIAZIONI DEL PESO CORPOREO***

Il peso corporeo può variare significativamente durante il decorso dell'IPF e può essere anche influenzato dalla terapia antifibrotica che come effetti collaterali determina in una certa percentuale di casi anoressia e/o diarrea (Perelas et al., 2019). Ad esempio, Jeuneau et al. (2019) hanno dimostrato che durante terapia farmacologica con pirfenidone (con un follow-up di 2 anni) il 29,7% dei 192 pazienti francesi studiati andava incontro a una riduzione del peso corporeo tale da determinare l'interruzione del trattamento. Ikeda et al. (2019) hanno valutato una situazione del tutto particolare, riportando i risultati ottenuti in 30 pazienti con IPF che avevano interrotto l'assunzione di pirfenidone e successivamente assumevano nintedanib, a confronto con un gruppo di 64 pazienti (naive) che aveva appena iniziato il trattamento con nintedanib, senza alcun precedente trattamento antifibrotico. L'assunzione di pirfenidone provocava una perdita di peso nel 56,7% dei pazienti trattati; inoltre, un'alta incidenza di interruzione anticipata del nintedanib è stata osservata quando i pazienti sono stati trasferiti dal pirfenidone, a causa di una perdita di peso nel 20% dei pazienti, suggerendo che una precedente somministrazione di pirfenidone può aumentare il tasso di inizio di interruzione del successivo trattamento con nintedanib. Anche nel gruppo di pazienti trattati dall'inizio con nintedanib, si è verificata una perdita di peso nel 10,0% di questi, provocando l'interruzione della somministrazione.

Un aspetto di particolare interesse è dato dalla possibile relazione fra decremento ponderale e sopravvivenza.

Kishaba et al. (2016) hanno condotto uno studio sulla mortalità (follow-up medio di 32,4 mesi) in 65 pazienti IPF considerando come potenziali predittori un numero elevato di differenti variabili valutate al basale e a un anno di distanza. I predittori più forti di mortalità risultavano le variazioni di BMI

a un anno (HR: 1,324, CI 95% 1,045-1,676, p= 0,020), le variazioni di CVF a un anno e l'ospedalizzazione per cause respiratorie durante il primo anno.

Anche Nakatsuka et al. (2017) hanno ipotizzato che la perdita di peso corporeo nel tempo potesse associarsi a un peggior decorso e prognosi dell'IPF. In un campione di 210 pazienti, quelli con una perdita di peso >5% entro un anno dalla prima visita presentavano una minore sopravvivenza, associata probabilmente a una CVF ridotta. I risultati erano simili per due coorti di pazienti in Giappone e nel Regno Unito, anche se più evidenti nella coorte giapponese. La mortalità a 2 anni per i pazienti con perdita di peso nella coorte giapponese era del 22,2%, significativamente superiore a quello dei pazienti senza perdita di peso (p=0,023), mentre nella coorte del Regno Unito, i corrispondenti valori erano 30,8% e 12,3%, con una significatività statistica marginale (p=0,103). Non vi era alcuna differenza significativa nel BMI iniziale tra quelli con o senza perdita di peso.

Pugashetti et al. (2018) hanno condotto uno studio su un campione 225 pazienti con diagnosi di malattie interstiziali del polmone, in cui la maggior parte dei pazienti ha presentato una diagnosi di IPF (33%). È stata trovata un'associazione tra riduzione del BMI e mortalità nell'IPF, ma non in altre patologie. La progressione della malattia SI manifestava in modo diverso nelle malattie a predominanza fibrotica rispetto a quelle infiammatorie/fibrotiche miste. Il 48% (n=108) dei pazienti presentava un declino del BMI  $\geq 1\%$  e il 18%  $\geq 5\%$  durante il periodo di studio. Il declino annuale stimato del BMI era simile in tutti i sottotipi.

Kulkarni et al. (2019) in un loro recente lavoro hanno evidenziato che la sopravvivenza a un anno dei pazienti IPF era peggiore nei pazienti che presentavano una perdita di peso >0,68% per mese rispetto agli altri pazienti, anche dopo aggiustamento per età, BMI basale e funzione respiratoria. Questo livello di decremento ponderale era anche predittivo di una maggiore mortalità nei pazienti sottoposti a trapianto polmonare.

### ***COMPOSIZIONE CORPOREA***

Al momento sono disponibili soltanto informazioni parziali e incomplete relative alla composizione corporea dei pazienti IPF e ad eventuali variazioni durante il decorso della malattia.

Nishiyama et al (2017) hanno studiato la composizione corporea (con la BIA) in 44 pazienti; il FFMI era inversamente correlato all'età e all'indice GAP e direttamente correlato alla DL<sub>CO</sub> e alla 6MWD ma non con la CVF%pred. La sopravvivenza per i pazienti con FFMI  $\geq 16,6$  o  $< 16,6$  kg/m<sup>2</sup> era rispettivamente di 3,9 e 1,6 anni, indicando una prognosi migliore nei pazienti con FFMI più elevato.

Più di recente, Jouneau et al. (2019) hanno reclutato 81 pazienti con IPF con l'obiettivo di valutare la prevalenza di malnutrizione. Un deficit di FFM (stimata con la BIA) era indicato da valori di FFMI  $< 17$  kg/m<sup>2</sup> negli uomini e  $< 15$  kg/m<sup>2</sup> nelle donne e si osservava nel 28% dei pazienti. Gli autori sottolineano che – come atteso– sia il BMI che la circonferenza muscolare del braccio risultano forti predittori di un deficit di FFM.

Sempre nel 2019, Guler et al. hanno esaminato una coorte di 115 pazienti americani con malattia polmonare interstiziale, tra cui erano presenti 40 pazienti IPF (25%). La compromissione della funzione polmonare si associava a una alterazione della composizione corporea, in particolare per quanto interessava alla massa muscolare degli arti.

Moon et al. (2019) hanno esaminato 180 pazienti coreani, ottenendo con la TAC una stima della massa complessiva di alcuni muscoli toracici a livello della quarta vertebra toracica (CSA=area trasversale). Una bassa CSA emergeva come un fattore di rischio di mortalità per tutte le cause nei pazienti IPF. La sopravvivenza nei pazienti con basso CSA (a paragone con gli altri) era del 77,8% vs. 89,7% a un anno e del 58,3% vs. 80,4% a due anni.

Infine, per un miglior inquadramento delle condizioni geriatriche, risulta interessante ricordare il lavoro sulla fragilità di Sheth et al. (2019). Sono stati presi in considerazione 50 pazienti IPF, d'età  $> 65$  anni; nel 48% era presente una condizione di fragilità. La fragilità era associata a un'età più elevata, alla riduzione della funzione polmonare (CVF%pred e DLCO%pred), a una minore 6MWD e a un maggior numero di comorbidità.

## ***EFFICIENZA FISICA NELL'IPF***

### **HGS**

Al meglio delle nostre conoscenze, sono tre gli studi che si sono occupati di valutare l'HGS nei pazienti IPF (Kozu et al., 2014; Hanada et al., 2016; Guler et al., 2019).

Kozu et al. (2014) hanno reclutato 65 pazienti IPF. I risultati mostravano una correlazione inversa fortemente significativa ( $<0,001$ ) tra forza muscolare e grado di dispnea.

Hanada et al. (2016) hanno voluto determinare quali potessero essere gli effetti della somministrazione cronica di corticosteroidi, in passato utilizzati per la terapia dell'IPF, sulla forza muscolare. A tale scopo furono reclutati 47 pazienti trattati con corticosteroidi e 51 pazienti non trattati (controllo). L'HGS era significativamente più bassa nei pazienti trattati rispetto ai pazienti di controllo ( $21,6 \pm 8,1$  kg vs.  $26,0 \pm 9,6$  kg). La riduzione dell'HGS era inversamente correlata alla quantità totale di corticosteroidi somministrati.

Infine, Guler et al. (2019) hanno valutato la forza muscolare in 115 pazienti americani con ILD (25% con IPF). La forza muscolare era correlata inversamente all'età ( $r = -0,39$ ,  $p < 0,001$ ) e direttamente al peso ( $r = 0,46$ ,  $p < 0,001$ ) sia negli uomini che nelle donne. Inoltre, la gravità della malattia era associata ad una riduzione della forza muscolare e una peggiore performance fisica, indipendente da massa muscolare o percentuale di grasso corporeo.

#### **GAIT SPEED**

Il test GAIT SPEED è un ulteriore strumento di valutazione di esiti avversi nell'IPF. Ampiamente utilizzato come misura delle prestazioni funzionali.

Lo studio di Nolan et al. (2017) ha dimostrato in 46 pazienti con IPF una forte associazione tra GAIT SPEED e 6MWD ( $r = 0,76$ ,  $p < 0,001$ ), e una correlazione moderata con dispnea ( $r = -0,56$ ) e indice GAP ( $r = -0,41$ ). La GAIT SPEED migliorava significativamente dopo riabilitazione polmonare.

In uno studio del 2019 su 115 pazienti con ILD di cui 40 pazienti con IPF, Guler et al. non hanno riscontrato alcuna associazione tra GAIT SPEED e valori antropometrici, e nessuna differenza significativa tra uomini e donne ( $1,33$  vs.  $1,25$  m/s, rispettivamente). La GAIT SPEED era invece correlata con CVF% ( $r = 0,35$ ,  $p = 0,003$ ), DLCO%pred ( $r = 0,25$ ,  $p = 0,049$ ), CPI ( $r = -0,29$ ,  $p = 0,02$ ) negli uomini, e con la dispnea sia negli uomini ( $r = -0,28$ ,  $p = 0,04$ ) che nelle donne ( $r = -0,49$ ,  $p = 0,003$ ).

Il recente studio di Justice et al. (2019) ha utilizzato una batteria di test di performance fisica dei pazienti con IPF. Ai 14 pazienti reclutati, veniva somministrato il dasatinib più quercetina, farmaco contro la senescenza cellulare. Al basale il campione di studio presentava un valore di GAIT SPEED

di  $1,1\pm 0,2$  m/s che dopo una settimana di terapia aumentava di  $+0,12\pm 0,2$  m/s.

Nolan et al. (2019), nel loro recente studio su 130 pazienti di nuova diagnosi di IPF con follow-up superiore a un anno, hanno osservato che la GAIT SPEED può essere un predittore di prognosi sfavorevole durante il decorso dell'IPF, in relazione a mortalità per tutte le cause, ricovero ospedaliero e disabilità. Al basale i pazienti presentavano un valore per la GAIT SPEED pari a  $0,91\pm 0,23$  (range 0,29-1,45 m/s).

### **CHAIR TEST**

Sono al momento disponibili soltanto due studi che hanno utilizzato il CHAIR TEST per la valutazione dell'EF nei pazienti IPF.

Lo studio di Vainshelboim et al. (2015) ha previsto un programma di allenamento a cui si sottoponevano 12 pazienti IPF vs. un gruppo di controllo di altri 12 pazienti IPF, al fine di valutare le variazioni a lungo termine di una serie di variabili fra cui il CHAIR-30S. Al basale il numero di ripetizioni effettuate era rispettivamente di  $12\pm 3$  e di  $14\pm 5$ . Dopo un periodo di follow-up di 11 mesi, il gruppo di controllo presentava un numero di ripetizioni ridotto di  $-1\pm 3$ , mentre nel campione di studio sottoposto ad allenamento tale valore aumentava di  $2\pm 3$  punti. Un programma di allenamento strutturato potrebbe essere un fattore importante da includere nei programmi di riabilitazione polmonare destinati ai pazienti IPF.

Al contrario, Justice et al. (2019) hanno evidenziato come il numero di ripetizioni in 30 s nel CHAIR TEST diminuisse di  $-2,2\pm 3$  in pazienti a cui veniva somministrato il dasatinib più quercetina, mostrando un valore medio finale di  $12,6\pm 2$  ripetizioni, che era inferiore rispetto al gruppo di controllo ( $14,8\pm 3$ ).

### **SIX MINUTE WALKING DISTANCE**

Un'efficace sintesi relativa al test 6MWT e in particolare alla misura della 6MWD nei pazienti IPF è stata di recente proposta da Brown e Nathan (2018) e da Lancaster (2018).

La 6MWD riflette in genere le attività fisiche svolte nella vita di tutti i giorni e quindi il complessivo livello d'attività fisica anche nei pazienti IPF

(Wallaert et al., 2013). È anche possibile ipotizzare che, a causa delle condizioni del paziente, la 6MWD sia espressione in tale situazione di uno sforzo massimale piuttosto che submassimale (Lancaster, 2018).

Per quanto interessa la funzione polmonare, una maggiore 6MWD si associa a valori più elevati di CVF%pred e di DLCO%pred, e a una minor grado di dispnea; corrisponde anche a una migliore qualità della vita (15 e 16 da Lancaster). È interessante notare che le variazioni nel tempo della 6MWD si correlano a quelle dei parametri appena citati.

Diversi studi hanno dimostrato che la 6MWD e/o il declino della 6MWD sono forti predittori indipendenti di mortalità nei pazienti con IPF. Ad esempio, du Bois et al. (2011) hanno condotto uno studio su 822 pazienti con IPF e con compromissione lieve o moderata della funzionalità polmonare; una 6MWD di <250m vs > 350m al basale era associato con un aumento del rischio di mortalità di 2,65 volte l'anno successivo, mentre un declino della 6MWD > 50m vs 25m su 24 settimane è stato associato con un aumento del rischio di mortalità di 4,27 volte nell'anno successivo.

Lederer et al., (2006) in un'analisi multivariata in 454 pazienti con IPF elencati per trapianto polmonare, hanno evidenziato che una 6MWD <207 vs ≥207 m era associato a un aumento di 5 volte della mortalità a 6 mesi.

In uno studio intrapreso per sviluppare modelli di previsione per la progressione della malattia, Ley et al. (2016), hanno studiato 1113 pazienti IPF arruolati in tre studi clinici. Una riduzione della 6MWD basale inferiore era significativamente associata al rischio di progressione della malattia e morte in 48 settimane.

#### **VARIAZIONI NEL CORSO DI TRIAL CLINICI E RIABILITAZIONE**

La 6MWD è stato anche usato come endpoint in numerosi studi su trattamenti sperimentali per IPF (Lancaster et al.2018,).

Nella sperimentazione giapponese, l'endpoint primario era la variazione della SpO2 (> 90%) durante il test 6MWD a 1 anno. A 9 mesi, la SpO2 più bassa durante un test da sforzo di 6 minuti allo stato stazionario variava del + 0,47% con pirfenidone e del -0,95% con placebo (p = 0,07) (Azuma et al.,2005)

Nello studio BUILD-1 sul bosentan l'endpoint primario era il cambiamento a un anno nella 6MWD. Il 6MWT è stato realizzato in gran parte in

conformità con le linee guida ATS 2002, ma era interrotto se la SpO<sub>2</sub> diminuiva <80%. La variazione media a un anno nella 6MWD era di -52m con bosentan e -34m con placebo (p = 0,226) (King et al.,2008).

Nello studio STEP-IPF condotto da Network et al.,2010 su pazienti con DLco <35%pred e 6MWD > 50 m, l'endpoint primario era la proporzione di pazienti con un miglioramento ≥20% di 6MWD alla dodicesima settimana. I pazienti con SpO<sub>2</sub> a riposo <88% hanno ricevuto ossigeno supplementare titolato a una SpO<sub>2</sub> a riposo ≥92%. La proporzione di pazienti con un miglioramento ≥20% di 6MWD alla settimana 12 era del 10% nel gruppo sildenafil e del 7% nel gruppo placebo (p = 0,39).

Lancaster et al., 2018 hanno mostrato, in un recente studio su nintedanib rispetto al placebo, che in pazienti con IPF dopo 6 mesi di trattamento la variazione media (SE) dal basale in 6MWD era +5 (11) m nel gruppo nintedanib rispetto a -13 (11) m nel gruppo placebo.

Oltre agli studi sulle potenziali terapie, il 6MWT è stato utilizzato per studiare l'impatto della riabilitazione polmonare e dell'allenamento fisico in pazienti con ILD. In uno studio randomizzato che ha coinvolto 142 pazienti con ILD, un programma di esercizio supervisionato di 8 settimane è stato associato ad un aumento significativo della 6MWD (25 m; IC al 95% 2, 47 m) rispetto alle normali cure, con maggiori benefici osservati in pazienti con peggior 6MWD o sintomi al basale (Dowman ea al., 2017).

### **MOTIVAZIONI SPECIFICHE PER STUDIO 3**

Come descritto nell'Introduzione, in aggiunta al decorso naturale della malattia, la terapia con i farmaci antifibrotici di recente introduzione potrebbe avere effetti negativi sullo stato di nutrizione a causa di effetti collaterali non infrequenti un forte decremento ponderale da anoressia e diarrea.

Nella valutazione dello stato di nutrizione, i dati relativi allo studio della composizione corporea e dell'EF nei pazienti IPF sono ancora parziali e in molti casi assolutamente preliminari.

Considerazioni generali, in linea con quanto si sa sulla BPCO, suggeriscono che la valutazione dell'EF e della composizione corporea sia utile per la diagnosi e la gestione clinica del paziente durante il decorso della malattia.

In termini applicativi è opportuno procedere alla valutazione comparata di una batteria di test che analizzano l'EF con differenti modalità. Risulta altrettanto opportuno fornire informazioni su come le alterazioni dell'EF possano essere identificate sulla base di valori soglia di riferimento comunemente riportati in letteratura.

## **OBIETTIVI DELLO STUDIO**

L'obiettivo primario del presente lavoro di Tesi è stato quello di valutare l'efficienza fisica nei pazienti con IPF attraverso una batteria di test proposti in letteratura (HGS, GAIT SPEED, CHAIR TEST, TUG e 6MWT) e d'identificare i pazienti con dinamopenia (=riduzione della forza muscolare) e/o alterazioni dei test di performance fisica, anche in relazione alle potenziali variazioni dovute al genere e all'età.

Gli obiettivi secondari sono stati studiare le relazioni dei test di EF con le variabili respiratorie e antropometriche e di composizione corporea.

## **MATERIALI E METODI**

### ***INDIVIDUI***

La presente Tesi fa riferimento a uno studio osservazionale trasversale in pazienti affetti da IPF, in condizioni clinicamente stabili, reclutati presso l'U.O.C. Pneumotisiologia, Ospedale Monaldi, Napoli. Hanno preso parte al protocollo sperimentale 87 pazienti (60 maschi e 27 femmine) consecutivamente reclutati secondo i seguenti criteri di inclusione ed esclusione.

#### **CRITERI D'INCLUSIONE**

- Età > 50 anni.
- Ambedue i generi.

#### **CRITERI D'ESCLUSIONE**

- Patologie respiratorie diverse dall'IPF.
- Presenza di patologie infiammatorie diverse dall'IPF.

I dati sono stati trattati secondo la normativa vigente in termini di privacy e pertanto raccolti attraverso schede dedicate prive di indicazioni quali cognome, nome o altre notizie in grado di ricondurre al soggetto esaminato. Il

codice per l'identificazione del singolo partecipante, non era direttamente interpretabile dal soggetto stesso o da estranei. Tutti i risultati sono stati informatizzati ed organizzati in ambiente Excel e SPSS.

### ***MISURAZIONE DEI VOLUMI POLMONARI***

La misurazione dei volumi e dei flussi polmonari viene eseguita con il paziente in posizione seduta. Dapprima il paziente esegue la manovra per la determinazione dei volumi polmonari statici, effettuando una serie di respirazioni tranquille all'interno di un boccaglio e con labbra ben serrate e naso chiuso da apposito stringinaso.

Secondo la spirometria sono stati considerati i seguenti parametri: Capacità Vitale (CV), Capacità Vitale Forzata (CVF), Volume Espiratorio Forzato (FEV1 o VEMS), Capacità Inspiratoria (CI), Capacità Polmonare Totale (CPT).

La Capacità Vitale Forzata (CVF) rappresenta il volume di aria che può essere espirato con uno sforzo massimale, dopo che il paziente ha eseguito una piena inspirazione. Per misurarla il paziente viene invitato a respirare normalmente attraverso il boccaglio. In questo modo verrà registrato il volume corrente (VC; quantità di aria che si mobilizza durante una respirazione normale). Successivamente, il soggetto viene invitato a compiere un'inspirazione massimale, fino a raggiungere la Capacità Polmonare Totale (CPT); la quantità d'aria globale che è presente nelle vie aeree dopo inspirazione massimale), seguita da una rapida e completa espirazione.

Il Volume Espiratorio Forzato (FEV1 o VEMS) corrisponde al volume di aria espirata nel primo secondo di un'espiazione forzata, partendo da una inspirazione completa; questo permette di misurare la velocità di svuotamento dei polmoni.

I valori del VEMS, unitamente alla CVF, consente il calcolo del loro rapporto (VEMS/CVF, definito indice di Tiffeneau) grazie al quale si può definire l'ostruzione bronchiale. In adulti sani questo rapporto dovrebbe essere di circa il 75-80%.

Nelle malattie ostruttive, il FEV1 diminuisce a causa della maggiore resistenza delle vie aeree al flusso espiratorio. Nelle medesime malattie anche la CVF può essere diminuita, a causa della chiusura prematura delle vie aeree

durante l'espiazione, ma non nella stessa proporzione del FEV1. Tipicamente, in queste malattie la FEV1 è più colpita rispetto alla CVF.

Per Capacità Vitale (CV) si intende, invece, la massima quantità di aria mobilizzata in un atto respiratorio massimale. Manovra per il calcolo della CV, è preferibile eseguirla prima di valutare la CVF, a causa un potenziale affaticamento muscolare da parte del paziente.

La capacità inspiratoria (CI) è il massimo volume inspirato, partendo dal volume di fine espiazione normale. Anche in questo caso i soggetti vengono testati da seduti indossando uno stringinaso, poiché alcune persone, durante la manovra, hanno un riflesso incondizionato di respirare attraverso il naso. Ai soggetti viene chiesto di respirare regolarmente fino ad avere un volume polmonare stabile, successivamente sono invitati ad approfondire il respiro senza esitazione.

Ulteriore step di una valutazione funzionale respiratoria è lo studio della diffusione alveolo/capillare ( $DL_{CO}$ ). La  $DL_{CO}$  è il test che permette di quantizzare la capacità del polmone a scambiare l'ossigeno tra alveoli e capillari, considerando il sesso, età e statura del soggetto.

Il paziente respira attraverso un boccaglio connesso allo spirometro. Dopo alcuni respiri tranquilli e senza mai staccarsi dal boccaglio, il paziente viene invitato ad espirare velocemente svuotando completamente il suo polmone. Segue un'inspirazione profonda durante la quale il paziente inala un gas costituito da aria miscelata ad una bassissima percentuale di CO (monossido di carbonio) (0.3%) e metano (0.3%), trattiene il respiro per 10 secondi al termine dei quali espira velocemente.

Il gas esalato dal paziente viene poi testato per determinare in quale quantità il gas tracciante sia stato assorbito durante il singolo respiro di 10 secondi. La differenza di concentrazione di CO, tra inspirato ed espirato, è funzione di quanto gas passa dagli alveoli ai capillari: più è alta questa differenza e più alta è la capacità del polmone di assorbire il CO. Ai fini di questo test, viene utilizzato come gas il metano, in quanto essendo un gas che non diffonde nei capillari, indica in quanto spazio alveolare il CO si è distribuito. Il test prevede l'uso del CO piuttosto dell'O<sub>2</sub>, per il semplice fatto che il monossido di carbonio non è contenuto nel sangue, diversamente dall'ossigeno. Questo

permette la misura non invasiva della diffusione in base alla semplice differenza tra concentrazione inspirata ed espirata.

**VALUTAZIONE DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA** (VEDI SEZIONE METODI CAP. I)

**VALUTAZIONE DELL'EF** (VEDI SEZIONE METODI CAP. I)

**VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE RESPIRATORIA/ MUSCOLARE** (VEDI SEZIONE METODI CAP. I)

### **GAP-SISTEMA DI VALUTAZIONE DEI RISCHI**

Il sistema di valutazione del rischio GAP è uno strumento di previsione clinica che stima la prognosi nei pazienti con IPF. Consiste in due strumenti prognostici complementari intesi a informare, ma non a sostituire il giudizio clinico. Innanzitutto, l'indice GAP e il sistema di stadiazione forniscono un semplice metodo di screening per determinare il rischio medio di mortalità dei pazienti per stadio GAP. In secondo luogo, il calcolatore GAP fornisce una stima del rischio individuale di mortalità per quei pazienti in cui una stima più precisa del rischio può formare ulteriormente l'assistenza ai pazienti.

IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS | M. KOLB AND H.R. COLLARD

TABLE 3 The GAP (gender, age and physiology) index

	Predictor	Points
<b>G</b>	<b>Gender</b>	
	Female	0
	Male	1
<b>A</b>	<b>Age years</b>	
	≤60	0
	61–65	1
	>65	2
<b>P</b>	<b>Physiology</b>	
	FVC % predicted	
	>75	0
	50–75	1
	<50	2
	Dlco % predicted	
	>55	0
36–55	1	
≤35	2	
Cannot perform	3	

Maximum possible points=8. FVC: forced vital capacity; DLCO: diffusing capacity of the lung for carbon monoxide.

## TORVAN

IL Torvan è un indice di prognosi della patologia. A ciascuna variabile presa in considerazione dal modello vengono assegnati e punti per ottenere un punteggio finale e sulla base di ciò, i pazienti possono essere raggruppati in quattro diverse categorie di stadiazione.

Questo modello dimostra che l'inclusione delle comorbidità migliora la predizione della sopravvivenza oltre i parametri clinici e fisiologici di base nell'IPF.



ORIGINAL ARTICLE  
INTERSTITIAL LUNG DISEASES



CrossMark

### The added value of comorbidities in predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a multicentre observational study

Sebastiano Emanuele Torrisi<sup>1</sup>, Brett Ley<sup>2</sup>, Michael Kreuter<sup>3</sup>, Marlies Wijsenbeek<sup>4</sup>, Eric Vittinghoff<sup>5</sup>, Harold R. Collard<sup>2</sup> and Carlo Vancheri<sup>1</sup>

Predictors	Points (sparse model)	Points (full model)		
<b>Age years</b>				
≤55	0	0		
56–70	6	6		
>70	9	8		
<b>FVC % pred</b>				
>80	0	0		
61–80	1	1		
≤60	6	6		
<b>Dl.co % pred</b>				
>60	0	0		
31–60	6	6		
≤30	8	7		
Unable to perform	9	9		
<b>Diabetes mellitus</b>	1	2		
<b>Systemic hypertension</b>	/	1		
<b>GORD</b>	1 (absence)	2 (absence)		
<b>Pulmonary hypertension</b>	2	2		
<b>Major depressive disorder</b>	1	3		
<b>Lung cancer</b>	6	6		
<b>Valvular heart disease</b>	5	6		
<b>Atrial arrhythmias</b>	6	6		
<b>Points (both for sparse and full models)</b>	<14	14–16	17–22	≥23
<b>TORVAN stage</b>	I	II	III	IV

CVF: capacità vitale forzata; DLCO: capacità di diffusione del polmone per il monossido di carbonio; GORD: malattia da reflusso gastroesofageo.

### ANALISI STATISTICA

L'analisi statistica è stata condotta con il programma SPSS versione 20 per Windows. Nella parte descrittiva i risultati sono stati espressi come media e

deviazione standard (DS). Le differenze fra i generi sono state analizzate con l'analisi della varianza (ANOVA) mediante un modello lineare generale. Lo studio delle relazioni fra variabili è stato effettuato con la correlazione lineare. Un livello  $p < 0,05$  è stato scelto come soglia per la significatività statistica.

### ***VARIABILI CONSIDERATE PER LO STUDIO 3***

- PESO, STATURA E INDICE DI MASSA CORPOREA (BMI)
- VARIABILI DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA (STIMATE DALLA BIA)
- Massa magra alipidica (FFM), massa muscolare scheletrica (SM)
- e massa lipidica (FM)
- SPIROMETRIA GLOBALE e TEST DIFFUSIONE MONOSSIDO DI CARBONIO Effettuati con Spirometro Quark PFT 2008 Suite Version Cosmed Ltd; misura della forza dei muscoli respiratori (MIP E MEP);
- INDICI PROGNOSTICO PER L'IPF: TORVAN punteggio da I a IV; GAP punteggio da 0 a 5.
- EFFICIENZA FISICA
- Test di forza muscolare: HGS
- Test di performance fisica: GAIT SPEED, CHAIR-5 RIP, TUG e SPPB

## **RISULTATI**

### ***STUDIO 3***

Hanno partecipato allo studio 87 pazienti IPF (60 uomini e 27 donne). Come indicato nella Tabella 15, per l'intero gruppo l'età era pari a  $69,5 \pm 7,7$  anni, la statura a  $162,0 \pm 9,8$  cm e il peso a  $73,6 \pm 14,0$  kg, con un BMI di  $28,7 \pm 4,8$  kg/m<sup>2</sup>. L'età era in media simile nei due generi così come il BMI. Peso e statura, come atteso, erano maggiori nel genere maschile.

L'8,6% dei pazienti IPF risultava sottopeso (BMI  $< 21$  kg/m<sup>2</sup>), mentre i pazienti in sovrappeso (BMI  $> 25$  e  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) e obesi (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) erano rispettivamente il 34,6% e il 37,0% del totale, con una distribuzione simile nei due generi (Figura 8 e 9).

Per quanto riguarda le variabili respiratorie, come mostrato in Tabella 16, la CVF (% pred) era  $76,5\pm 22,4$ , la CPT (%) era pari al  $60,8\pm 18,1$ , il VEMS/CVF (indice di Tiffeneau) medio (%) era  $95,3\pm 14,1$  mentre la DL<sub>CO</sub>%pred era pari a  $50,9\pm 19,5$ .

### ***COMPOSIZIONE CORPOREA***

La composizione corporea è stata valutata con la BIA. Il valore medio era di  $52,8\pm 10,4$  kg per la FFM,  $24,6\pm 6,0$  kg per la SM e  $19,2\pm 4,0$  kg per la ASM (Tabella 15), in tutti i casi maggiore nei pazienti uomini. La FM era minore negli uomini rispetto alle donne: il valore medio era rispettivamente di  $19,1\pm 6,8$  kg e  $24,6\pm 9,0$  kg. FFMI, SMI e ASMI erano ridotti in modo marcato rispettivamente nel 9,2%, 6,1% e 30,6% del campione.

### ***EFFICIENZA FISICA***

I risultati relativi ai test EF sono mostrati in Tabella 17. I valori medi di HGS dei pazienti IPF erano nettamente più alti negli uomini rispetto alle donne (differenza +77,2%,  $p<0,001$ ). Questa differenza si confermava anche dopo aggiustamento per età, statura, peso e BMI (dati non mostrati). Per la GAIT SPEED la velocità era di  $0,83\pm 0,16$  m/s per gli uomini e di  $0,76\pm 0,11$  m/s per le donne (differenza +9,2%,  $p=NS$ ). Nel CHAIR-5R il tempo medio per effettuare le cinque ripetizioni era di  $15,8\pm 4,0$  s per il genere maschile e di  $17,6\pm 3,4$  s per quello femminile (differenza +11,4%,  $p<0,05$ ), mentre nel CHAIR-30S il numero di ripetizioni era rispettivamente di  $10,4\pm 2,9$  e di  $9,0\pm 1,8$  ( $p=NS$ ). Il valore medio per il TUG era di  $9,7\pm 1,8$  s nei pazienti e di  $11,7\pm 3,1$  s nelle pazienti (differenza +20,6%,  $p<0,05$ ). Nel genere maschile era significativamente più alto il punteggio SPPB ( $8,9\pm 1,8$  vs  $7,6\pm 2,3$ ; differenza +17,1%,  $p<0,01$ ) ed egualmente maggiore era la 6MWD – 19 pazienti non sono riusciti a effettuare il test – ( $410\pm 179$  m vs.  $304\pm 164$  m; differenza +13,5%,  $p<0,05$ ).

### ***RELAZIONI FRA EFFICIENZA FISICA E VARIABILI D'INTERESSE***

La Tabella 18 presenta le correlazioni dell'HGS e degli altri test EF con l'età, le variabili antropometriche e la composizione corporea. Dopo aggiustamento per genere l'HGS si correlava inversamente con l'età ( $r=-0,563$ ) e di-

rettamente con statura ( $r=0,360$ ), peso ( $r=0,401$ ) e BMI ( $r=0,260$ ). La relazione con l'età è anche descritta separatamente per i due generi nella Figura 10. L'HGS risultava debolmente correlata con MIP ( $r=0,300$ ,  $p<0,01$ ) e MEP ( $r=0,239$ ,  $p<0,05$ ). Inoltre, si osservava un decadimento dell'EF con l'età sia per il TUG ( $r=0,326$ ;  $p<0,01$ ) che per la 6MWD ( $r= -0,374$ ;  $p<0,01$ ), e anche per il punteggio SPPB ( $-0,231$ ,  $p<0,05$ ).

L'analisi di regressione multipla mostrava che la combinazione di genere ( $\beta=0,584$ ), età ( $\beta=-0,295$ ) e peso ( $\beta=0,336$ ) dava conto del 69,4% della varianza dell'HGS ( $SEE=5,35$  kg,  $p<0,001$ ). La statura e il BMI non erano riconosciuti dal modello come predittori significativi. La regressione era la seguente:

$$HGS \text{ (kg)} = 29,7(7,5) - 0,371(0,083) \times \text{età} + 0,231(0,048) \times \text{peso} \\ [+ 12,4(1,4) \text{ se genere maschile}]$$

(coefficienti di regressione non standardizzati con errori std in parentesi; età in anni e peso in kg)

Per quanto interessa la composizione corporea (tabella 18), si osservavano delle correlazioni consistenti dell'HGS con FFM, SM e ASM, che in genere non si confermavano per i test PF. La 6MWD si associava alla SM e alla ASM e il punteggio SPPB con la FFM e l'ASM.

Le relazioni tra test EF e la funzione polmonare sono riassunte nella Tabella 19, dopo aggiustamento per genere, l'HGS presentava una correlazione moderata e positiva con CPT, CVF e  $DL_{CO}\%$  pred. Allo stesso modo, TUG e 6MWD, ma non GAIT SPEED, CHAIR-5R e CHAIR-30S, erano positivamente correlati con  $DL_{CO}$  e  $DL_{CO}\%$  pred (Tabella 19). In generale, si manifestava soprattutto una tendenza verso il decadimento delle variabili EF con il ridursi della  $DL_{CO}\%$  pred.

### **PREVALENZA DI ALTERAZIONI DEI TEST D'EFFICIENZA FISICA**

La dinamopenia, intesa come riduzione dell'HGS, era presente secondo i criteri EWGSOP in una elevata percentuale di pazienti (25,3%), che risultava simile nei due generi (M 23,3% e F 29,6%,  $p=NS$ ). Tale prevalenza variava

notevolmente quando erano applicati gli altri criteri diagnostici presi in considerazione, da un minimo del 23,0% (Alley 1) a un massimo del 58,6% secondo Tessier (Figura 11).

Per quanto riguarda gli altri test EF si riscontravano alterazioni nelle seguenti percentuali di pazienti: GAIT SPEED 46,3% (42,9% per uomini e 53,8% per donne), CHAIR-5R 64,6% (58,2% e 79,2%;  $p=0,081$ ) e TUG 18,2% (9,3% e 39,1% per donne;  $p=0,004$ ), il 43,7% per l'SPPB (38,3% per uomini e 55,6% per donne;  $p=NS$ ) (Figura 12).

In riferimento a HGS, GAIT SPEED, CHAIR-5R e TUG, il numero di valori alterati per deficit dell'EF (come valore medio/mediana/intervallo interquartile) era rispettivamente pari a 2,5/2,0/1-3 per il genere femminile e a 1,6/1/0-2 per il genere maschile ( $p=0,024$ ). Il 27,3% dei pazienti non mostrava alcun test alterato, il 27,3% un valore alterato, il 26% due, il 10,4% tre e il 9,1% quattro alterazioni.

Prendendo in considerazione l'età dei pazienti IPF (Figura 13), la prevalenza di alterazioni dei test EF era superiore nei pazienti >75 anni d'età rispetto a quelli  $\leq 75$  anni: 47,8% vs 17,2% per HGS ( $p=0,010$ ), 57,1% vs 42,6% per la GAIT SPEED ( $p=NS$ ), 89,5% vs 56,7% per il CHAIR-5R ( $p=0,012$ ), 27,8% vs 15,3% per il TUG ( $p=NS$ ) e 47,8% vs 42,2% per l'SPPB ( $p=NS$ ).

Infine, il numero di valori alterati relativi a HGS, GAIT SPEED, CHAIR-5R e TUG (come valore medio/mediana/intervallo interquartile) era rispettivamente pari a 2,5/2,0/1-3 per un'età >75 anni e a 1,7/1/0-2 per un'età  $\leq 75$  anni. ( $p=0,022$ ). Al di sopra dei 75 anni il 5,6 % dei pazienti non mostrava alcun test alterato, il 22,2% un valore alterato, il 44,4 % due, il 16,7 % tre e il 11,1% quattro alterazioni.

In termini di nutrizione applicata, l'SSPB tende ad essere alterato, a differenza dei restanti test di Performance, ridotto FFMI, SMI e ASMI.

## **DISCUSSIONE**

La fibrosi polmonare idiopatica (IPF), forma più aggressiva di polmonite interstiziale idiopatica (UIP), è una malattia cronica, progressiva, irreversibile e con conseguente prognosi sfavorevole e sopravvivenza media che va da 2,5 a 3,5 anni (American Thoracic 2000;161:646–664).

In molte malattie ad andamento cronico (e progressivo), ad esempio la BPCO, composizione corporea ed Effic-F si dimostrano consistentemente associate con qualità della vita, grado di autonomia fisica, morbilità e mortalità ecc. (Vanfleteren et al., 2013); sono dunque due importanti aree da considerare nella valutazione dello stato di nutrizione. I dati nel merito per quanto interessa l'IPF si presentano al momento scarsi e frammentari.

Per quanto riguarda il BMI, i lavori in letteratura relativi ai pazienti IPF mostrano in quelli studiati nei paesi occidentali valori medi in genere intorno ai 27-28 kg/m<sup>2</sup> (Nolan et al., 2017; Gulan et al., 2019) in linea con quanto da noi osservato sia nel genere maschile (27,7±4,5 kg/m<sup>2</sup>) che femminile (28,7±5,3 kg/m<sup>2</sup>). I dati disponibili fanno riferimento in modo soltanto episodico (Alakhras et al., 2007; Jeuneau et al., 2019) alla classificazione dei pazienti in categorie relative al BMI. Nel nostro caso i pazienti sottopeso erano pari all'8,6%, mentre i pazienti in sovrappeso e obesi erano rispettivamente il 34,6% e il 37,0% dell'intero gruppo di studio. Nel complesso, in ambedue i generi esiste una elevata prevalenza di pazienti sovrappeso ed obesi, con una presenza minima, invece, di pazienti sottopeso (Figure 1 e 2).

Nella presente tesi, la composizione corporea è stata valutata con l'uso della BIA e la conseguente stima dei differenti compartimenti corporei. Piuttosto che con equazioni destinate alla popolazione generale, si è preferito utilizzare l'equazione predittiva della FFM proposta da Rutten et al. (2010) che è stata elaborata specificamente per i pazienti BPCO. Come atteso, FFM, SM e ASM si presentavano consistentemente più elevate nei pazienti di genere maschile. La presenza di un deficit di tali compartimenti è stato valutato sulla base di valori di riferimento proposti in letteratura e ampiamente utilizzati (Cruz-Jentoft et al., 2019). Il 9,2% dei pazienti presentava valori suggestivi di una significativa riduzione della FFM (considerata come FFMI). La nostra osservazione non corrisponde a quanto riportato da Jeuneau et al. (2019.), che osservarono una prevalenza più alta di deficit di FFM, pari al 28%, in 81 pazienti IPF francesi (in media il loro BMI era più basso di circa 2 kg/m<sup>2</sup>). Tali autori hanno utilizzato egualmente la BIA ma non hanno fornito informazioni sull'equazione predittiva utilizzata. Al meglio delle nostre conoscenze, non esistono ad oggi dati su SM e ASM relativi ai pazienti IPF; sempre come valori indicizzati alla statura, un deficit di SM si riscontrava nel

6,1% e un deficit di ASM, con una frequenza assai più alta, nel 30,6% dei pazienti da noi osservati. Ulteriori studi, e l'acquisizione di informazioni attraverso la DXA, appaiono necessari per una migliore comprensione delle variazioni della massa muscolare e della FFM nei pazienti IPF, e del loro significato in termini clinici.

L'obiettivo principale dello studio è stato la valutazione dell'EF attraverso l'uso di differenti test che sono fra l'altro comunemente utilizzati nella popolazione anziana. Si è proceduto innanzi tutto all'analisi di alcuni aspetti fondamentali relativi alla loro variabilità.

In primo luogo sono state considerate le differenze fra generi: i valori medi erano significativamente maggiori nei pazienti IPF di genere maschile soprattutto per l'HGS ( $32,6 \pm 8,6$  M vs  $18,4 \pm 4,7$  F) e meno marcatamente per CHAIR-5R ( $15,8 \pm 4,0$  M vs  $17,8 \pm 3,4$  F) e TUG ( $9,7 \pm 1,8$  M vs  $11,7 \pm 3,1$  F). Il punteggio SPPB era anch'esso più elevato negli uomini.

Più in particolare, l'HGS è sempre più frequentemente considerata, in modo diffuso e specificamente nei pazienti BPCO, come una variabile di semplice misurazione che vale, in ambito clinico, come indice di EF. È una misura di forza muscolare (essenzialmente) isometrica soprattutto dei muscoli flessori dell'avambraccio. Nel nostro campione di pazienti IPF si riduceva in modo consistente con l'età (circa 3 kg per ogni decennio), e quindi soprattutto nei pazienti  $\geq 80$  anni (Figura 13). Era anche la variabile che presentava delle associazioni più consistenti con i dati antropometrici generali a cominciare dal peso corporeo (Tabella 18). È interessante notare anche la sua significativa associazione, per quanto non particolarmente stretta, con MIP e MEP (dati non mostrati). Ancora più significative erano le correlazioni con le stime della composizione corporea, in particolare con la SM e l'ASM, che erano presenti anche dopo aggiustamento per la covariata età. Non sorprendentemente, inoltre, l'HGS era più bassa nei pazienti IPF sottopeso o con deficit di FFM, SM o ASM a sottolineare la relazione fra funzione e massa muscolare presente anche in questo caso.

Al contrario, gli altri test EF risultavano scarsamente correlati all'età, alle variabili antropometriche e alla composizione corporea. L'unica eccezione era data dal TUG che mostrava delle significative associazioni con l'età e con la statura. In assenza di dati in letteratura, nel loro complesso i risultati di

questa tesi suggeriscono la necessità di ulteriori e più estesi studi per una migliore comprensione dei fattori che influenzano l'EF in questo tipo di pazienti e i loro correlati clinici, non ultimo in termini di riabilitazione motoria e respiratoria.

Un altro aspetto d'interesse è costituito dalle relazioni fra EF e funzione polmonare (Tabella 19) Nolan et al. (2017) hanno segnalato una correlazione significativa della GAIT SPEED con il grado di dispnea, ma non con le variabili respiratorie. I risultati da noi ottenuti indicano che le associazioni più consistenti interessano la  $DL_{CO}\%$  pred per quanto interessa soprattutto l'HGS e poi il TUG e l'SPPB. Nel complesso le relazioni fra EF e funzione respiratoria non sono particolarmente evidenti e strette.

Obiettivo primario della tesi era la possibilità d'identificare – questo aspetto ha particolare rilievo in nutrizione applicata e in nutrizione clinica – le alterazioni dell'EF presenti nei singoli pazienti attraverso valori limite di riferimento (cutoff) indicati dalla letteratura; si tratta in altre parole di giungere a un riconoscimento in qualche modo “formale” del deficit di forza muscolare o di Perf-F.

Siamo quindi in un ambito prettamente applicativo, in cui particolare interesse è dedicato al riconoscimento della dinamopenia intesa come riduzione dell'HGS; in questo caso la letteratura propone vari cutoff al di sotto dei quali si definisce una condizione di difetto; nello specifico si è fatto riferimento in primo luogo a quelli proposti da consensus internazionali sulla sarcopenia (Cruz-Jentoft et al., 2010; Studenski et al. 2014; Cruz-Jentoft et al., 2019). Il recente documento EWGSOP sulla sarcopenia fissa un limite di <27 kg per il genere maschile e di <16 kg per il genere femminile; in accordo a queste indicazioni, la prevalenza di dinamopenia risulta pari a 24,2% nel genere maschile e al 21,9% nel genere femminile. Altri set di valori di riferimento (Figura 11) forniscono delle stime diverse, fino a un massimo del 58,6%. Dunque, in ogni caso la dinamopenia è frequente, ancor più nei pazienti IPF più anziani (Figura 13) ma al momento non è possibile individuare con certezza quali siano i cutoff più adeguati. In tale prospettiva si deve ragionevolmente pensare all'identificazione di cutoff specifici grazie a ulteriori studi che mettano in relazione l'HGS con variabili di esito clinicamente significative e specifiche.

Per quanto interessa gli altri test, si è fatto riferimento ai cutoff proposti dalla recente consensus EWGSOP-2 (Cruz-Jentoft et al., 2019). Anche in questo caso i risultati ottenuti indicano con chiarezza una prevalenza di deficit elevata per la GAIT SPEED e per il CHAIR-5R e assai più contenuta per il TUG. Dunque, non solo una riduzione della forza muscolare, ma anche, e marcata, della Perf-F.

Per una migliore comprensione delle alterazioni dell'EF si è proceduto successivamente ad analizzare il numero di test alterati presenti nello stesso paziente IPF. La metà dei pazienti che mostrava un numero di test alterati che andava da 2 a 5 presentava valori marcatamente peggiori per CVF%pred e la DL<sub>CO</sub>%pred. È possibile e ipotizzabile che una batteria di specifici test (piuttosto che un solo test) possa risultare particolarmente utile per l'identificazione di quei pazienti che hanno una riduzione più marcata dell'EF.

A parte merita un commento l'SPPB, uno strumento d'indagine utilizzato ampiamente nella popolazione anziana che tiene conto di differenti test di EF (equilibrio, GAIT SPEED, CHAIR-5R), generando un punteggio compreso fra 0 e 12. In accordo con un cutoff di 7, il 42,9% dei pazienti IPF studiati presentava valori che indicavano una ridotta PF (il 6,8% con punteggi da 1 a 6). È interessante notare che tale gruppo non mostrava alterazioni significative della composizione corporea ma piuttosto una consistente riduzione della DL<sub>CO</sub>%pred e di altri parametri respiratori.

Infine, in aggiunta ai test EF finora esaminati, va preso in considerazione la 6MWD, che è comunemente indicata come espressione di uno sforzo submassimale (efficienza cardiovascolare) (Lancaster et al., 2018). Nel caso specifico essa è fortemente condizionata dalla funzione respiratoria. Un certo numero di pazienti non è stato in grado d'effettuare il test se non con l'ausilio della somministrazione di ossigeno (test considerato non eseguito per l'analisi statistica). I pazienti che percorrevano >400 m (Cruz-Jentoft et al., 2019) presentavano una migliore funzione polmonare e una maggiore SM e ASM.

## CONCLUSIONI

I risultati di questa tesi fanno riferimento a un campione relativamente numeroso di pazienti IPF se si considera la prevalenza e l'incidenza della patologia nella popolazione. Si tratta di uno studio di natura trasversale, condotto

in un unico centro, che offre comunque numerosi spunti d'interesse da considerare per un'ulteriore raccolta di dati e per studi di natura multicentrica. In sintesi, nei pazienti IPF:

- si osserva un'elevata frequenza di sovrappeso ed obesità, con una presenza minima di sottopeso;
- esistono indicazioni preliminari relative a un deficit di FFM e soprattutto di ASM;
- l'HGS è correlata a variabili antropometriche e respiratorie, e ancor più alla composizione corporea, mentre tale tipo di associazione risulta infrequente per i test PF.
- la prevalenza di dinamopenia varia a seconda dei criteri proposti dalla letteratura, ma è comunque elevata;
- si osserva anche un'elevata prevalenza di alterazioni dei più comuni test di valutazione di performance fisica;
- dinamopenia e alterazioni da deficit della performance fisica sono più frequenti nei pazienti più anziani.

Nel complesso, la presente tesi conferma l'interesse per una più attenta valutazione della composizione corporea e dell'efficienza fisica del paziente IPF. Sottolinea inoltre l'opportunità di ulteriori studi sulla relazione esistente in tale patologia fra valutazione dello stato di nutrizione e outcome quali qualità della vita, autonomia fisica, riacutizzazioni, sopravvivenza ecc.

## CONSIDERAZIONI FINALI

- La presente tesi di dottorato si è interessata della valutazione dell'efficienza fisica in due differenti patologie polmonari ad andamento cronico: la prima, la BPCO, estremamente frequente, tanto da essere considerata fra le principali patologie croniche invalidanti, la seconda, l'IPF, ritenuta una malattia "rara" ma che di fatto comporta un notevole impegno in termini assistenziali.
- Sottopeso e deficit di massa magra alipidica (FFM) sono frequenti nella BPCO ma non nell'IPF. È un aspetto che merita particolare attenzione per impostare la migliore strategia nutrizionale nei pazienti affetti da queste due patologie.
- L'HGS mostra in ambedue i casi delle strette relazioni con la composizione corporea, che paiono molto meno significative per gli altri test d'efficienza fisica (quelli di performance). La valutazione della performance fisica può comunque fornire indicazioni importanti sull'autonomia fisica del paziente. Lo studio contemporaneo della composizione corporea e dell'efficienza fisica offre interessanti prospettive in termini di una migliore definizione del fenotipo nutrizionale (in aggiunta alla possibilità di diagnosi della sarcopenia). In tale prospettiva, appaiono opportuni futuri studi che si interessino delle relazioni fra composizione corporea, efficienza fisica e indicatori di esito (outcome) di rilievo clinico quali ospedalizzazione, qualità della vita, sopravvivenza ecc.
- L'HGS può presentare relazione con indici clinici. Al momento, esse sono meglio definibili per quanto interessa la BPCO. In futuro, con un gruppo di pazienti di numerosità maggiore, è possibile che esse emergano anche per l'IPF.
- La prevalenza della dinamopenia è elevata sia per la BPCO sia per l'IPF. Varia notevolmente a seconda del set di criteri utilizzato. L'identificazioni dei criteri più affidabili (o la proposta di criteri specifici) per BPCO e IPF – potrebbero anche essere differenti – necessità di studi che prendano in considerazioni outcome clinici maggiori (vedi punto precedente).
- I tre studi presentati sono stati condotti in campioni di pazienti con buona numerosità (si ricorda che l'IPF è una malattia rara) con metodologie ampiamente riconosciute. Tuttavia, ci sono alcune limitazioni da considerare. Innanzitutto, si tratta di studi svolti in un singolo centro, nel caso della BPCO in pazienti ricoverati in un'unità di riabilitazione, nel caso dell'IPF su pazienti ambulatoriali. I nostri risultati devono essere quindi confermati

in altri ambiti clinici (setting), ed eventualmente in studi multicentrici. In secondo luogo, a causa della mancanza di un gruppo di controllo, non è stato possibile confrontare l'HGS tra i pazienti con BPCO e la popolazione generale. In terzo luogo, non disponiamo di dati sulla misura della forza muscolare diversa da HGS, come la forza di estensione isometrica del ginocchio, che può anch'essa essere progressivamente alterata nelle fasi avanzate della malattia.

- Nel complesso, migliori indicazioni sulla valutazione dell'efficienza fisica nelle patologie respiratorie croniche sono utili all'implementazione di più efficaci protocolli di gestione del singolo paziente o di gruppi di pazienti. Questo vale anche per un'impostazione razionale e logica dei percorsi di riabilitazione fisica e respiratoria.

## BIBLIOGRAFIA

Abellan van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in communitydwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging*. 2009 Dec;13(10):881-9. Review.

Abhinav A, Isha V, Varun S, et al., Cardiac manifestations of idiopathic pulmonary fibrosis *Intractable Rare Dis Res*. 2016 May; 5(2): 70–75.

Adeloye D, Chua S, Lee C, et al. Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG) Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis *J Glob Health* 2015;5:020415.

Al Haddad M, John M, Hussain S, et al. Role of the Timed Up and Go Test in Pa-tients with COPD *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2016 Jan-Feb;36(1):49-55.

Alakhras M, Decker PA, Nadrous HF et al. Body mass index and mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007 May;131(5):1448-53.

Albarrati A, Gale N, Enright S, et al. A simple and rapid test of physical performance in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016 Aug 2;11:1785-91.

Alley D, Shardell M, Peters K, et al. Grip strength cutpoints for the identification of clinically relevant weakness. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014 May;69(5):559-66.

American College of Sports Medicine. (). ACSM's Health-Related Physical Fitness Assessment Manual, Fourth Edition. Lippincott Williams and Wilkins. USA. 2014.

Argilés JM, Busquets S, Stemmler B, López-Soriano FJ. Cachexia and sarcopenia: mechanisms and potential targets for intervention. *Curr Opin Pharmacol*. 2015 Jun;22:100-6.

ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166 (1): 111-117

Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 May 1;171(9):1040-7.

Bahmer T, Kirsten A, Waschki B, et al. Prognosis and longitudinal changes of physical activity in idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2017 Jul 25;17(1):104

Barbat-Artigas S, Rolland Y, Zamboni M, Aubertin-Leheudre M. How to assess functional status: a new muscle quality index. *J Nutr Health Aging* 2012 Jan;16(1):67-77.

Barbat-Artigas S, Dupontgand S, Pion CH. Identifying recreational physical activities associated with muscle quality in men and women aged 50 years and over. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014 Sep;5(3):221-8.

Barbat-Artigas S, Rolland Y, Vellas B, Aubertin-Leheudre M. Muscle quantity is not synonymous with muscle quality. *J Am Med Dir Assoc*. 2013 Nov;14(11):852.e1-7.

Barbat-Artigas S, Pinheiro Carvalho L, Rolland Y, et al. Muscle Strength and Body Weight Mediate the Relationship Between Physical Activity and Usual Gait Speed. *J Am Med Dir Assoc*. 2016 Nov 1;17(11):1031-1036.

Barbat-Artigas S, Dupontgand S, Fex A, Karelis AD, Aubertin-Leheudre M.

Relationship between dynapenia and cardiorespiratory functions in healthy postmenopausal women: novel clinical criteria. *Menopause* 2011 Apr;18(4):400-5

Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009 May;33(5):1165-85.

Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Bioelectric impedance phase angle and body composition. *Am J Clin Nutr*. 1988 Jul;48(1):16-23.

Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*. 1998 Apr 15;147(8):755-63.

Baumgartner RN, Wayne SJ, Waters DL, Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. *Obes Res*. 2004 Dec;12(12):1995-2004.

Beauchamp MK, Brooks D, Ellerton C, et al. Pulmonary Rehabilitation With Balance Training for Fall Reduction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Protocol for a Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc*. 2017 Nov 20;6(11):e228.

Beauchamp MK, Hill K, Goldstein RS, et al. Impairments in balance discriminate fallers from non-fallers in COPD. *Respir Med*. 2009 Dec;103(12):1885-91.

Beauchamp MK, Balance assessment in people with COPD: An evidence-based guide. *Chron Respir Dis*. 2019 Jan-Dec;16:1479973118820311.

Beauchet O, Fantino B, Allali G, et al. Timed Up and Go test and risk of falls in older adults: a systematic review. *J Nutr Health Aging*. 2011 Dec;15(10):933-8. Review.

Beudart C, McCloskey E, Bruyère O et al., Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr*. 2016 Oct 5;16(1):170

Beudart C, Rolland Y, Cruz-Jentoft, et al. Assessment of Muscle Function and Physical Performance in Daily Clinical Practice: A position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Calcif Tissue Int*. 2019 Jul;105(1):1-14.

Bellet RN, Francis RL, Jacob JS, et al. Timed Up and Go tests in cardiac rehabilitation: reliability and comparison with the 6-Minute Walk Test. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2013 Mar-Apr;33(2):99-105

Bernabeu-Mora R, Giménez-Giménez LM, Montilla-Herrador J, et al. Determinants of each domain of the Short Physical Performance Battery in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017 Aug 23;12:2539-2544.

Bernard S, LeBlanc P, Whittom F, et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Aug;158(2):629-34.

Bisca GW, Morita AA, Hernandez NA, et al. Simple Lower Limb Functional Tests in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015 Dec;96(12):2221-30.

Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *The American review of respiratory disease. Am Rev Respir Dis.* 1969 May;99(5):696-702.

Bohannon RW, Peolsson A, Massy-Westropp N, Desrosiers J, Bear-Lehman J. Reference values for adult grip strength measured with a Jamar dynamometer: a descriptive meta-analysis. *Physiotherapy* 2006;92(1):11-5.

Bohannon RW, Magasi SR, Bubela DJ, et al. Grip and knee extension muscle strength reflect a common construct among adults. *Muscle Nerve.* 2012 Oct;46(4):555-8.

Bohannon RW, Wang YC. Four-Meter Gait Speed: Normative Values and Reliability Determined for Adults Participating in the NIH Toolbox Study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2019 Mar;100(3):509-513

Bohannon RW. Are handgrip and knee extension strength reflective of a common construct? *Percept Mot Skills.* 2012 Apr;114(2):514-8

Bohannon RW. Handgrip dynamometry predicts future outcomes in aging adults. *J Geriatr Phys Ther.* 2008;31(1):3-10.

Boulos, C., Salameh, P., Barberger-Gateau, P. Sit-to-stand test: performance and determinants across the age-span. Malnutrition and frailty in community dwelling older adults living in a rural setting. *Clin. Nutr;* 2016 35, 138–143.

Bowden MG, Balasubramanian CK, Behrman AL, et al. Validation of a speed-based classification system using quantitative measures of walking performance poststroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2008 Nov-Dec;22(6):672-5.

Buckinx F, Aubertin-Leheudre M. Relevance to assess and preserve muscle strength in aging field. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019 Aug 30;94:109663.

Buckley C, Stokes M, Samuel D, Muscle strength, functional endurance, and health-related quality of life in active older female golfers. *Aging Clin Exp Res*. 2018 Jul;30(7):811-818.

Burtin C, Ter Riet G, Puhan MA, et al. Handgrip weakness and mortality risk in COPD: a multicentre analysis. *Thorax* 2016 Jan;71(1):86-7.

Byun MK, Cho EN, Chang J, et al. Sarcopenia correlates with systemic inflammation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017 Feb 20;12:669-67.

Cawthon PM, Fox KM, Gandra SR, et al. Do muscle mass, muscle density, strength, and physical function similarly influence risk of hospitalization in older adults? *J Am Geriatr Soc*. 2009 Aug;57(8):1411-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02366.

Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr* 2017;36:49-64.

Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, et al. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr* 2015;34:335-340.

Celli B, Cote C, Marin J, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004 Mar 4;350(10):1005-12.

Cereda, E., Pedrolli, C., Klersy, C., et al. Nutritional status in older persons according to healthcare setting: a systematic review and meta-analysis of prevalence data using MNA. *Clin Nutr.* 2016 Dec;35(6):1282-1290.

Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB et al.; Added value of physical performance measures in predicting adverse healthrelated events: results from the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc.* 2009 Feb;57(2):251-9

Cesari M, Onder G, Zamboni V, et al. Physical function and self-rated health status as predictors of mortality: results from longitudinal analysis in the ilSI-RENTE study. *BMC Geriatr.* 2008 Dec 22;8:34.

Charlier R, Knaeps S, Mertens E1, et al. Age-related decline in muscle mass and muscle function in Flemish Caucasians: a 10-year follow-up. *Age (Dordr)*, 2016 Apr. 38(2): p. 36.

Christensen H, Mackinnon AJ, Korten A, Jorm AF. The "common cause hypothesis" of cognitive aging: evidence for not only a common factor but also specific associations of age with vision and grip strength in a cross-sectional analysis. *Psychol Aging.* 2001 Dec;16(4):588-99.

Chua JR, Albay AB Jr, Tee ML. Body Composition of Filipino Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients in Relation to Their Lung

Function, Exercise Capacity and Quality of Life. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019 Dec 2;14:2759-2765.

Clark BC, Manini TM. What is dynapenia? *Nutrition* 2012 May;28(5):495-503

Clark BC, Manini TM. Sarcopenia  $\neq$  dynapenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008 Aug;63(8):829-34. Review.

Clegg A, Rogers L, Young J. Diagnostic test accuracy of simple instruments for identifying frailty in community-dwelling older people: a systematic review. *Age Ageing* 2015 Jan;44(1):148-52.

Collins PF, Elia M, Stratton RJ. Nutritional support and functional capacity in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2013 May;18(4):616-29.

Cooper A, Lamb M, Sharp SJ. Bidirectional association between physical activity and muscular strength in older adults: Results from the UK Biobank study. *Int J Epidemiol.* 2017 Feb 1;46(1):141-148.

Cornoni-Huntley J, Ostfeld AM, Taylor JO, et al. Established populations for epidemiologic studies of the elderly: study design and methodology. *Aging (Milano).* 1993 Feb;5(1):27-37.

Cortopassi F, Celli B, Miguel D, Victor PP. Longitudinal changes in handgrip strength, hyperinflation, and 6-minute walk distance in patients with COPD and a control group. *Chest.* 2015 Oct;148(4):986-994.

Cortopassi F, Divo M, Pinto-Plata V, Celli B. Resting handgrip force and impaired cardiac function at rest and during exercise in COPD patients. *Respiratory medicine* 2011;105(5):748-54.

Crişan AF, Oancea C, Timar B, et al. Balance impairment in patients with COPD. *PLoS One*. 2015 Mar 13;10(3):e0120573.

Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010 Jul;39(4):412-23.

Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis.; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP-2), and the Extended Group for EWGSOP. *Age Ageing* 2019 Jul 1;48(4):601.

Cvejic D, T. Pejovic and Ostojic S. Assessment of physical fitness in children and adolescents. *Physical Education and Sport* 2013 11: 135-145.

de Blasio F, Di Gregorio A, de Blasio F et al. Malnutrition and sarcopenia assessment in patients with chronic obstructive pulmonary disease according to international diagnostic criteria, and evaluation of raw BIA variables. *Respir Med*. 2018 Jan;134:1-5.

de Blasio F, Santaniello MG, de Blasio F, et al. Raw BIA variables are predictors of muscle strength in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Nutr*. 2017;71(11):1336-40.

de Rekeneire N, Visser M, Peila R, et al. Is a fall just a fall: correlates of falling in healthy older persons. The Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(6):841-846.

Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS, et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:769–774.

Delmonico MJ, Harris TB, Visser M, et al. Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration. *Am J Clin Nutr*. 2009 Dec;90(6):1579-85.

Denk K, Lennon S, Gordon S, Jaarsma RL. The association between decreased hand grip strength and hip fracture in older people: A systematic review. *Exp Gerontol*. 2018 Oct 1;111:1-9. doi: 10.1016/j.exger.2018.06.022. Epub 2018 Jun 30.

DePew ZS, Karpman C, Novotny PJ, Benzo RP. Correlations between gait speed, 6-minute walk distance, physical activity, and self-efficacy in patients with severe chronic lung disease. *Respir Care*. 2013 Dec;58(12):2113-9.

Doherty, T.J., The influence of aging and sex on skeletal muscle mass and strength. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2001. 4(6): p. 503-8.

Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, Benzeval M, Deary IJ, Dennison EM, et al. Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies. *PLoS One*. 2014;9(12):e113637.

Dowman LM, McDonald CF, Hill CJ, et al. The evidence of benefits of exercise training in interstitial lung disease: a randomised controlled trial. *Thorax* 2017;72:610–9.

Du Bois RM, Albera C, Bradford WZ, et al. 6-Minute walk distance is an independent predictor of mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2014, 43: 1421–1429.

du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183: 1231–7.

Dudzińska-Griszek J, Szuster K, Szewieczek J. Grip strength as a frailty diagnostic component in geriatric inpatients. *Clin Interv Aging*. 2017 Jul 26;12:1151-1157.

Dulac M.C, Carvalho L, and Aubertin-Leheudre M. Functional capacity depends on lower limb muscle strength rather than on abdominal obesity in active postmenopausal women. *Menopause*. 2018 Feb;25(2):176-181.

Chin ED. The COPD exacerbation experience: A qualitative descriptive study. *Appl Nurs Res*. 2017 Dec;38:38-44.

Eisner MD, Blanc PD, Yelin EH, et al. COPD as a systemic disease: impact on physical functional limitations. *Am J Med*. 2008;121(9): 789–796.

Eisner MD, Iribarren C, Blanc PD, et al. Development of disability in chronic obstructive pulmonary disease: beyond lung function. *Thorax* 2011;66(2):108-14.

Eisner MD, Iribarren C, Yelin EH, et al. Pulmonary function and the risk of functional limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Epidemiol*. 2008;167(9):1090-101.

Ekstrand E, Lexell J, Brogårdh C. Isometric and isokinetic muscle strength in the upper extremity can be reliably measured in persons with chronic stroke. *J Rehabil Med*. 2015;47(80):706– 713.

Forrest KYZ, Williams AM, Leeds MJ, et al. Patterns and Correlates of Grip Strength in Older Americans. *Curr Aging Sci.* 2018;11(1):63-70

Medina-Mirapeix F, Bernabeu-Mora R, Sánchez-Martínez MP. Mobility limitations related to reduced pulmonary function among aging people with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2018 May 1;13(5):e0196152.

Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001 Mar;56(3):M146-56.

Fritz SLM, Peters DMP, Greene JVP. Measuring walking speed: clinical feasibility and reliability. *Top Geriatr Rehabil.* 2012.;28(2):91–96.

Frontera WR, Hughes VA, Lutz KJ, Evans WJ. A cross-sectional study of muscle strength and mass in 45- to 78-yr-old men and women. *J Appl Physiol* (1985), 1991. 71(2): p. 644-50

Gale CR, Martyn CN, Cooper C, Sayer AA. Grip strength, body composition, and mortality. *Int J Epidemiol.* 2007 Feb;36(1):228-35. Epub 2006 Oct 19.

García-Hermoso A, Ramírez-Vélez R, Peterson MD et al., Handgrip and knee extension strength as predictors of cancer mortality: A systematic review and meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports.* 2018 Aug;28(8):1852-1858.

Gea J, Sancho-Muñoz A, and Chalela R. Nutritional status and muscle dysfunction in chronic respiratory diseases: stable phase versus acute exacerbations. *J Thorac Dis.* 2018 May; 10(Suppl 12): S1332–S1354.

Gea J, Casadevall C, Pascual S, et al. Clinical management of chronic obstructive pulmonary disease patients with muscle dysfunction. *J Thorac Dis.* 2016;8(11):3379-400.

Gea J, Pascual S, Casadevall C, et al. Muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: update on causes and biological findings. *J Thorac Dis.* 2015;7(10):E418-38.

GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2020. Available from: <http://goldcopd.org>. 2020.

Goldie PA, Matyas TA, Evans OM. Deficit and change in gait velocity during rehabilitation after stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 1996;77(10):1074-1082.

Goodpaster BH, Carlson CL, Visser M, Attenuation of skeletal muscle and strength in the elderly: The Health ABC Study. *J Appl Physiol* (1985). 2001 Jun;90(6):2157-65.

Goodpaster BH, Park SW, Harris TB et al., The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2006. 61(10): p. 1059-64.

Gouzi F, Prefaut C, Abdellaoui A, et al. Evidence of an early physical activity reduction in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011;92(10):1611–1617.e2

Graham JE, Ostir GV, Fisher SR, Ottenbacher KJ et al. Assessing walking speed in clinical research: a systematic review. *J. Eval. Clin. Pract.* 2008; 14 (4), 552–562.

Green, J., Forster, A., Young, J. Reliability of gait speed measured by a timed walking test in patients one year after stroke. *Clin. Rehabil.* 2002. 16 (3), 306–314.

Guideline for the Prevention of Falls in Older Persons. American Geriatrics Society, British Geriatrics Society, and American Academy of Orthopaedic Surgeons Panel on Falls Prevention. *J Am Geriatr Soc* 2001,49,664–672 13

Guler SA, Hur SA, Lear SA, et al. Body composition, muscle function, and physical performance in fibrotic interstitial lung disease: a prospective cohort study. *Respiratory* 2019;20:56.

Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF, et al. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000 Apr;55(4):M221-31.

Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, et al. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med.* 1995;332(9):556–561.

Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol.* 1994;49(2):M85–M94

Guralnik JM. *Assessing Physical Performance in the Older Patient [CD-ROM]*. Bethesda, MD: National Institutes of Aging; 2013. Available from: <http://www.grc.nia.nih.gov/branches/leps/sppb/>. Accessed November, 2015.

Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF, Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000 Apr;55(4):M221-31.

Hall KS, McAuley E. Examining indirect associations between physical activity, function, and disability in independent and assisted living residents. *J Phys Act Health*. 2011;8(5):716–723.

Hanada M, Sakamoto N, Ishimatsu Y. Effect of long-term treatment with corticosteroids on skeletal muscle strength, functional exercise capacity and health status in patients with interstitial lung disease. *Respirology* 2016.21, 1088–1093.

Hardy SE, Perera S, Roumani YF, et al. Improvement in usual gait speed predicts better survival in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(11):1727-1734.

Hardy R, Cooper R, Aihie Sayer A, et al., Body mass index, muscle strength and physical performance in older adults from eight cohort studies: the HAL-Cyon programme. *PLoS One*, 2013. 8(2): p. e56483.

Herman T, Giladi N, Hausdorff JM. Properties of the 'timed up and go' test: more than meets the eye. *Gerontology*. 2011;57(3):203-10.

Humphreys J, de laMP, Hirsch S, Barrera G, et al. Muscle strength as a predictor of loss of functional status in hospitalized patients. *Nutrition* 2002;18:616e20.

Ibrahim K, May C, Patel HP et al. A feasibility study of implementing grip strength measurement into routine hospital practice (GRImP): study protocol. *Pilot Feasibility Stud.* 2016; 2: 27.

Ikeda S, Sekine A, Baba T et al. Negative impact of anorexia and weight loss during prior pirfenidone administration on subsequent nintedanib treatment in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med.* 2019 Apr 11;19(1):78.

Iwakura M, Okura K, Shibata K, et al. Relationship between balance and physical activity measured by an activity monitor in elderly COPD patients. *Int J Chron Ob-struct Pulmon Dis* 2016 1;11:1505-14

Haughney J, Partridge M, Vogelmeier C, et al. Exacerbations of COPD: quantifying the patient's perspective using discrete choice modelling *Eur Respir J.* 2005 Oct;26(4):623-9.

Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:889–896.

Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol* (1985). 2000 Aug;89(2):465-71

Jeong M, Kang HK, Song P, et al. Hand grip strength in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:2385-90.

Jouneau S, Gamez A, Traclet J, et al. A 2-Year Observational Study in Patients Suffering from Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Treated with

Pirfenidone: A French Ancillary Study of PASSPORT.; *Respiration*. 2019;98(1):19-28.

Jouneau S, Kerjouan M, Rousseau C, et al. What are the best indicators to assess malnutrition in idiopathic pulmonary fibrosis patients? A cross-sectional study in a referral center. *Nutrition* 2019;62:115-121.

Karpman C, Lebrasseur NK, Depew ZS, et al. Measuring gait speed in the out-patient clinic: methodology and feasibility. *Respiratory Care* 2014; 59:531–537.

Karpman, Roberto Benzo. Gait speed as a measure of functional status in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 143225132125

Katz PP, Gregorich S, Eisner MD, et al. Disability in valued life activities among individuals with COPD and other respiratory conditions. *J Cardio-pulm Rehabil Prev*. 2010;30(2):126–136.

Kaymaz D, Candemir IC, Ergüü P, et al. Relation between upper-limb muscle strength with exercise capacity, quality of life, and dyspnea in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Respir J*. 2018;12(3):1257–1263.

Keller K and Engelhardt M. Strength and muscle mass loss with aging process. Age and strength loss. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2013. 3(4): p. 346-50.

Kim J, Lee J H, Ryu Y J, Jung H C. Clinical Predictors of Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Tuberculosis and Respiratory Diseases* Vol. 73. 2012;73:162-168.

Kim M, Shinkai S. Prevalence of muscle weakness based on different diagnostic criteria in community-dwelling older adults: A comparison of grip strength dynamometers. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17(11):2089-95.

King TE Jr, Behr J, Brown KK, et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:75–81.

Kishaba T, Nagano H, Nei Y, Yamashiro S. Body mass index—percent forced vital capacity—respiratory hospitalization: new staging for idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Journal of Thoracic Disease* 2016;8(12):3596-3604.

Kobayashi-Cuya KE, Sakurai R, Suzuki H, et al. Observational evidence of the association between handgrip strength, hand dexterity, and cognitive performance in community-dwelling older adults: a systematic review. *J Epidemiol.* 2018;28(9):373–381.

Kon SS, Jones SE, Schofield SJ, et al. Gait speed and readmission following hospitalisation for acute exacerbations of COPD: a prospective study *Thorax* 2015;70(12):1131-7.

Kohlbrenner D, Sievi NA, Roeder M, Thurnheer R, Leuppi JD, Irani S, Frey M, Brutsche M, Brack T, Kohler M, Clarenbach CF. Handgrip Strength Seems Not to Be Affected by COPD Disease Progression: A Longitudinal Cohort Study. *COPD* 2020 Feb 19:1-6.

Kovarik M, Joskova V, Patkova A, et al. Hand grip endurance test relates to clinical state and prognosis in COPD patients better than 6-minute walk test distance. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:3429-35.

Kozu R, Jenkins S, Senjyu H. Evaluation of activity limitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis grouped according to Medical Research Council dyspnea grade. *Arch Phys Med Rehabil* 2014; 95: 950-955.

Kristensen MT, Foss N, Kehlet H. Timed "Up & Go" test as a predictor of falls with-in 6 months after hip fracture surgery *Phys Ther.* 2007; 87:24-30.

Kulkarni T, Yuan K, Tran-Nguyen TK, et al. Decrements of body mass index are associated with poor outcomes of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *PLoS One.* 2019 Oct 4;14(10):e0221905.

Kuo HK, Leveille SG, Yen CJ, et al. Exploring how peak leg power and usual gait speed are linked to late-life disability: data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999-2002. *Am J Phys Med Rehabil.* 2006;85(8):650-658.

Lancaster L, Conoscenti CS, Ilowite J, et al. Effect of nintedanib on exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): results from a phase IIIb trial. Poster presented at American Thoracic Society (ATS) Annual Congress, May 2018.

Lancaster Lisa H. Utility of the six-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2018;13:45.

Larsson P, Borge CR, Nygren-Bonnier M, et al. An evaluation of the short physical performance battery following pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease *BMC Res Notes* 2018 4;11(1):348.

Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol* (1985). 2003;95(5):1851-60.

Leblanc, A., Pescatello LS, Taylor BA et al., Relationships between physical activity and muscular strength among healthy adults across the lifespan. Springerplus, 2015. 4: p. 557.

Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, et al. Sixminute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:659–64.

Lee SH, Kim SJ, Han Y, et al. Hand grip strength and chronic obstructive pulmonary disease in Korea: an analysis in KNHANES VI. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:2313-21.

Leong DP, Teo KK, Rangarajan S et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet* 2015; 386: 266–73.

Ley B, Bradford WZ, Vittinghoff E, et al. Predictors of mortality poorly predict common measures of disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:711–8.

Lin MR, Hwang HF, Hu MH, et al. Psychometric comparisons of the timed up and go, one-leg stand, functional reach, and Tinetti balance measures in community-dwelling older people. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:1343–1348.

Liwsrisakun C, Pothirat C, Chaiwong W, et al. Exercise Performance as a Predictor for Balance Impairment in COPD Patients. *Medicina (Kaunas)*. 2019 20;55(5)

Luo Y, Zhou L, Li Y, et al. Fat-Free Mass Index for Evaluating the Nutritional Status and Disease Severity in COPD. *Respir Care*. 2016;61(5):680-8.

Muscle quality. I. Age-associated differences between arm and leg muscle groups. Lynch NA, Metter EJ, Lindle RS, et al. *J Appl Physiol*. (1985). 1999 Jan;86(1):188-94.

Macfarlane DJ, Chou KL, Cheng YH, Chi I. Validity and normative data for thirty-second chair stand test in elderly community-dwelling Hong Kong Chinese. *Am J Hum Biol* 2006;18:418– 421.

Machado A, Oliveira A, Valente C, et al. Effects of a community-based pulmonary rehabilitation programme during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease - A quasi-experimental pilot study. *Pulmonology*. 2019 Oct 7. pii: S2531-0437(19)30169-2.

Maeda, K. and J. Akagi, Cognitive impairment is independently associated with definitive and possible sarcopenia in hospitalized older adults: The prevalence and impact of comorbidities. *Geriatr Gerontol Int*. 2017; 17(7): p. 1048-1056.

Maltais F, Decramer M, Casaburi R, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(9):e15–e62.

Man WD. Aspects of skeletal muscles in chronic respiratory disease. *Chron Respir Dis*. 2016;13(3):295-6.

Manali ED, Lyberopoulos P, Triantafillidou C, et al. MRC chronic dyspnea scale: relationships with cardiopulmonary exercise testing and 6-minute walk

test in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a prospective study. *BMC Pulm Med.* 2010;10:32.

Marino DM, Marrara KT, Ike D, et al. Study of peripheral muscle strength and severity indexes in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Physiother Res Int.* 2010;15(3):135-43.

Eisner M D, Blan P D, Yelin E et al. COPD as a Systemic Disease: Impact on Physical Functional Limitations *AmJ Med* 2008 121(9): 789–796.

Marques A, Cruz J, Quina S, et al. Reliability, Agreement and Minimal Detectable Change of the Timed Up & Go and the 10-Meter Walk Tests in Older Patients with COPD *COPD* 2016;13(3):279-87

Martin DP, Engelberg R, Agel J, Swiontkowski MF. Comparison of the musculoskeletal function assessment questionnaire with the short form-36, the western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, and the sickness impact profile health-status measures. *J Bone Joint Surg Am.* 1997; 79:1323–1335.

Martinez Rivera C, Costan Galicia J, Alcázar Navarrete B et al. Factors Associated with Depression in COPD: A Multicenter Study. *Lung.* 2016 Jun;194(3):335-43.

Massy-Westropp NM, Gill TK, Taylor AW. Hand Grip Strength: age and gender stratified normative data in a population-based study. *BMC Res Notes.* 2011 Apr 14;4:127.

Matkovic Z, Cvetko D, Rahelic D, et al. Nutritional Status of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Relation to their Physical Performance. *Copd.* 2017;14(6):626-34.

Mato L, Wattanathorn J, Muchimapura S, et al. Centella asiatica improves physical performance and health-related quality of life in healthy elderly volunteer. Evidence-Based Complement Altern Med 2011; 1–7.

McGregor, R.A., D. Cameron-Smith, and S.D. Poppitt. It is not just muscle mass: a review of muscle quality, composition and metabolism during ageing as determinants of muscle function and mobility in later life. Longev Healthspan, 2014; 3(1): p. 9. 2.

McKeough ZJ, Large SL, Spencer LM, et al. An observational study of self-reported sedentary behaviour in people with chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis. Braz J Phys Ther 2019;14(13-3555(19)30069.

Mesquita R, Janssen DJ, Wouters EF, et al. Within-day test-retest reliability of the Timed Up & Go test in patients with advanced chronic organ failure Arch Phys Med Rehabil 2013; 94:21312138.

Mesquita R, Wilke S, Smid DE, et al. Measurement properties of the Timed Up & Go test in patients with COPD Chron Respir Dis 2016 Nov;13(4):344-352.

Millan-Billi P, Serra C, Alonso Leon A, Castillo D. Comorbidities, Complications and Non-Pharmacologic Treatment in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Med Sci (Basel). 2018 Jul 24;6(3).

Miyakoshi N, Kudo D, Hongo M, et al. Comparison of spinal alignment, muscular strength, and quality of life between women with postmenopausal osteoporosis and healthy volunteers. Osteoporos Int. 2017;28(11):3153–3160.

Mkacher W, Mekki M, Tabka Z, Trabelsi Y Effect of 6 Months of Balance Training During Pulmonary Rehabilitation in Patients with COPD *J Cardio-pulm Rehabil Prev* 2015; 35(3):207-13

Mohamed-Hussein AA, Makhoul HA, Selim ZI, Gamaleldin Saleh W. Association between hand grip strength with weaning and intensive care outcomes in COPD patients: A pilot study. *Clin Respir J*. 2018 Oct;12(10):2475-2479.

Montero-Odasso M, Schapira M, Soriano ER, et al. Gait velocity as a single predictor of adverse events in healthy seniors aged 75 years and older. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60(10):1304-1309.

Moon Sung W, Choi Ji S, Sang Hoon L, Kyung Soo J, et al. Thoracic skeletal muscle quantification: low muscle mass is related with worse prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Respiratory Research* 2019; 20:35.

Morita AA, Bisca GW, Machado FVC, et al. Best Protocol for the Sit-to-Stand Test in Sub-jects With COPD *Respiratory Care* 2018 Aug;63(8):1040-1049.

Morlino P, Balbi B, Guglielmetti S, et al. Gait abnormalities of COPD are not directly related to respiratory function *Gait Posture* 2017; 58:352-357.

Mostert R, Goris A, Weling-Scheepers C, et al. Tissue depletion and health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory medicine*. 2000;94(9):859-67.

Mura M, Porretta M A, Bargagli E, et al., Predicting survival in newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis: a 3-year prospective study. *Eur Respir J* 2012; 40: 101–109D

Nakatsuka Y, Handa T, Kokosi M et al., The Clinical Significance of Body Weight Loss in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients. *Respiration*. 2018;96(4):338-347

IPF Research Network I, Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, Collard HR, Flaherty KR, et al. controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *A N Engl J Med*. 2010;363:620–8.

Newman AB, Kupelian V, Visser M, et al., Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2006. 61(1): p. 72-7.

Nishikawa H, Enomoto H, Yoh K, et al. Health-related quality of life in chronic liver diseases. *J Clin Med*. 2018;7(12):E553.

Nishiyama O, Yamazaki R, Sano H, et al. Fat free mass index predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2017;22(3):480-485. doi 10.1111/resp.12941.

Nocera JR , Stegemöller EL, Malaty IA , et al. Using the Timed Up & Go Test in a clinical setting to predict falling in Parkinson's disease *Arch Phys Med Rehabil* 2013; 94:1300-1305.

Nolan CM, Maddocks M, Maher TM et al. Gait speed and prognosis in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2019; 53: 1801186.

Nolan CM, Maddocks M, Maher TM, et al. Phenotypic characteristics associated with slow gait speed in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2018 May;23(5):498-506.

Norman K, Stobaus N, Pirlich M, Bösy-Westphal. A Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis – clinical relevance and applicability of impedance parameters Clin Nutr 2012;31:854–861.

Norman K, Stobäus N, Zocher D, et al. Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and mortality in patients with cancer. Am J Clin Nutr. 2010 Sep;92(3):612-9.

Norman K, Stobäus N, Gonzalez MC, et al. Hand grip strength: outcome predictor and marker of nutritional status. Clin Nutr. 2011 Apr;30(2):135-42.

Nyberg A, Saey D, Maltais F. Why and How Limb Muscle Mass and Function Should Be Measured in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Ann Am Thorac Soc. 2015;12(9):1269-77.

Nyland J, Frost K, Quesada P, et al. Self-reported chair-rise ability relates to stair-climbing readiness of total knee arthroplasty patients: a pilot study. J Rehabil Res Dev. 2007; 44:751–759

Okamoto N, Nakatani T, Okamoto Y, et al. Increasing the number of steps walked each day improves physical fitness in Japanese community-dwelling adults. Int J Sports Med 2010; 31:277–282.

Organ LW, Bradham GB, Gore DT, Lozier SL. Segmental bioelectrical impedance analysis: theory and application of a new technique J Appl Physiol 1994;77,:98-112.

Osthoff AK, Taeymans J, Kool J, et al. Association between peripheral muscle strength and daily physical activity in patients with COPD: a systematic literature review and meta-analysis. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2013;33(6):351-9.

Ostir GV, Kuo Y, Berges IM, et al. Measures of lower body function and risk of mortality over 7 years of follow-up. *Am J Epidemiol*. 2007;166(5):599–605.

Ostir GV, Volpato S, Fried LP, et al. Reliability and sensitivity to change assessed for a summary measure of lower body function: results from the Women’s Health and Aging Study. *J Clin Epidemiol* 2002; 55:916–921

Ozkaya GY, Aydin H, Toraman FN, et al. Effect of strength and endurance training on cognition in older people. *J Sports Sci Med*. 2005 4:300–313

Patel MS, Mohan D, Andersson YM, et al. Phenotypic characteristics associated with reduced short physical performance battery score in COPD. *Chest* 2014;45:1016-1024.

Pavasini R, Guralnik J, Brown JC, et al. Short physical performance battery and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2016;14:215.

Penninx BW, Ferrucci L, Leveille SG, et al. Lower extremity performance in nondisabled older persons as a predictor of subsequent hospitalization. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000;55(11):M691–M697.

Perelas A, Glennie J, van Kerkhove K. Choice of antifibrotic medication and disease severity predict weight loss in idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2019 Dec;59:101839.

Peters DM, Fritz SL, Krotish DE. Assessing the reliability and validity of a shorter walk test compared with the 10-Meter Walk Test for measurements of gait speed in healthy, older adults. *J Geriatr Phys Ther*. 2013 Jan-Mar;36(1):24-30.

Physical Activity Guidelines for Americans, 2nd edition

Pitta F, Troosters T, Spruit MA, et al. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:972-977.

Plowman & M.D. Meredith (eds.), *fitnessgram/activitygram reference guide* (4th ed)

Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39:142–148.

Pugashetti J, Graham J, Boctor N, et al., Weight loss as a predictor of mortality in patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2018 Sep 16;52(3). pii: 1801289.

Puhan MA, Siebeling L, Zoller M, et al. Simple functional performance tests and mortality in COPD. *Eur Respir J.* 2013;42(4):956-63.

Purser JL, Weinberger M, Cohen HJ, et al. Walking speed predicts health status and hospital costs for frail elderly male veterans. *J Rehabil Res Dev.* 2005;42(4):535-546.

Rabadi MH, Blau A. Admission ambulation velocity predicts length of stay and discharge disposition following stroke in an acute rehabilitation hospital. *Neurorehabil Neural Repair.* 2005;19(1):20-26.

Raghu G, Chen SY, Yeh WS, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: Incidence, prevalence, and survival, 2001-11. *Lancet Respir Med.* 2014; 2:566-572.

Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Mar 15; 183(6):788–824

Raji M, Kuo YF, Snih SA, et al., Cognitive status, muscle strength, and subsequent disability in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc*, 2005. 53(9): p. 1462-8. 31.

Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2017;389:1941-1952.

Riebe D, Blissmer BJ, Greaney ML, et al. The relationship between obesity, physical activity, and physical function in older adults. *J Aging Health*. 2009;21:1159–1178.

Rikli RE, Jones CJ. Development and validation of a functional fitness test for community-residing older adults *J Aging Phys Act* 1999; 7:129–161.

Robert T, M.R., Anton SD, Aubertin-Leheudre M., The Role of Muscle Mass, Muscle Quality, and Body Composition in Risk for the Metabolic Syndrome and Functional Decline in Older Adults. *Curr Geri Rep*. 2015. 34.

Roberto Bernabeu-Mora. Determinants of each domain of the Short Physical Performance Battery in COPD, *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12: 2539–2544.

Bernabeu-Mora R , Medina-Mirapeix F, llamazares-herrán E , et al. The short Physical Performance Battery is a discriminative tool for identifying patients with COPD at risk of disability *International Journal of COPD* 2015;10 2619–2626.

Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach *Age Aging* 2011; 40:423–429.

Roig M, Eng JJ, MacIntyre DL, et al. Associations of the stair climb power test with muscle strength and functional performance in people with chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study. *Phys Ther.* 2010 Dec;90(12):1774-82.

Rolland YM, Cesari M, Miller ME, et al. Reliability of the 400-M usual-pace walk test as an assessment of mobility limitation in older adults *JAm Geriatr Soc.* 2004; 52:972–976

Rolland Y, Lauwers-Cances V, Pahor M, et al., Muscle strength in obese elderly women: effect of recreational physical activity in a cross-sectional study. *Am J Clin Nutr.* 2004. 79(4): p. 552-7.

Ruiz JR, Sui X, Lobelo F, et al. Association between muscular strength and mortality in men: prospective cohort study. *BMJ.* 2008;337:a439.

Rutten EP, Spruit MA, Wouters EF . Critical view on diagnosing muscle wasting by single-frequency bio-electrical impedance in COPD *Respir Med* 2010;104:91-98

Sáez S, De Villarreal E, Requena B, et al. Effect of plyometric training on chair-rise, jumping and sprinting performance in three age groups of women. *J Sports Med Phys Fitness* 2010; 50:166–173

Sánchez-Rodríguez, D., Marco, E., Ronquillo-Moreno, N., Miralles, R. Prevalence of malnutrition and sarcopenia in a post-acute care geriatric unit: applying the new ESPEN definition and EWGSOP criteria. *Clin. Nutr.* 2017; 36, 1339–1344.

Savva GM, Donoghue OA, Horgan F, et al. Using timed up-and-go to identify frail members of the older population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013 Apr;68(4):441-6.

LA Schaap, B Fox, T Henwood, et al. Grip strength measurement: towards a standardized approach in sarcopenia research and practice. *European Geriatric Medicine* 2016; Vol 7, Issue 3, 247-255.

Schaap, L.A., A. Koster, and M. Visser. Adiposity, muscle mass, and muscle strength in relation to functional decline in older persons. *Epidemiol Rev.* 2013; 35: p. 51-65.

Schaap, L.A, van Schoor NM, Lips P, et al., Associations of Sarcopenia Definitions, and Their Components, With the Incidence of Recurrent Falling and Fractures: The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2018; 73(9): p. 1199-1204.

Schmid A, Duncan PW, Studenski S, et al. Improvements in speed-based gait classifications are meaningful. *Stroke.* 2007;38(7):2096-2100.

Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(1):53-9.

Schols AM, Ferreira IM, Franssen FM, et al. Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society statement. *Eur Respir J* 2014;44:1504-1520.

Sergi G, De Rui M, Stubbs B, et al. Measurement of lean body mass using bioelectrical impedance analysis: a consideration of the pros and cons. *Aging Clin Exp Res*. 2017 Aug;29(4):591-597.

Seymour JM, Spruit MA, Hopkinson NS, et al. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. *Eur Respir J*. 2010;36(1):81-8.

Sgalla G, Iovene B, Calvello M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respir Res*. 2018; 19: 32.

Shah S, Nahar P, Vaidya S, Salvi S. Upper limb muscle strength & endurance in chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Med Res*. 2013;138(4):492-6.

Sheth Jamie S., Xia M, Murray S, Martinez Carlos H., et al. Frailty and geriatric conditions in older patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine* 2019;148 6–12.

Short FS. Physical Performance Battery in hospitalized older adults. *Gerontol*. 2008;48:525–526.

Shumway-Cook A, Brauer S, Woollacott M. Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults using the Timed Up and Go Test. *Phys Ther*. 2000;80:896–903.

Sievi NA, Brack T, Brutsche MH et al. Physical activity declines in COPD while exercise capacity remains stable: A longitudinal study over 5 years. *Respir Med* 2018;141:1-6-

Singh, D.K.A., Manaf, Z.A., Yusoff, N.A.M. et al., Correlation between nutritional status and comprehensive physical performance measures among older adults with undernourishment in residential institutions. *Clin. Interv. Aging* 2014.9, 1415–1423.

Song Jin W, Kyung H D, Se J J, Thomas V, et al. Blood Biomarkers MMP-7 and SP-A Predictors of Outcome in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *CHEST* 2013; 143(5):1422–1429.

Steffen TM, Hacker TA, Mollinger L. Age-and gender-related test performance in community-dwelling elderly people: six-minute walk test, berg balance scale, timed up & go test, and gait speeds. *Phys. Ther.* 2002; 82: 128–37.

Stenholm S1, Sallinen J, Koster A, et al., Association between obesity history and hand grip strength in older adults exploring the roles of inflammation and insulin resistance as mediating factors. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2011. 66(3): p. 341-8.

Stookey AD, Katzel LI, Steinbrenner G, et al. The short physical performance battery as a predictor of functional capacity after stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(1):130–135.

Strandkvist V, Andersson M, Backman H, et al. Hand grip strength is associated with fatigue among men with COPD: epidemiological data from northern Sweden. *Physiotherapy theory and practice.* 2018:1-9.

Strandkvist VJ, Backman H, Roding J, et al. Hand grip strength is associated with forced expiratory volume in 1 second among subjects with COPD: report from a population-based cohort study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2527-34.

Studenski S, Perera S, Wallace D, et al. Physical performance measures in the clinical setting. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(3):314–322.

Studenski SA, Peters KW, Alley DE, et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2014;69(5):547-58.

Suni J and P. H. (2009) *Fitness for Health: The ALPHA-FIT Test Battery for Adults in the European Union*. Tester's manual.

Swallow EB, Reyes D, Hopkinson NS, et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2007;62(2):115-20.

Tachiki T, Kouda K, Dongmaei N, et al. Muscle strength is associated with postmenopausal women: the Japanese-based osteoporosis. *J Bone Joint Mineral Metab*. 2019;37(1):53–59.

Takahashi J, Nishiyama T, Matsushima Y. Does grip strength on the unaffected side of patients with hemiparetic stroke reflect strength of other ipsilateral muscles? *J Phys Ther Sci*. 2017;29 (1):64–66.

Tessier AJ ,Wing SS, Rahme E, et al. Physical function-derived cut-points for the diagnosis of sarcopenia and dynapenia from the Canadian longitudinal study on aging. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019 Oct;10(5):985-999.

Tieland M, Trouwborst I, Clark BC. Skeletal muscle performance and ageing. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018 Feb;9(1):3-19.

Tonelli R, Cocconcelli E, Lanini B, et al. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease of different etiology: a multi-center prospective study. *BMC Pulm Med*. 2017;17:130

Travassos A, Rodrigues A, Furlanetto KC, et al. Fat-free mass depletion in patients with COPD in Brazil: development of a new cutoff point and its relation with mortality and extrapulmonary manifestations. *Eur J Clin Nutr*. 2017;71(11):1285-90.

Vainshelboim B, Oliveira J, Fox B, et al. Long-Term Effects of a 12-Week Exercise Training Program on Clinical Outcomes in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Lung* 2015;193:345–354.

van de Bool C, Rutten EP, Franssen FM, et al. Antagonistic implications of sarcopenia and abdominal obesity on physical performance in COPD. *Eur Respir J*. 2015;46(2):336-45.

Vanfleteren LE, van Meerendonk AM, Franssen FM, et al. A possible link between increased metabolic activity of fat tissue and aortic wall inflammation in subjects with COPD A retrospective 18F-FDG-PET/CT pilot study *Respir Med* 2013;108:883-890.

Vardar-Yagli N, Saglam M, Calik-Kutukcu E, et al. Increased pain sensitivity, postural abnormalities, and functional balance impairment in obstructive lung disease compared to healthy subjects *Heart Lung* 2019;48(4):351-355

Vasunilashorn S, Coppin AK, Patel KV, et al. Use of the short physical performance battery score to predict loss of ability to walk 400 meters: analysis from the InCHIANTI Study. *Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* 2009; 64A:223–22

Vaz M, Thangam S, Prabhu A, Shetty PS. Maximal voluntary contraction as a functional indicator of adult chronic undernutrition. *Br J Nutr*. 1996;76(1):9-15.

Vermeeren MA, Creutzberg EC, Schols AM, Postma DS, Pieters WR, Roldaan AC, et al. Prevalence of nutritional depletion in a large out-patient population of patients with COPD. *Respiratory medicine*. 2006;100(8):1349-55.

Veronese N, Stubbs B, Punzi L, et al. Effect of nutritional supplementations on physical performance and muscle strength parameters in older people: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2019 May;51:48-54.

Vestbo J, Prescott E, Almdal T, et al. Body Mass, Fat-Free Body Mass, and Prognosis in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease from a Random Population Sample. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;173:79–83.

Viccaro LJ, Perera S, Studenski SA. Is timed up and go better than gait speed in predicting health, function, and falls in older adults? *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(5):887–892.

Volpato S, Cavalieri M, Sioulis F, et al. Predictive value of the short physical performance battery following hospitalization in older patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011; 66:89–96.

Wallaert B, Monge E, Le Rouzic O, Wémeau-Stervinou L, Salleron J, Grosbois JM. Physical activity in daily life of patients with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Chest*. 2013;144:1652–8.

Webb AR, Newman LA, Taylor M, Keogh JB. Hand grip dynamometry as a predictor of postoperative complications reappraisal using age standardized grip strengths. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1989;13:30e3.

Wennie Huang WN, Perera S, VanSwearingen J, Studenski S. Performance measures predict onset of activity of daily living difficulty in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:844–852.

WHO | World report on disability - World Health Organization. 2017

Working Group on Functional Outcome Measures for Clinical Trials (2008) Functional outcomes for clinical trials in frail older persons: time to be moving. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 63:160–164.

Yoshida C, Ichiyasu H, Ideguchi H, et al. Four-meter gait speed predicts daily physical activity in patients with chronic respiratory diseases. *Respir Investig*. 2019 Jul;57(4):368-375

Zanini A, Crisafulli E, D'Andria M, et al. Minimum Clinically Important Difference in 30-s Sit-to-Stand Test After Pulmonary Rehabilitation in Subjects With COPD. *Respir Care*. 2019; 64(10):1261-1269.

Zanini A, Aiello M, Chierubini F et al. The one repetition maximum test and the sit-to-stand test in the assessment of a specific pulmonary rehabilitation program on peripheral muscle strength in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015; 10: p. 2423-30

Zhang Q, Wang QY, Kang J, et al. A comparative study of the five-repetition sit-to-stand test and the 30-second sit-to-stand test to assess exercise tolerance in COPD patients Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018-10132833-2839

Zhang XS, Liu YH, Zhang Y, et al. Handgrip strength as a predictor of nutritional status in Chinese elderly inpatients at hospital admission. Biomed Environ Sci. 2017;30(11):802–810. doi:10.3967/bes2017.108

Matkovic Z, Cvetko D, Rahelic D, et al. Nutritional Status of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Relation to their Physical Performance COPD. 2017 Dec;14(6):626-634.

## **TABELLE E FIGURE**

TABELLA 1. Caratteristiche antropometriche, composizione corporea e forza muscolare in 393 pazienti BPCO.

	Uomini (n=269)	Donne (n=124)	p
<b>Età (anni)</b>	69,9±7,6	68,5±8,1	NS
<b>Statura (cm)</b>	164,7±7,1	152,3±6,7	<0,001
<b>Peso corporeo (kg)</b>	66,5±15,6	60,7±11,1	<0,001
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24,4±4,7	26,1±4,5	<0,001
<b>HGS-D (kg)</b>	28,2±8,0	18,3±5,6	<0,001
<b>HGS-ND (kg)</b>	26,5±7,4	17,4±5,2	<0,001
<b>MIP (mmH<sub>2</sub>O)</b>	54,6±22,1	45,1±18,0	<0,001
<b>MEP (mmH<sub>2</sub>O)</b>	77,5±26,6	64,7±21,6	<0,001
<b>FFM (kg)</b>	49,3±6,97	37,1±4,8	<0,001
<b>FFMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	18,1±1,9	16,0±1,7	<0,001
<b>FM (kg)</b>	18,3±9,8	25,6±9,1	<0,001
<b>SM (kg)</b>	24,3±4,0	15,7±2,7	<0,001
<b>SMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	8,9±1,3	6,8±1,0	<0,001
<b>ASM (kg)</b>	18,1±3,2	13,7±2,2	<0,001
<b>ASMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	6,7±0,9	5,9±0,8	<0,001

*Dati presentati come media ± deviazione standard.*

*Abbreviazioni: BMI:Indice di massa corporea; HGS-D:handgrip strenght emilato dominante; HGS-ND:handgrip strenght emilato non dominante; FFM:massa magra alipidica; FFMI:indice di FFM; FM:massa lipidica; SM:massa muscolare scheletrica; SMI:indice di SM; ASM:massa muscolare appendicolare; ASMI:indice di ASM; NS:non significativo.*

TABELLA 2. Variabili respiratorie in 393 pazienti BPCO che hanno partecipato allo studio 1.

	Uomini (n=269)	Donne (n=124)	p
<b>CI(L)</b>	1,5±0,5	1,2±0,4	<0,001
<b>VEMS (L)</b>	1,0±0,5	0,8±0,3	<0,001
<b>VEMS (% pred.)</b>	39,3±17,5	47,8±18,5	<0,001
<b>CVF(L)</b>	1,82±0,68	1,37±0,44	<0,001
<b>VEMS/CVF(%)</b>	53,7±8,7	56,6±8,2	<0,001
<b>CPT(L)</b>	7,4±1,6	5,8±1,3	<0,001
<b>CI/CPT</b>	0,22±0,09	0,21±0,08	NS

*Dati presentati come media ± deviazione standard.*

*CI: capacità inspiratoria; VEMS: Volume espiratorio massimo nel 1 secondo; VEMS (% pred): Volume espiratorio massimo nel primo secondo come % del predetto; CVF: capacità vitale forzata; CPT: capacità polmonare totale; NS: non significativo.*

TABELLA 3. Suddivisione dei 393 pazienti BPCO che hanno preso parte allo studio 1, in relazione agli stadi GOLD.

	Uomini (n=269)	Donne (n=124)	Totale
<b>GOLD 2</b>	25,3%	42,7%	30,8%
<b>GOLD 3</b>	42,0%	38,7%	41,0%
<b>GOLD 4</b>	32,3%	18,5%	28,2%

*p*<0,01 fra generi.

*GOLD:Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.*

TABELLA 4. Suddivisione dei 393 pazienti BPCO che hanno preso parte allo studio 1 rispetto alle categorie di indice prognostico BODE.

	Uomini (n=269)	Donne (n=124)	Totale
<b>BODE 1-4</b>	18,2%	8,1%	15,0%
<b>BODE 5-7</b>	24,5%	37,1%	28,5%
<b>BODE 8-10</b>	57,2%	54,8%	56,5%

*p*<0,05 fra le varie categorie BODE.

*BODE:Body-mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise.*

TABELLA 5. Relazioni (coefficiente di correlazione lineare) di HGS, MIP e MEP con variabili antropometriche generali, composizione corporea e variabili respiratorie nei 393 pazienti BPCO.

	HGS-D	HGS-ND	MIP	MEP
<b>Età</b>	-0,409**	-0,371**	-0,158**	-0,158**
<b>Statura</b>	0,372**	0,405**	0,076	0,142**
<b>Peso</b>	0,316**	0,356**	0,322**	0,318**
<b>VEMS</b>	0,280**	0,278**	0,394**	0,281**
<b>VEMS %</b>	0,047	0,045	0,286**	0,168*
<b>CVF</b>	0,348**	0,339**	0,421**	0,312**
<b>CI</b>	0,422**	0,441**	0,559**	0,405**
<b>CPT</b>	0,152*	0,151*	-0,056	-0,016
<b>CI/CPT</b>	0,253**	0,269**	0,481**	0,310**
<b>FFM</b>	0,389**	0,442**	0,320**	0,336**
<b>FFMI</b>	0,184*	0,224**	0,356**	0,321**
<b>FM</b>	0,231**	0,256**	0,293**	0,274**
<b>SM</b>	0,412**	0,466**	0,326**	0,342**
<b>SMI</b>	0,251**	0,295**	0,336**	0,315**
<b>ASM</b>	0,455**	0,504**	0,385**	0,391**
<b>ASMI</b>	0,315**	0,354**	0,423**	0,389**

*VEMS: Volume espiratorio massimo nel 1 secondo; VEMS (% pred): Volume espiratorio massimo nel primo secondo come % del predetto; CVF: capacità vitale forzata; CI: capacità inspiratoria; CPT: capacità polmonare totale; BMI: Indice di massa corporea; HGS-D: Handgrip strenght dominante; HGS-ND: Handgrip strenght dominante; FFM: massa magra alipidica; FFMI: indice di FFM; FM: massa lipidica; SM: massa muscolare scheletrica; SMI: indice di SM; ASM: massa muscolare appendicolare; ASMI: indice di ASM.*

*\*p<0.05; \*\*p<0.001*

TABELLA 6. Stadi GOLD spirometrici, BODE index, variabili respiratorie, MIP e MEP nei 393 pazienti con BPCO divisi in base a un'HGS superiore o inferiore al predetto (vedi testo).

	HGS >predetto	HGS <predetto	P
<b>STADI GOLD (2/3/4 come % del totale)</b>	28,1/37,8/34,2	33,5/44,2/22,3	<0,05
<b>BODE</b>	6,2±2,1	7,2±2,1	<0,001
<b>VEMS (L)</b>	0,98±0,42	0,87±0,41	<0,05
<b>VEMS (% pred):</b>	43,7±17,7	40,3±18,7	NS
<b>CVF (L)</b>	1,79±0,66	1,57±0,62	<0,001
<b>CI (L)</b>	1,54±0,495	1,30±0,48	<0,001
<b>CPT(L)</b>	6,99±1,70	6,78±1,71	NS
<b>VEMS / CVF (%)</b>	54,3±8,3	54,9±9,1	NS
<b>CI/CPT</b>	0,23±0,08	0,20±0,08	<0,001
<b>HGS (kg)</b>	29,0±7,4	19,6±5,7	<0,001
<b>MIP (mmH<sub>2</sub>O)</b>	57,0±21,4	45,8±19,9	<0,001
<b>MEP (mmH<sub>2</sub>O)</b>	79,7±25,3	66,7±24,6	<0,001

*Dati presentati come media ± deviazione standard. GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; BODE: Body-mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise; CI: capacità inspiratoria; VEMS: Volume espiratorio massimo nel 1 secondo; VEMS (% pred): Volume espiratorio massimo nel primo secondo come % del predetto; CVF: capacità vitale forzata; CPT: capacità polmonare totale; HGS: Handgrip strenght; MIP: Massima pressione inspiratoria; MEP: Massima pressione espiratoria; NS: non significativo.*

TABELLA 7. Caratteristiche antropometriche e variabili respiratorie, per genere, nei 115 pazienti BPCO che hanno preso parte allo studio 2.

	Pazienti uomini (n. 86)	Pazienti donne (n. 29)	Totale (n. 115)
<b>Età (anni)</b>	69,7 ±7,3	67,5 ±7,9	69,2 ±7,5
<b>Statura (cm)</b>	165,4 ±7,0 <sup>b</sup>	151,4 ±5,5 <sup>b</sup>	161,9 ±8,9
<b>Peso (kg)</b>	65,0 ±12,9 <sup>a</sup>	57,4 ±9,3 <sup>a</sup>	63,1 ±12,5
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	23,4 ±4,5	24,9 ±4,1	23,8 ±4,5
<b>HGS (kg)</b>	27,7 ±7,5 <sup>b</sup>	18,2 ±5,9 <sup>b</sup>	25,3 ±8,2
<b>VEMS (L)</b>	1,02 ±0,50 <sup>b</sup>	0,61 ±0,16 <sup>b</sup>	0,92 ±0,47
<b>VEMS (%pred)</b>	40,7 ±20,5	38,6 ±15,3	40,2 ±19,3
<b>CVF (L)</b>	2,00 ±0,72 <sup>b</sup>	1,27 ±0,35 <sup>b</sup>	1,81 ±0,72
<b>VEMS/CVF</b>	50,0 ±10,1	49,0 ±10,8	49,8 ±10,2
<b>CI (L)</b>	1,62 ±0,53 <sup>b</sup>	1,01 ±0,29 <sup>b</sup>	1,47 ±0,54

*Dati espressi come media±deviazione standard*

*a =p<0,05 b=p<0,001 fra generi*

*Abbreviazioni: BMI: body mass index; BODE: body mass index; CI:capacità inspiratoria; CVF: Capacità Vitale Forzata; HGS:Handgrip Strength; VEMS:Volume Espiratorio Massimo in un Secondo.*

TABELLA 8. Suddivisione dei 115 pazienti BPCO che hanno preso parte allo studio 2, in relazione agli stadi GOLD.

	Pazienti uomini (n. 86)	Pazienti donne (n. 29)	Totale (n. 115)
<b>GOLD 2</b>	33,7%	31,0%	33,0%
<b>GOLD 3</b>	33,7%	34,5%	33,9%
<b>GOLD 4</b>	32,6%	34,5%	33,0%

*p*<0,01 fra generi.

*GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.*

TABELLA 9. Suddivisione dei 115 pazienti BPCO che hanno preso parte allo studio 2 rispetto alle categorie di indice prognostico BODE.

	Pazienti uomini (n. 86)	Pazienti donne (n. 29)	Totale (n. 115)
<b>BODE 1-4</b>	27,3%	28,4%	28,1%
<b>BODE 5-7</b>	40,9%	40,3%	40,5%
<b>BODE 8-10</b>	31,8%	31,3%	31,5%

*p*<0,05 fra le varie categorie BODE.

*BODE=Body-mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise*

TABELLA 10. Composizione corporea (stimata dalla BIA) nei 115 pazienti BPCO, divisi per genere, che hanno preso parte allo studio 2.

	Pazienti uomini (n. 86)	Pazienti donne (n. 29)	Totale (n. 115)
<b>FFM (kg)</b>	48,7 $\pm$ 5,7 <sup>a</sup>	36,1 $\pm$ 3,4 <sup>a</sup>	45,5 $\pm$ 7,6
<b>FFMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	17,7 $\pm$ 1,4 <sup>a</sup>	15,7 $\pm$ 1,4 <sup>a</sup>	17,2 $\pm$ 1,2
<b>FM (kg)</b>	16,2 $\pm$ 7,8 <sup>a</sup>	21,3 $\pm$ 6,4 <sup>a</sup>	17,5 $\pm$ 7,8
<b>SM (kg)</b>	23,9 $\pm$ 3,1 <sup>a</sup>	15,7 $\pm$ 1,9 <sup>a</sup>	21,8 $\pm$ 4,6
<b>SMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	8,7 $\pm$ 0,9 <sup>a</sup>	6,8 $\pm$ 0,9 <sup>a</sup>	8,2 $\pm$ 1,2
<b>ASM (kg)</b>	17,5 $\pm$ 2,6 <sup>a</sup>	12,9 $\pm$ 1,6 <sup>a</sup>	16,4 $\pm$ 3,1
<b>ASMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	6,4 $\pm$ 0,7 <sup>a</sup>	5,6 $\pm$ 0,7 <sup>a</sup>	6,2 $\pm$ 0,7

*Dati espressi come media $\pm$ deviazione standard*

*a=p<0,001 fra i due gruppi*

*FFM: massa magra alipidica; FFMI: indice di FFM; FM: massa lipidica; SM: massa muscolare scheletrica; SMI: indice di SM.*

TABELLA 11. Test di efficienza fisica, per genere, nei 115 pazienti che hanno preso parte allo studio 2.

	Pazienti uomini (n. 86)	Pazienti donne (n. 29)	Totale (n. 115)
<b>HGS (kg)</b>	27,7 ±7,4 <sup>c</sup>	18,2 ±5,9 <sup>c</sup>	25,3 ±8,2
<b>MIP(mmH<sub>2</sub>O)</b>	54,6 ±21,0 <sup>a</sup>	44,1 ±16,8 <sup>a</sup>	52,1 ±20,5
<b>MEP(mmH<sub>2</sub>O)</b>	81,4 ±25,3 <sup>b</sup>	64,1 ±18,7 <sup>b</sup>	77,3 ±24,9
<b>GAIT SPEED (m/s)</b>	0,88 ±0,23	0,79 ±0,20	0,86 ±0,26
<b>CHAIR-5R (s)</b>	17,0 ±7,3	19,1 ±9,3	17,6 ±7,9
<b>CHAIR-30S(n)</b>	9,5 ±3,2	8,7 ±2,6	9,2 ±3,1
<b>TIMED UP AND GO(s)</b>	11,1 ±3,6	11,8 ±3,9	11,3 ±3,7
<b>SPPB (punti)</b>	8,3 ±2,5	8,1 ±2,3	8,3 ±2,4

*Abbreviazioni: HGS:Handgrip Strength; MIP:Massima Pressione Inspiratoria; MEP: Massima Pressione Espiratoria; GAIT SPEED: velocità del cammino dei 4 metri; CHAIR 30S num ripetizioni in 30s; CHAIR 5R sec per effettuare 5 rip; TUG:Timed-up and go; SPPB:short physical performance battery.*

*Dati espressi come media±deviazione standard  
a =p<0,05; b=p<0,01; c=p<0,001 fra generi*

TABELLA 12. Correlazioni parziali (dopo aggiustamento per genere) delle variabili EF con le principali variabili antropometriche e di composizione corporea nei 115 pazienti che hanno preso parte allo studio 2.

		VEMS	VEMS %pred	VEMS/ FVC	FVC	CI
HGS	r	0,154	-0,021	-0,076	0,216	0,299
	p	0,103	0,824	0,419	0,021	0,001
MIP	r	0,474	0,359	0,209	0,481	0,560
	p	0,001	0,001	0,029	0,001	0,001
MEP	r	0,264	0,197	0,072	0,301	0,316
	p	0,006	0,040	0,455	0,001	0,001
GAIT SPEED	r	0,194	0,095	0,022	0,219	0,357
	p	0,043	0,325	0,818	0,022	0,001
CHAIR-5R	r	-0,034	-0,056	0,129	-0,112	-0,178
	p	0,737	0,575	0,198	0,264	0,075
CHAIR- 30R	r	0,178	0,200	-0,036	0,246	0,251
	p	0,075	0,045	0,721	0,013	0,011
TUG	r	-0,074	-0,021	0,141	-0,173	-0,226
	p	0,455	0,836	0,153	0,080	0,021
SPPB	r	0,075	0,032	-0,074	0,134	0,277
	p	0,431	0,732	0,434	0,156	0,003

*Abbreviazioni: HGS: Handgrip Strength; MIP: Massima Pressione Inspiratoria; MEP: Massima Pressione Espiratoria; GAIT SPEED: velocità del cammino dei 4 metri; CHAIR 30S num ripetizioni in 30s; CHAIR 5R sec per effettuare 5 rip; TUG: Timed-up and go; SPPB: short physical performance battery.*

TABELLA 13. Correlazioni parziali (dopo aggiustamento per genere) tra I TEST EF e principali variabili antropometriche e alla composizione corporea nei 115 pazienti che hanno preso parte allo studio 2.

		ETÀ	STATURA	PESO	IMC	FFM	FFMI	FM	SM	SMI
HGS	r	-0,363	0,410	0,234	0,104	0,322	0,045	0,152	0,348	0,111
	P	0,001	0,001	0,012	0,273	0,001	0,636	0,105	0,001	0,241
MIP	r	-0,265	0,226	0,286	0,171	0,337	0,238	0,232	0,379	0,273
	P	0,005	0,018	0,003	0,076	0,001	0,013	0,015	0,001	0,004
MEP	r	-0,124	0,168	0,232	0,166	0,269	0,197	0,192	0,289	0,207
	P	0,201	0,081	0,015	0,084	0,005	0,040	0,046	0,002	0,030
GAIT SPEED	r	-0,077	0,198	0,017	-0,054	0,111	-0,019	-0,154	0,185	0,081
	P	0,426	0,038	0,862	0,576	0,224	0,840	0,578	0,053	0,399
CHAIR-5R	r	0,040	0,049	-0,030	-0,082	-0,025	-0,093	-0,025	-0,050	-0,104
	P	0,692	0,623	0,766	0,414	0,801	0,354	0,804	0,622	0,300
CHAIR-30S	r	0,003	-0,057	-0,049	0,015	0,001	0,060	-0,083	0,086	0,149
	P	0,973	0,570	0,626	0,879	0,999	0,551	0,409	0,395	0,137
TUG	r	0,202	-0,087	-0,051	0,094	-0,013	0,063	0,088	-0,093	-0,058
	P	0,039	0,382	0,610	0,345	0,899	0,524	0,374	0,349	0,557
SPPB	r	-0,142	0,070	0,033	-0,005	0,088	0,070	-0,008	0,164	0,159
	P	0,131	0,459	0,724	0,962	0,352	0,450	0,935	0,081	0,091

Abbreviazioni: HGS: Handgrip Strength; MIP: Massima Pressione Inspiratoria; MEP: Massima Pressione Espiratoria; GAIT SPEED : velocità del cammino dei 4 metri; CHAIR 30S num ripetizioni in 30s; CHAIR 5R sec per effettuare 5 rip; TUG:Timed-up and go; SPPB:short physical performance battery.

TABELLA 14: Tabella riassuntiva degli articoli in cui viene rilevato il BMI(dati rilevati al momento della diagnosi)

	Anno	Paese	Tipo studio	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Categorie BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Farmaci
<b>Alakhras</b>	2007	USA	Cross-sectional	28,2±3,0	<25 (23%) 25-30 (43%) >30 (34%)	-
<b>Mura</b>	2011	Italia	Diagnosi*	28,0±4,0	-	-
<b>Bahmer</b>	2017	Germania	Cross-sectional	28,2±4,0	-	-
<b>Nolan</b>	2017	UK	Cross-sectional	27,1±5,8	-	-
<b>Guler</b>	2019	Canada	Cross-sectional	28,0±4,0	-	-
<b>Jouneau</b>	2019	Francia	Cross-sectional	26,3±3,3	<21 (3,7%)	Prfenidone e Nintedanib
<b>Jouneau</b>	2019	Francia	Cross-sectional	27,5±4,0	-	Pirfenidone
<b>Nolan</b>	2019	UK	Cross-sectional	27,8±4,7	-	-
<b>Sheth.</b>	2019	USA	Cross-sectional	30,2±4,4	-	Prfenidone e Nintedanib
<b>Kim</b>	2012	C.del Sud	Diagnosi*	22,7±2,9	-	-
<b>Song</b>	2012	Giappone	Cross-sectional	24,4± 3,3	-	-
<b>Hanada</b>	2016	Giappone	Cross-sectional	21,7±3,7	-	C.steroidi
<b>Kishiba</b>	2017	Giappone	Cross-sectional	24,3±0,6	-	-
<b>Morino</b>	2017	Giappone	Cross-sectional	23,9±3,0	-	Pirfenidone C.steroidi
<b>Nishiyama</b>	2017	Giappone	Cross-sectional	22,8±2,9	-	-
<b>Nikatsuka</b>	2019	Giappone	Cross-sectional	23,8±2,6	-	-
<b>Ikeda</b>	2019	Giappone	Cross-sec	21,0±2,0	-	-

TABELLA 15. Caratteristiche antropometriche e variabili respiratorie, per genere, in 87 pazienti IPF che hanno preso parte allo studio 3.

	Pazienti uomini (n. 60)	Pazienti donne (n. 27)	Totale (n. 87)
<b>Età (anni)</b>	69,7±8,5	69,1±6,0	69,5±7,7
<b>Statura (cm)</b>	166,5±7,0 <sup>a</sup>	151,9±7,6 <sup>a</sup>	162,0±9,8
<b>Peso (kg)</b>	76,9±13,3 <sup>a</sup>	66,4±12,8 <sup>a</sup>	73,6±14,0
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,7±4,5	28,7±5,3	28,70±4,8
<b>HGS (kg)</b>	32,6±8,6 <sup>a</sup>	18,4±4,7 <sup>a</sup>	28,2±10,0
<b>FFM (kg)</b>	57,8±7,4 <sup>a</sup>	41,8±4,9 <sup>a</sup>	52,8±10,4
<b>FFMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	20,9±2,4 <sup>a</sup>	18,1±1,7 <sup>a</sup>	20,0±2,5
<b>FM (kg)</b>	19,1±6,8 <sup>a</sup>	24,6±9,0 <sup>a</sup>	20,9±7,9
<b>SM (kg)</b>	28,1±3,3 <sup>a</sup>	16,9±2,5 <sup>a</sup>	24,6±6,0
<b>SMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	10,2±1,2 <sup>a</sup>	7,3±0,9 <sup>a</sup>	9,2±1,7
<b>ASM (kg)</b>	21,2±2,9 <sup>a</sup>	14,8±2,3 <sup>a</sup>	19,2±4,0
<b>ASMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	7,6±0,9 <sup>a</sup>	6,3±0,9 <sup>a</sup>	7,2±1,1

*dati presentati come media ± deviazione standard.*

*BMI: Indice di massa corporea; HGS-D: Handgrip strenght emilato dominante; HGS-ND: Handgrip strenght emilato non dominante; FFM: massa magra alipidica; FFMI: indice di FFM; FM: massa lipidica; SM: massa muscolare ; SMI: indice di SM; ASM= massa muscolare appendicolare; ASMI: indice di ASM ;NS: non significativo.*

TABELLA 16. Caratteristiche antropometriche e variabili respiratorie, per genere, in 87 pazienti IPF che hanno preso parte allo studio 3.

	Pazienti uomini (n. 60)	Pazienti donne (n. 27)	Totale (n. 87)
<b>MIP (mmH<sub>2</sub>O)</b>	70,2±24,5 <sup>a</sup>	39,9±24,7 <sup>a</sup>	60,8±28,1
<b>MEP (mmH<sub>2</sub>O)</b>	93,3±26,2 <sup>a</sup>	58,8±23,6 <sup>a</sup>	82,6±29,9
<b>VEMS/CVF</b>	94,7±14,1	96,6±14,4 <sup>a</sup>	95,3±14,1 <sup>a</sup>
<b>CVF (%predetto)</b>	75,3±19,8 <sup>a</sup>	79,5±27,8 <sup>a</sup>	76,5±22,4,
<b>CPT (% predetto)</b>	63,4±15,4	54,9±22,1	60,8±18,1
<b>DL<sub>co</sub> (% predetto)</b>	52,6±17,9	47,3±22,3	50,9±19,5

*Dati espressi come media±deviazione standard; a =p<0,001 fra generi*

*Abbreviazioni: MIP: Massima Pressione Inspiratoria; MEP: Massima Pressione Espiratoria; VEMS: Volume Espiratorio Massimo in un Secondo; CVF: Capacità Vitale Forzata; CPT: Capacità Polmonare Totale; DLCO: capacità di diffusione del polmone per monossido di carbonio.*

TABELLA 17. Test d'efficienza fisica negli 87 pazienti con IPF che hanno preso parte allo studio 3.

	Maschi (n. 60)	Femmine (n. 27)	Totale (n. 87)
<b>HGS (kg)</b>	32,6±8,6 <sup>b</sup>	18,4±4,7 <sup>b</sup>	28,2±10,0
<b>GAIT SPEED (m/s)</b>	0,83±0,16 <sup>a</sup>	0,76±0,12 <sup>a</sup>	0,81±0,14
<b>CHAIR-5R (s)</b>	15,8±4,0 <sup>a</sup>	17,6±3,4 <sup>a</sup>	16,3±3,9
<b>CHAIR-30S (n)</b>	10,4±2,9	9,0±1,8	9,9±2,7
<b>TUG (s)</b>	9,7±1,8 <sup>b</sup>	11,7±3,1 <sup>b</sup>	10,3±2,4
<b>6MWD (m)</b>	410±179 <sup>a</sup>	304±164 <sup>a</sup>	379±180

*Dati espressi come media±deviazione standard. GAIT SPEED: velocità del cammino dei 4 metri; CHAIR 30S num ripetizioni in 30s; CHAIR 5R sec per effettuare 5 rip; TUG: Timed-up and go; SPPB: short physical performance battery; 6MWD Six-Minute Walking Distance*  
*a =p<0,05 b=p<0,001 fra i due gruppi contrassegnati dalla stessa lettera.*

TABELLA 18. Correlazioni parziali (dopo aggiustamento per genere) fra test di efficienza e variabili antropometriche in 87 pazienti con IPF (Studio 3).

		ETÀ	STATURA	PESO	BMI	FFM	FFMI	FM	SM	SMI	ASM	ASMI
<b>HGS (kg)</b>	r	-0,579	0,360	0,441	0,260	0,488	0,206	0,378	0,503	0,229	0,522	0,295
	p	0,001	0,001	0,001	0,017	0,001	0,060	0,001	0,036	0,001	0,001	0,007
<b>MIP</b>	r	-0,115	0,031	0,172	0,159	0,164	0,137	0,163	0,141	0,102	0,193	0,177
	p	0,309	0,785	0,126	0,156	0,144	0,221	0,145	0,208	0,363	0,084	0,114
<b>MEP</b>	r	-0,230	0,027	-0,064	-0,021	0,112	0,053	0,028	0,187	0,137	0,153	0,109
	p	0,040	0,809	0,571	0,853	0,318	0,635	0,804	0,095	0,224	0,173	0,335
<b>GAIT SPEED</b>	r	-0,184	0,197	0,173	-0,088	0,211	0,068	0,135	0,210	0,076	0,237	0,137
	p	0,106	0,082	0,128	0,440	0,062	0,550	0,237	0,063	0,503	0,036	0,249
<b>CHAIR-5R</b>	r	0,086	-0,075	-0,045	0,002	-0,055	0,015	-0,035	-0,040	0,019	-0,081	-0,031
	p	0,462	0,519	0,701	0,989	0,640	0,900	0,761	0,731	0,874	0,488	0,788
<b>CHAIR-30S</b>	r	-0,046	-0,008	0,012	0,000	-0,001	-0,10	0,021	-0,020	-0,028	0,022	0,017
	p	0,695	0,944	0,920	1,000	0,995	0,934	0,855	0,862	0,811	0,848	0,887
<b>TUG (s)</b>	r	0,311	-0,361	-0,060	0,147	-0,116	0,206	-0,021	-0,071	0,185	-0,113	0,130
	p	0,007	0,002	0,612	0,210	0,325	0,079	0,858	0,546	0,115	0,337	0,269
<b>6MWD (m)</b>	r	0,324	-0,104	-0,053	0,043	0,141	0,127	0,003	0,278	0,255	0,226	0,227
	p	0,008	0,406	0,670	0,731	0,257	0,311	0,979	0,024	0,039	0,069	0,066
<b>SPPB</b>	r	-0,231	0,197	0,248	0,178	0,233	0,115	0,242	0,170	0,056	0,235	0,148
	p	0,041	0,082	0,028	0,117	0,039	0,311	0,032	0,135	0,626	0,037	0,193

Abbreviazioni: HGS: Handgrip Strength; GAIT SPEED : velocità del cammino dei 4 metri; CHAIR 30S num ripetizioni in 30s; CHAIR 5R sec per effettuare 5 rip; TUG: Timed-up and go; SPPB: short physical performance battery; 6MWD Six-Minute Walking Distance.

TABELLA 19. Correlazioni parziali (dopo aggiustamento per genere) fra test d'efficienza fisica e parametri respiratori e clinici in 87 pazienti con IPF.

		CPT	CPT%	VR	VR%	VEMS	VEMS%	VEMS/CVF	CVF	CVF%	DLCO	DLCO%
HGS	r	0,326	0,206	0,063	0,192	0,211	-0,116	0,076	0,212	-0,062	0,165	0,256
	p	0,009	0,106	0,624	0,132	0,057	0,299	0,497	0,055	0,575	0,152	0,024
MIP	r	0,474	0,354	0,353	0,302	0,282	0,071	-0,027	0,274	0,126	0,161	0,150
	p	0,001	0,006	0,006	0,019	0,012	0,535	0,812	0,014	0,267	0,171	0,203
MEP	r	0,269	0,228	0,062	0,105	0,289	0,186	0,038	0,288	0,213	0,170	0,315
	p	0,037	0,080	0,637	0,423	0,010	0,101	0,742	0,009	0,058	0,149	0,006
GAIT SPEED	r	0,223	0,203	0,150	0,190	0,171	0,157	0,076	0,159	0,139	0,161	0,222
	p	0,087	0,121	0,254	0,146	0,135	0,171	0,508	0,166	0,226	0,170	0,057
CHAIR-30S	r	0,074	0,015	0,111	0,081	0,065	0,020	0,036	0,053	0,016	0,121	0,146
	p	0,581	0,909	0,405	0,545	0,579	0,863	0,757	0,651	0,894	0,312	0,220
CHAIR-5R	r	-0,234	-0,153	-0,225	-0,201	-0,252	-0,104	-0,045	-0,252	-0,126	-0,160	-0,195
	p	0,078	0,251	0,089	0,131	0,029	0,376	0,702	0,029	0,283	0,180	0,100
TUG	r	-0,124	-0,034	-0,214	-0,191	-0,337	0,015	0,016	-0,283	0,005	-0,329	-0,310
	p	0,364	0,804	0,113	0,160	0,004	0,900	0,892	0,015	0,968	0,005	0,009
SixMWD	r	0,489	0,430	0,392	0,430	0,432	0,296	-0,207	0,423	0,346	0,366	0,492
	p	0,001	0,001	0,004	0,001	0,001	0,017	0,090	0,001	0,005	0,003	0,001
SPPB	r	0,183	0,012	0,064	0,039	0,035	-0,065	0,065	0,042	-0,058	0,221	0,236
	p	0,161	0,929	0,628	0,768	0,759	0,574	0,574	0,715	0,617	0,059	0,043

Abbreviazioni: HGS: Handgrip Strength; GAIT SPEED : velocità del cammino dei 4 metri; CHAIR 30S num ripetizioni in 30s; CHAIR 5R sec per effettuare 5 rip ;TUG:Timed-up and go; SPPB:short physical performance battery.

Figura 1. Prevalenza di dinamopenia in 393 pazienti(269M-124F) secondo diversi criteri presenti in letteratura

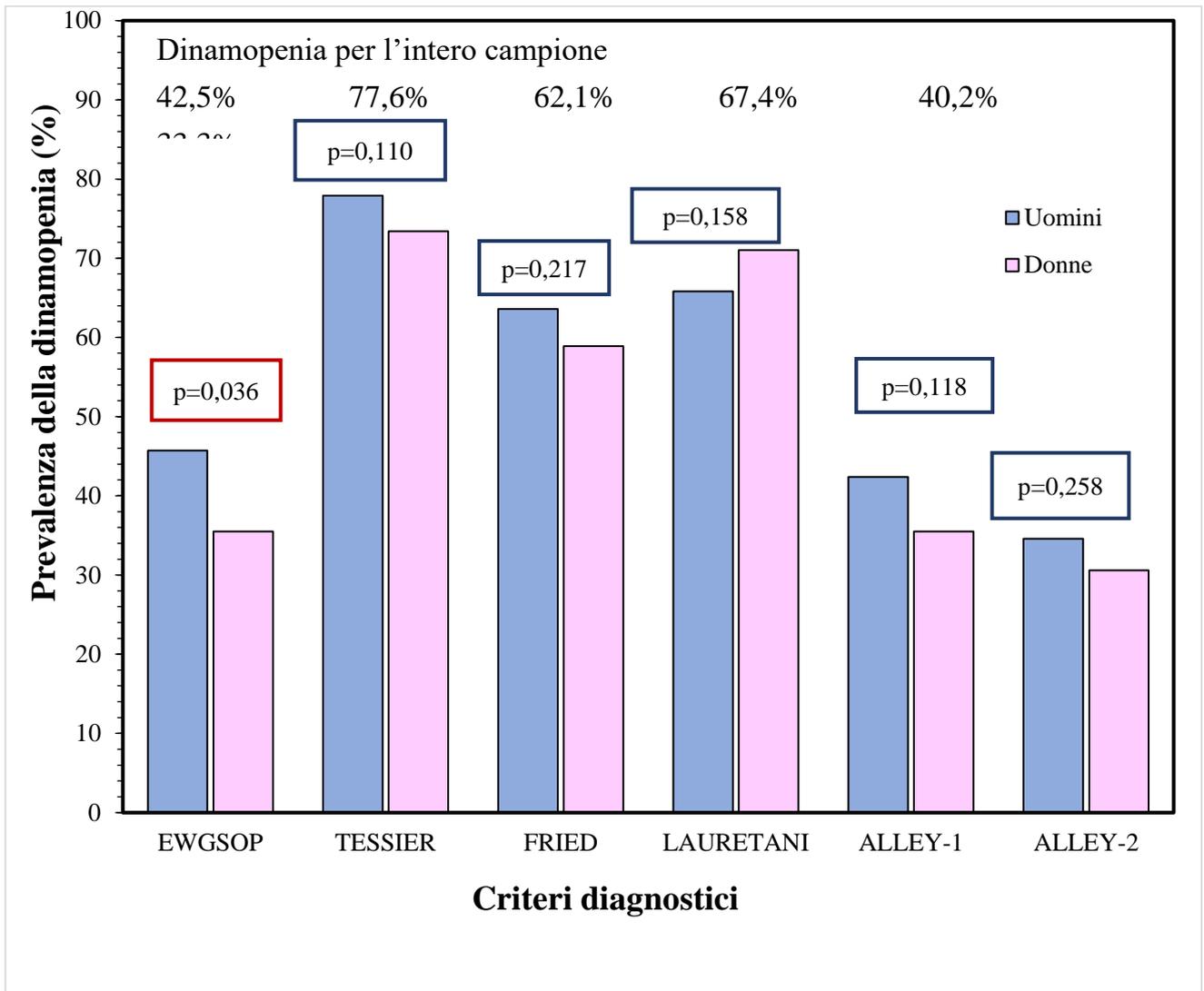


Figura 2: Prevalenza di dinamopenia in 393 (269M-124F) pazienti di età < 75 anni e ≥ 75 anni secondo diversi criteri presenti in letteratura

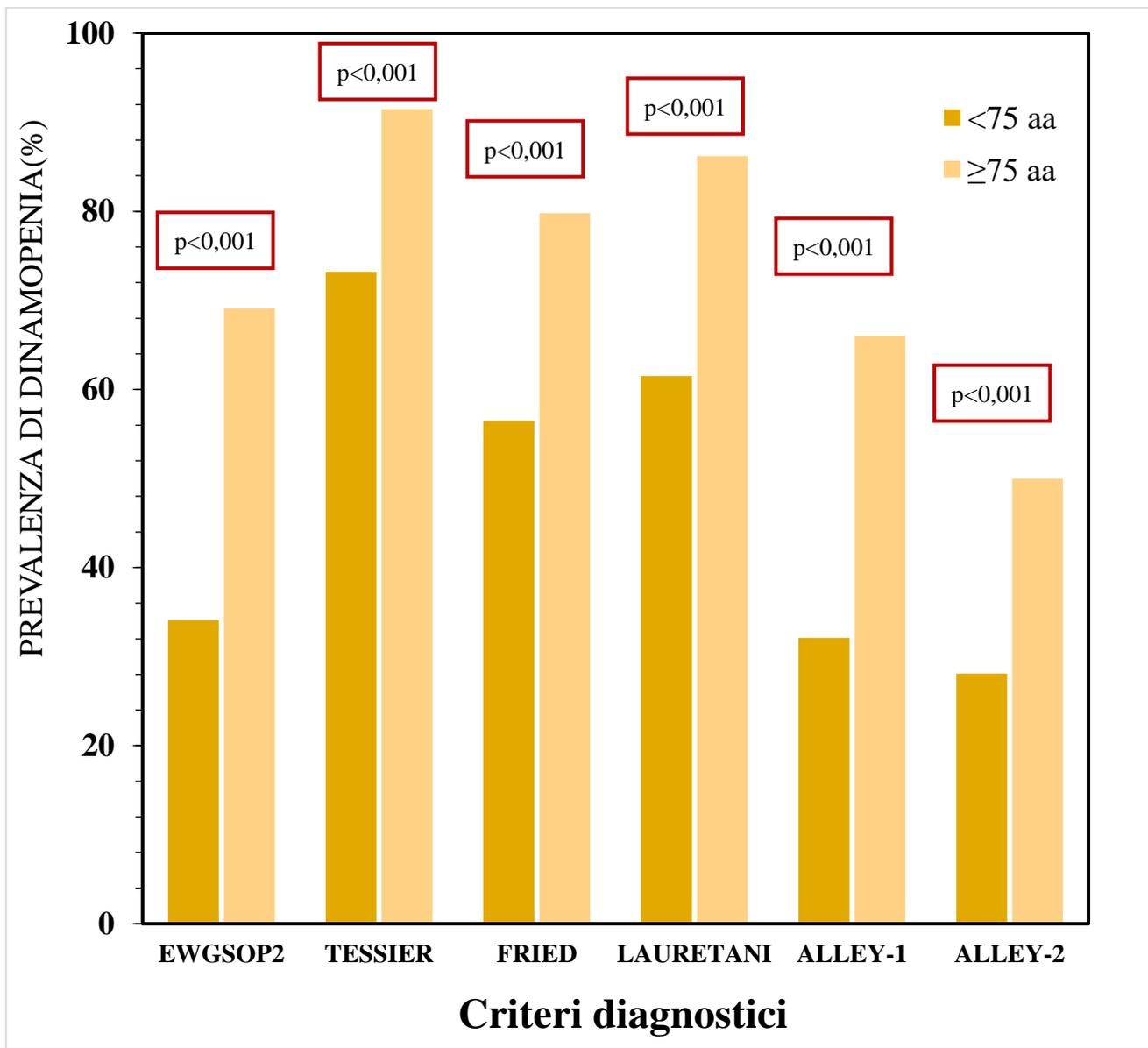


Figura 3: Prevalenza di dinamopenia in 393 (269M-124F) pazienti BPCO rispetto alla severità della malattia (stadi GOLD)

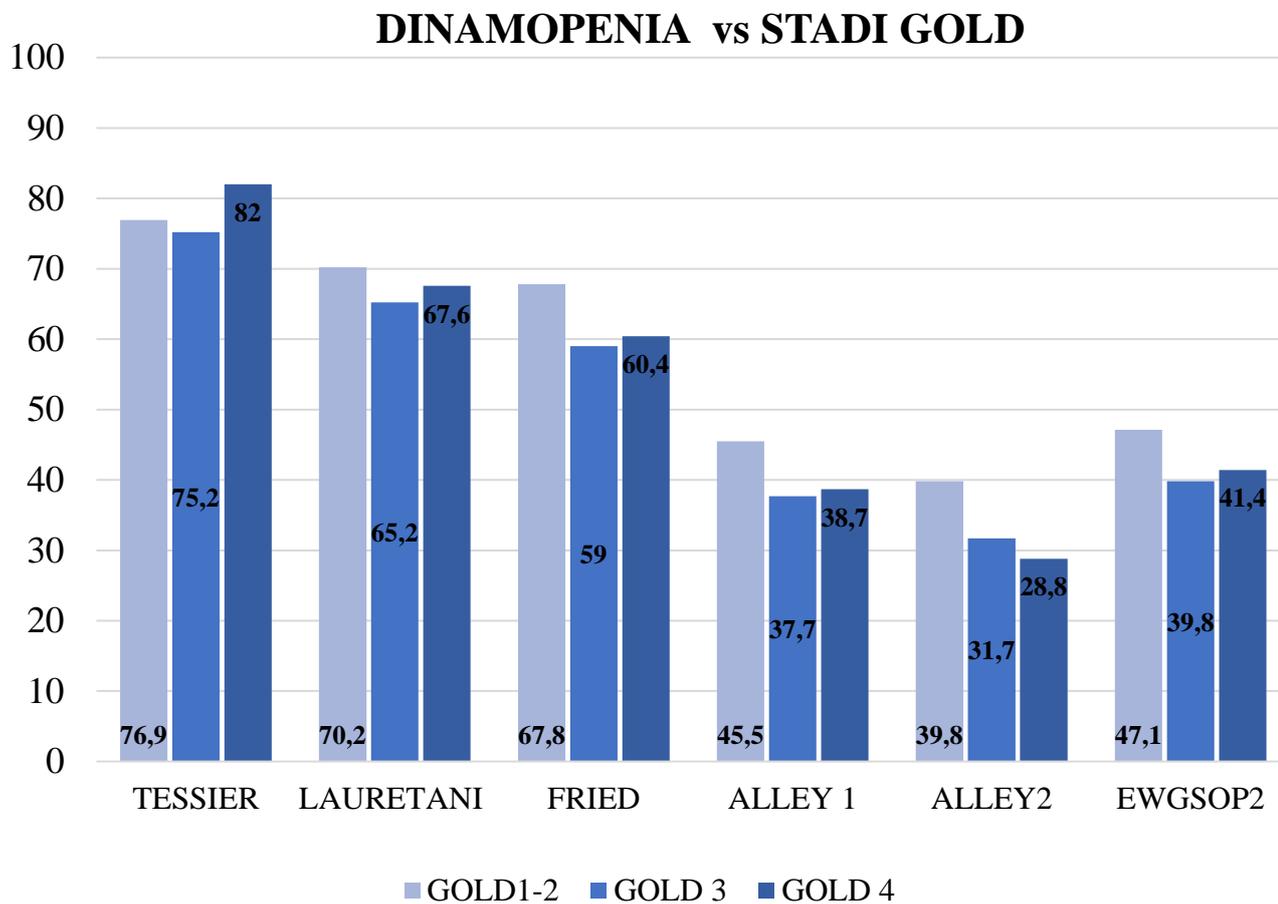


Figura 4: Prevalenza di dinamopenia in 393 (269M-124F) pazienti BPCO rispetto alla prognosi della patologia (BODE INDEX)

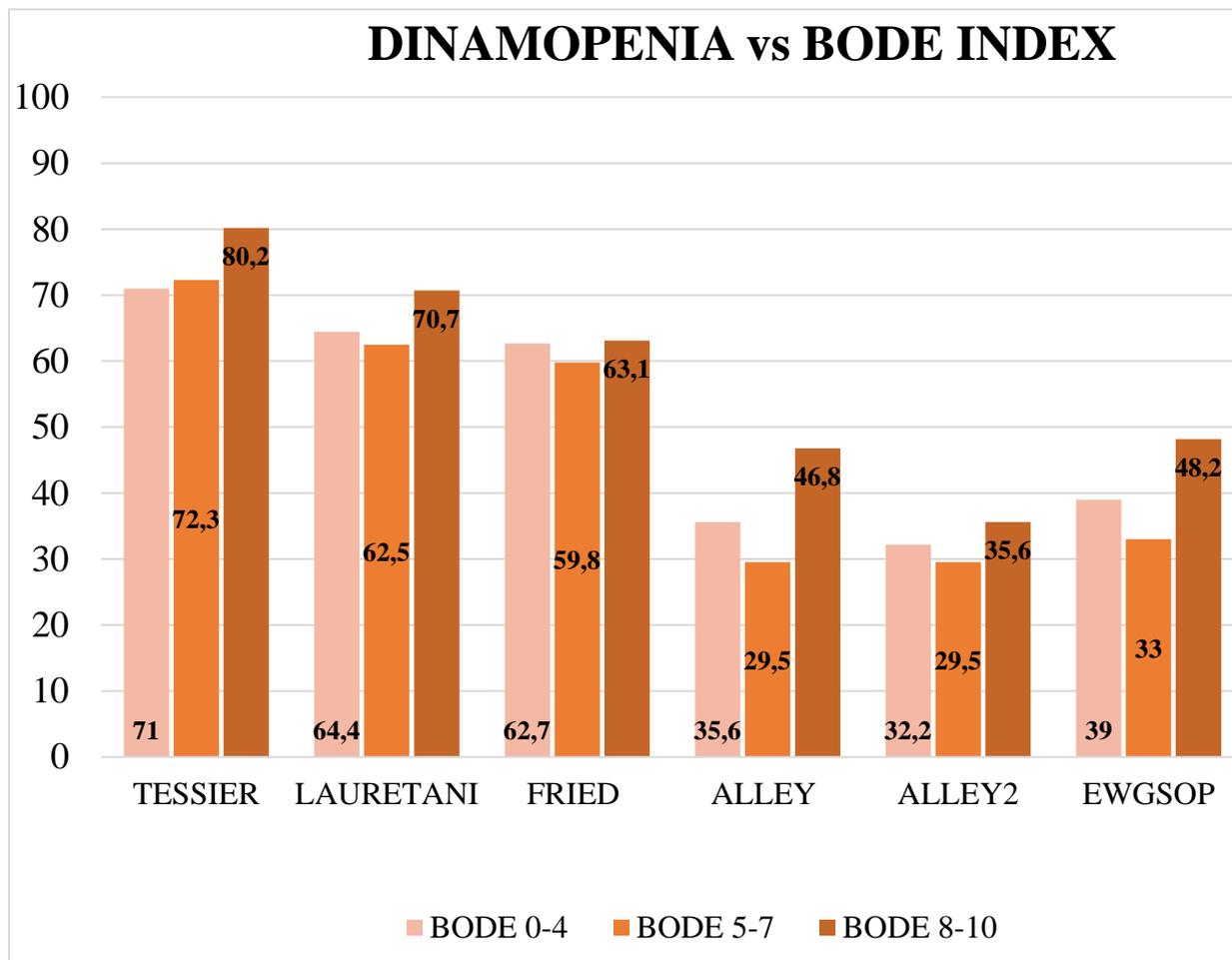
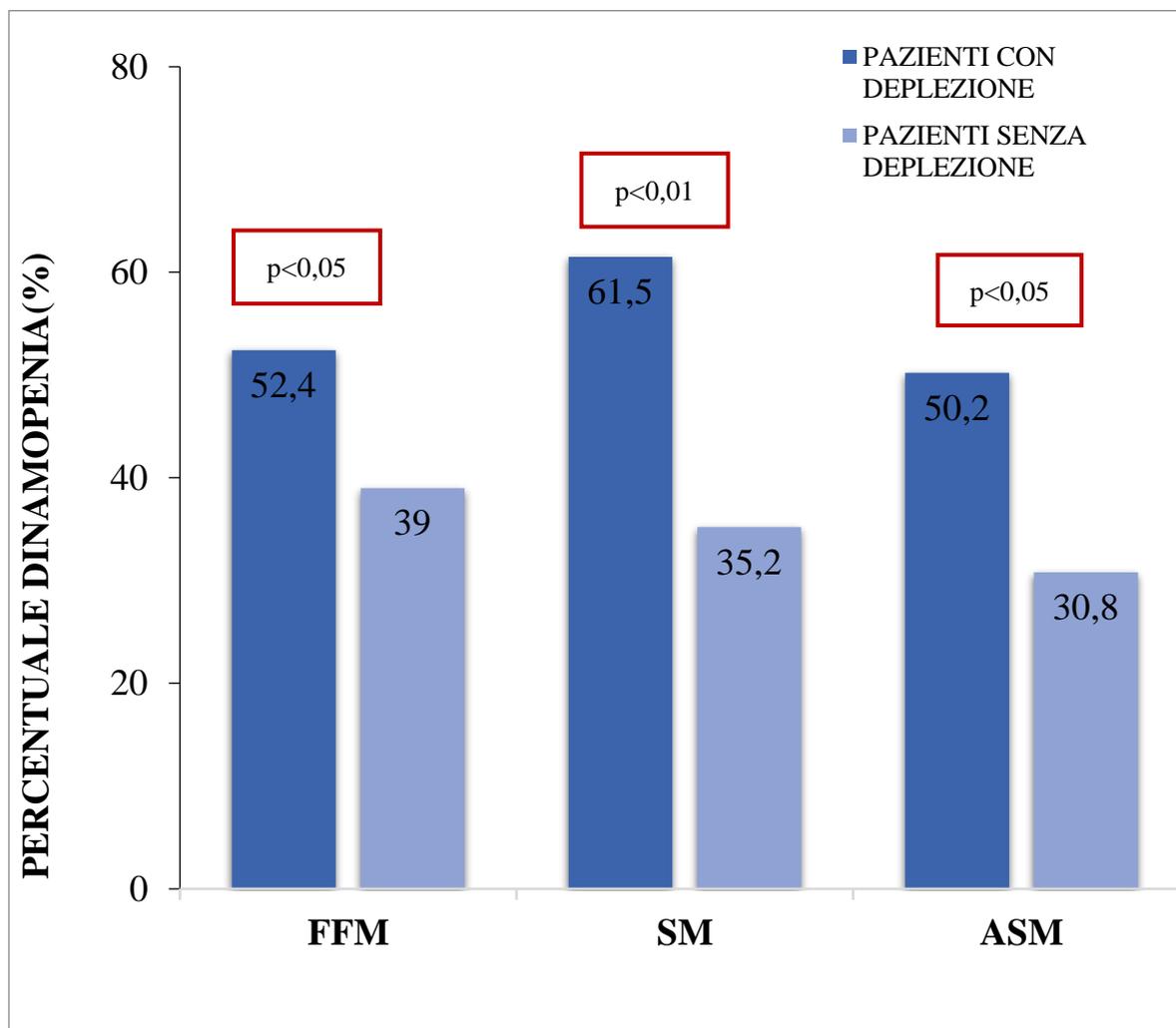
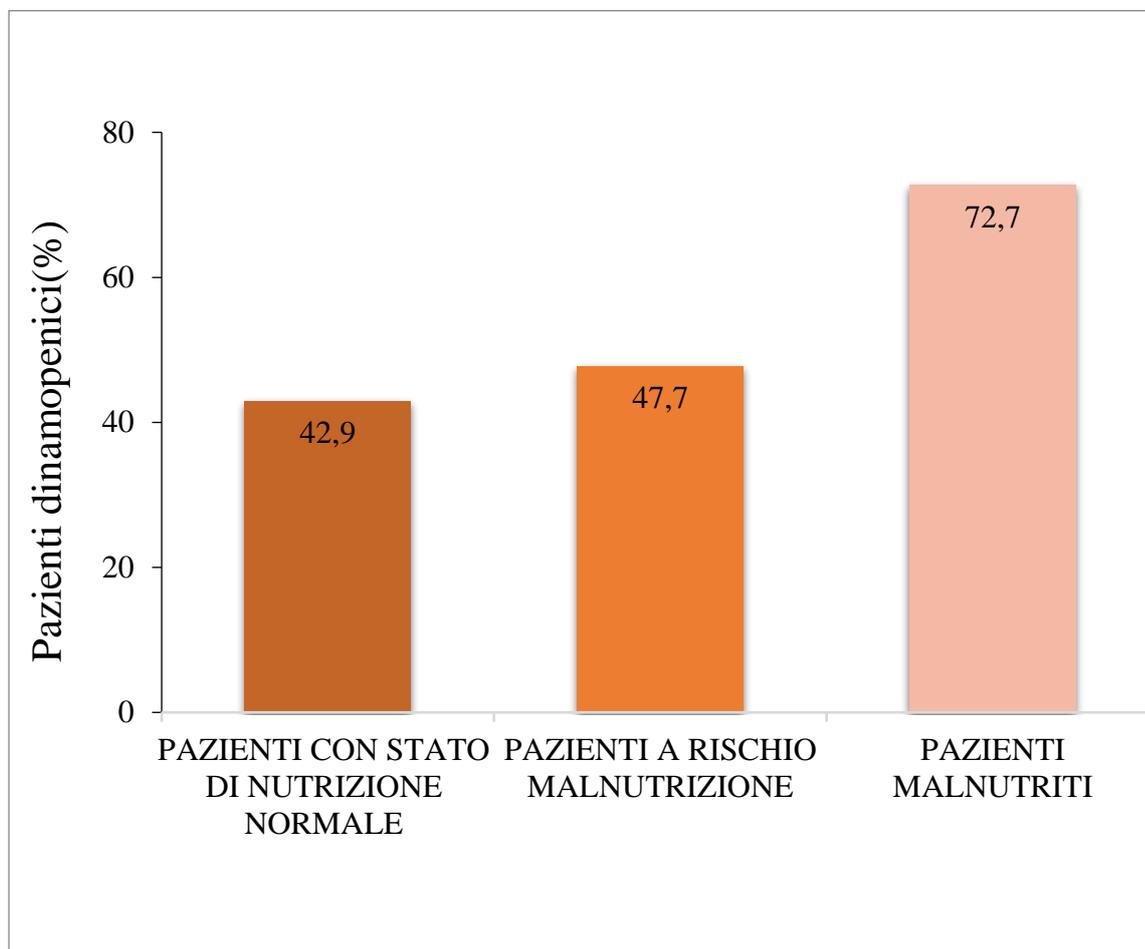


Figura 5. Dinamopenia (secondo criteri EWGSOP-2) in 393 pazienti BPCO con marcata deplezione vs pazienti senza deplezione di FFM, SM e ASMI.



*deplezione FFM=indice di massa magra alipidica <17 kg/m<sup>2</sup> se uomini e <15 kg/m<sup>2</sup> se donne deplezione SM=indice di massa magra alipidica <8,5 kg/m<sup>2</sup> se uomini e < 5,75 kg/m<sup>2</sup> se donne deplezione ASM=indice di massa magra alipidica <7 kg/m<sup>2</sup> se uomini e <6 kg/m<sup>2</sup> se donne*

Figura 6: Dinamopenia (secondo criteri EWGSOP-2) rispetto alla presenza di malnutrizione per difetto (secondo punteggio MNA) in 393 pazienti BPCO.



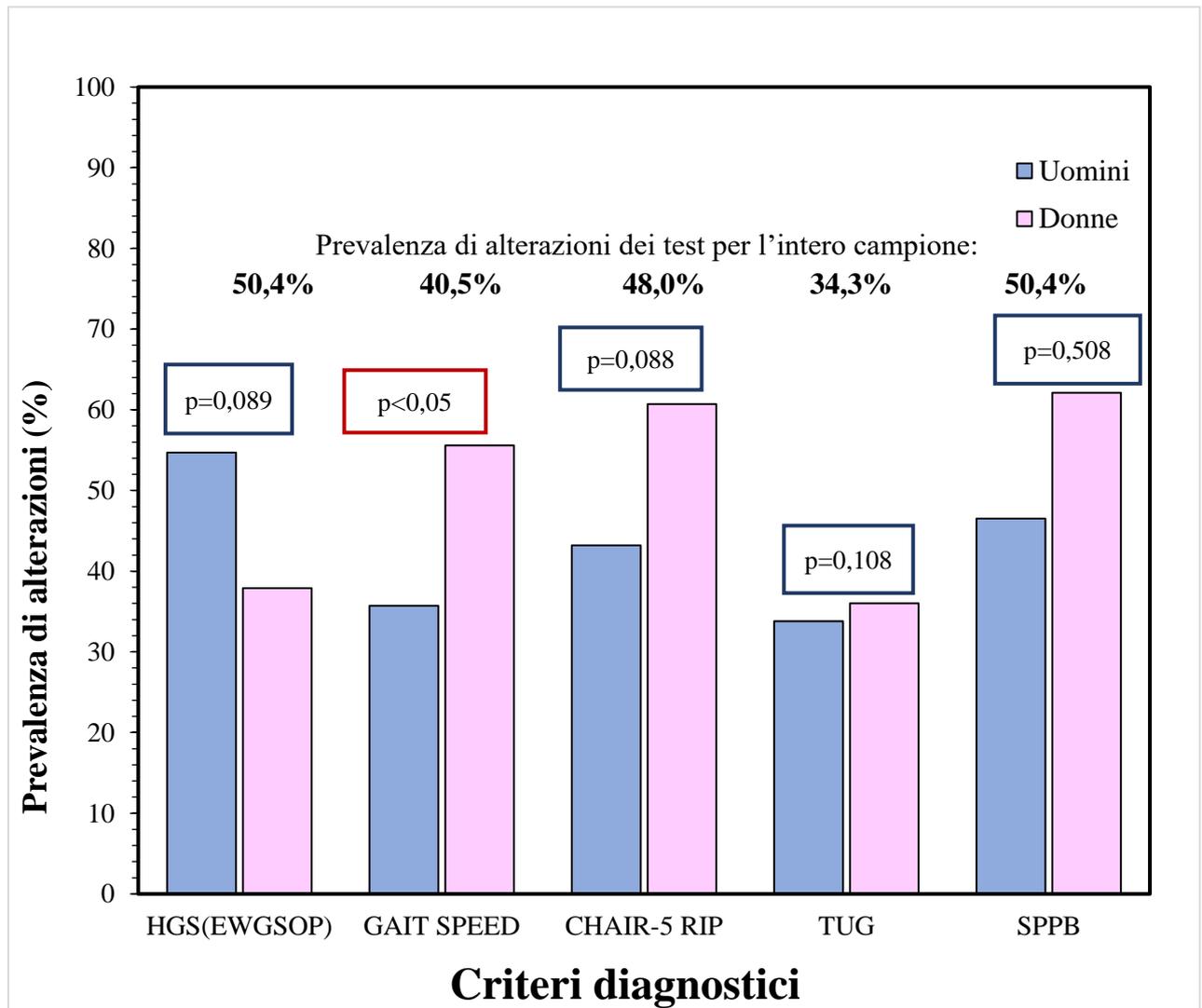
*MNA= valutazione totale Mini Nutritional Assessment*

*Se il punteggio è superiore a 23,5 il paziente risulta in uno stato nutrizionale normale;*

*Se il punteggio se è compreso tra 23,5 e 17 il paziente risulta a rischio di malnutrizione;*

*Se il punteggio è inferiore a 17 il paziente risulta malnutrito.*

FIGURA 7. Alterazioni dei test di forza e performance fisica nei 115(86M-29F) pazienti BPCO che hanno preso parte allo studio 2.



Abbreviazioni: TUG:Timed-up and go; SPPB:short physical performance battery; CHAIR 30S :num ripetizioni in 30s; CHAIR 5R :sec per effettuare 5 rip

FIGURA 8: Distribuzione dei valori del BMI nei pazienti maschi (60) con IPF che hanno preso parte allo studio 3.

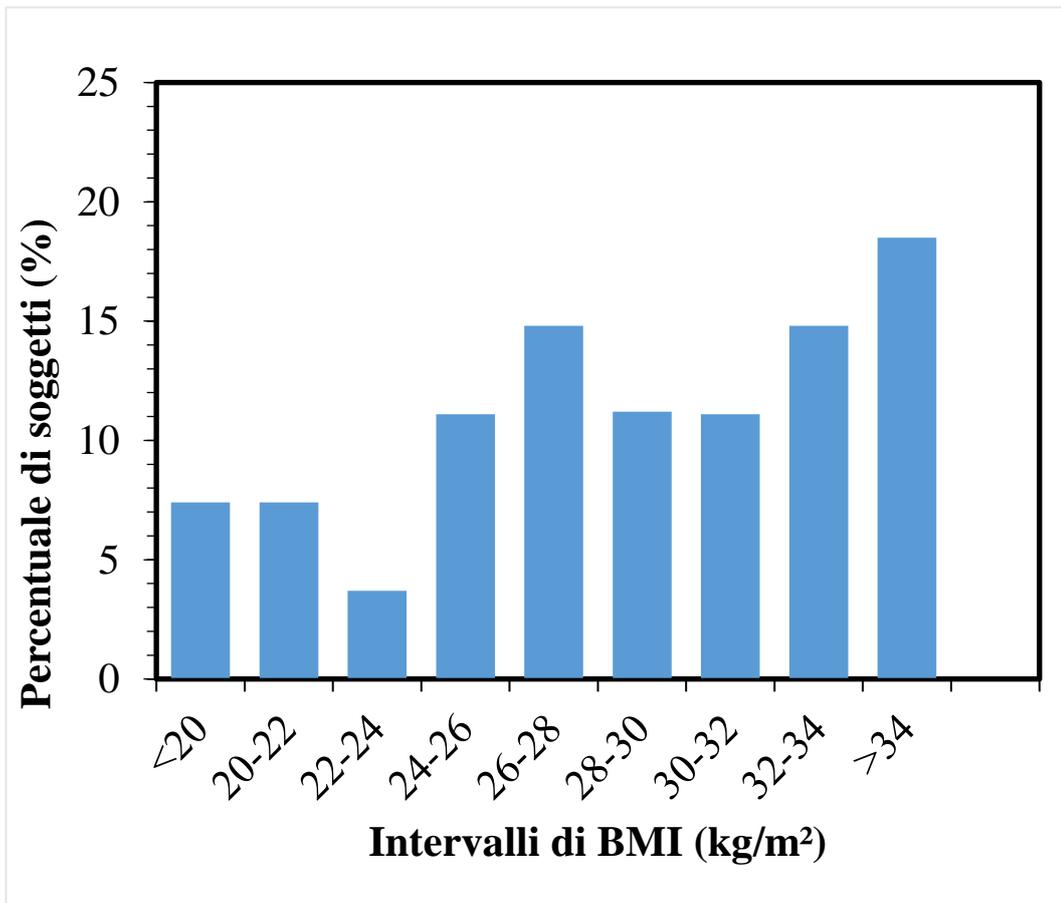


FIGURA 9: Distribuzione dei valori del BMI nei pazienti femmine (27) con IPF che hanno preso parte allo studio 3.

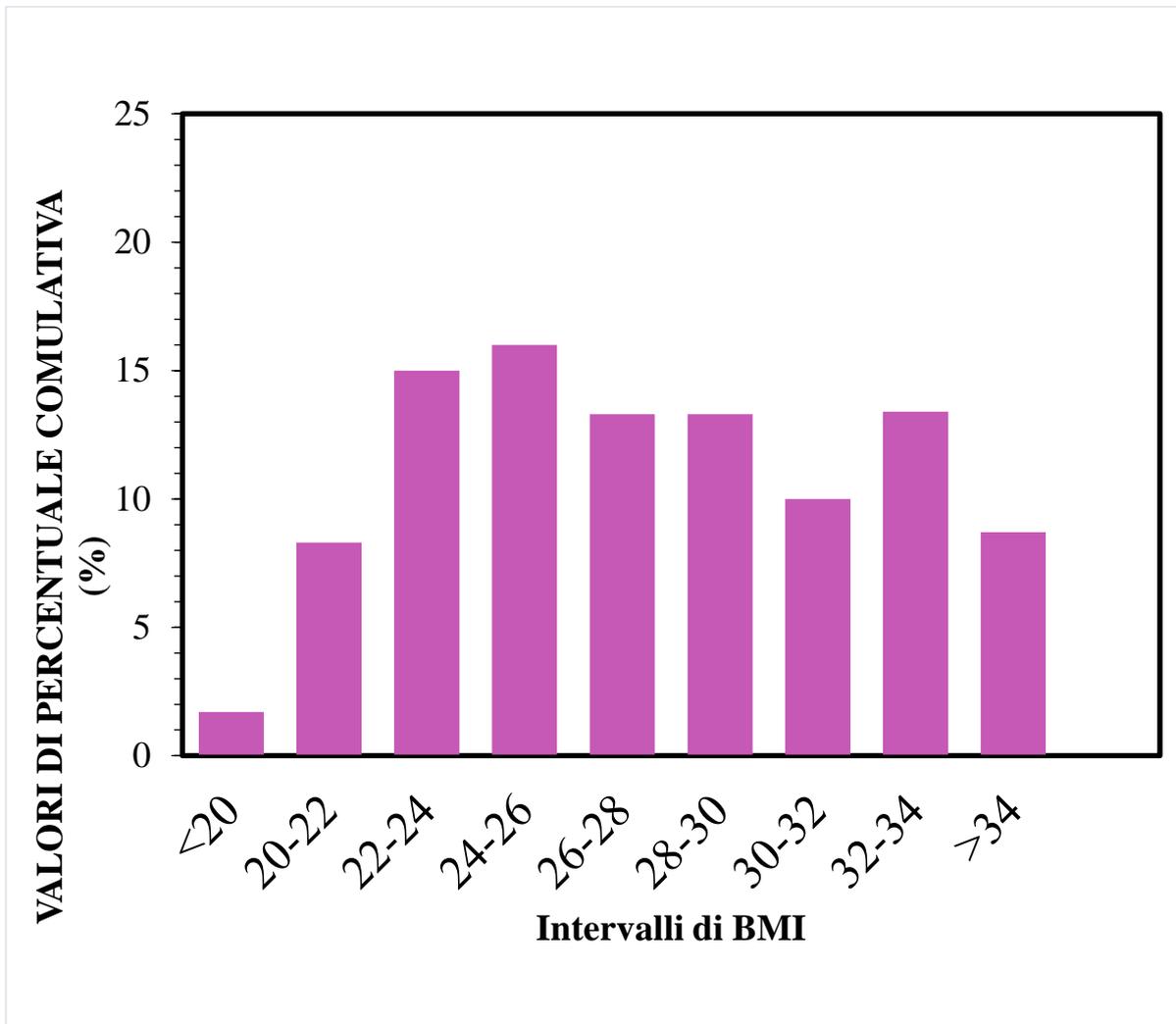
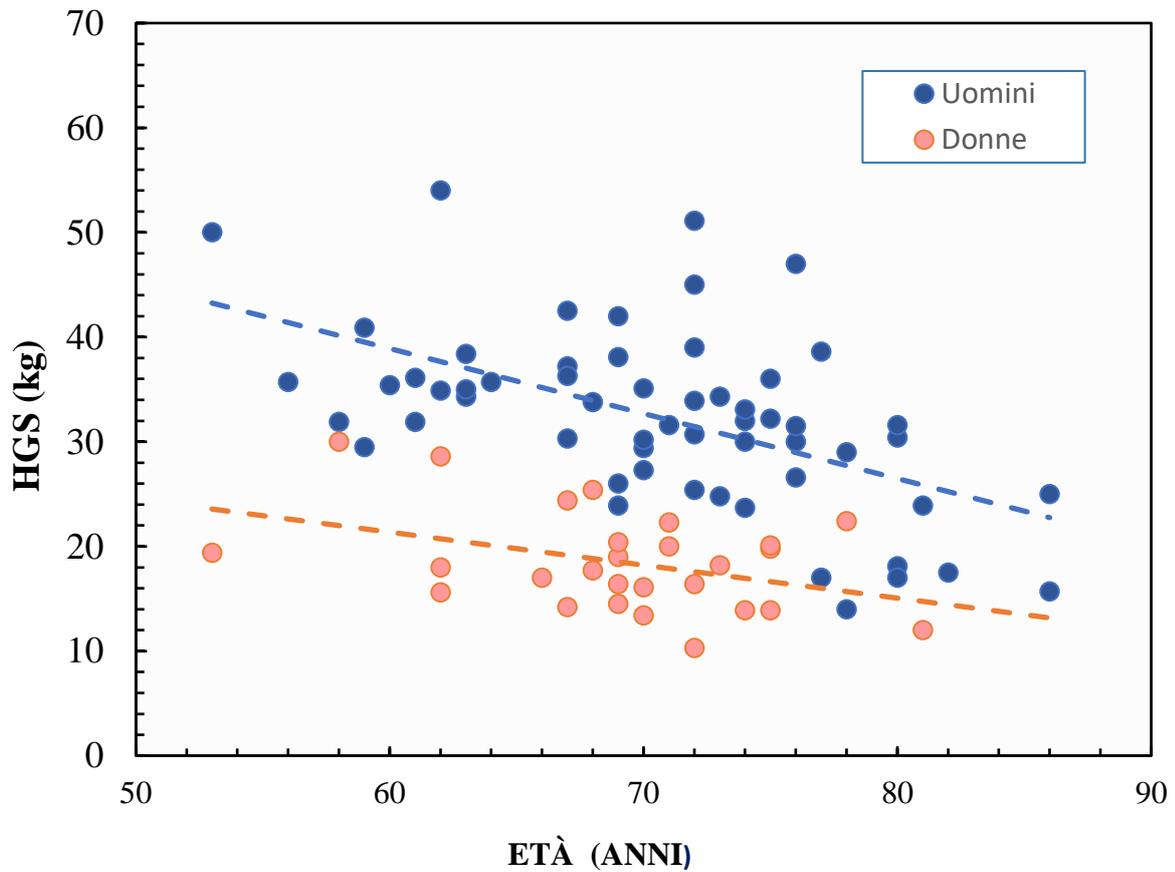


FIGURA 10: Correlazione fra HGS ed età diviso per generi in 87 pazienti IPF.



*HGS = - 0,6kg/ anno per genere maschile*

*HGS= - 0,3 kg/anno per genere femminile*

*R<sup>2</sup> UOMINI =0,298; p< 0,001*

*R<sup>2</sup> DONNE =0,157; p< 0,05*

FIGURA 11: Prevalenza di dinamopenia in 87 pazienti affetti da IPF secondo i criteri presenti in letteratura.

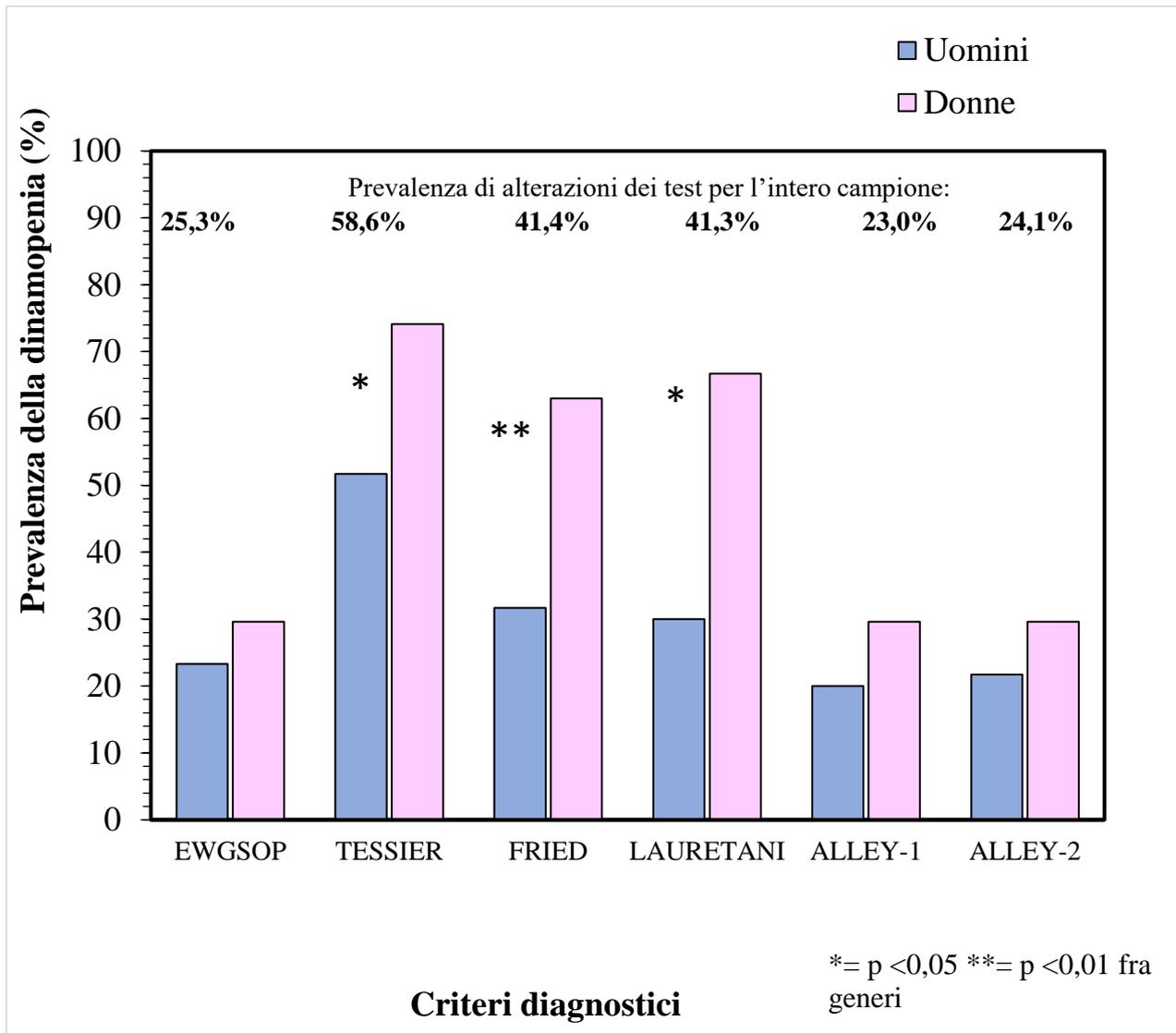
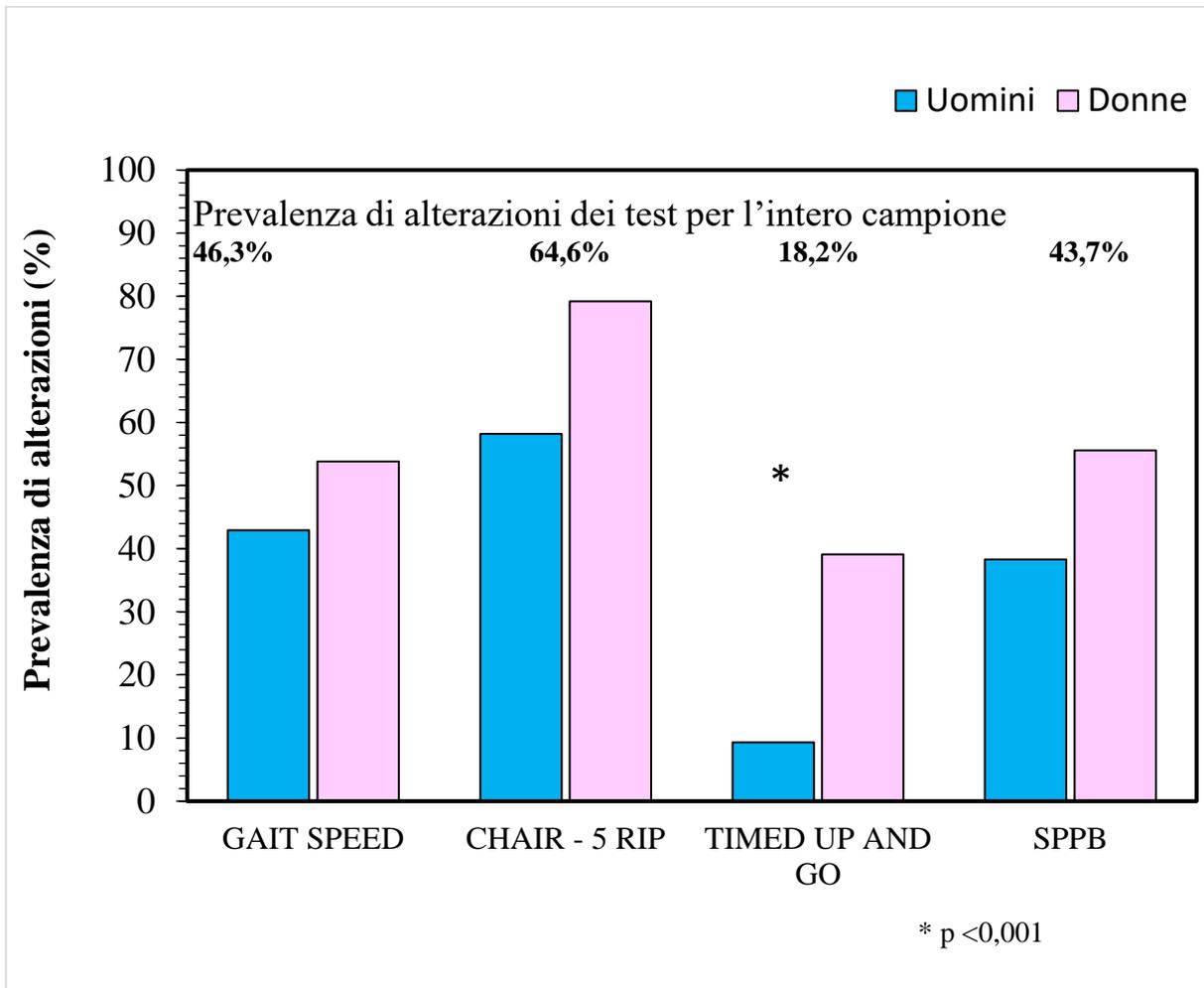
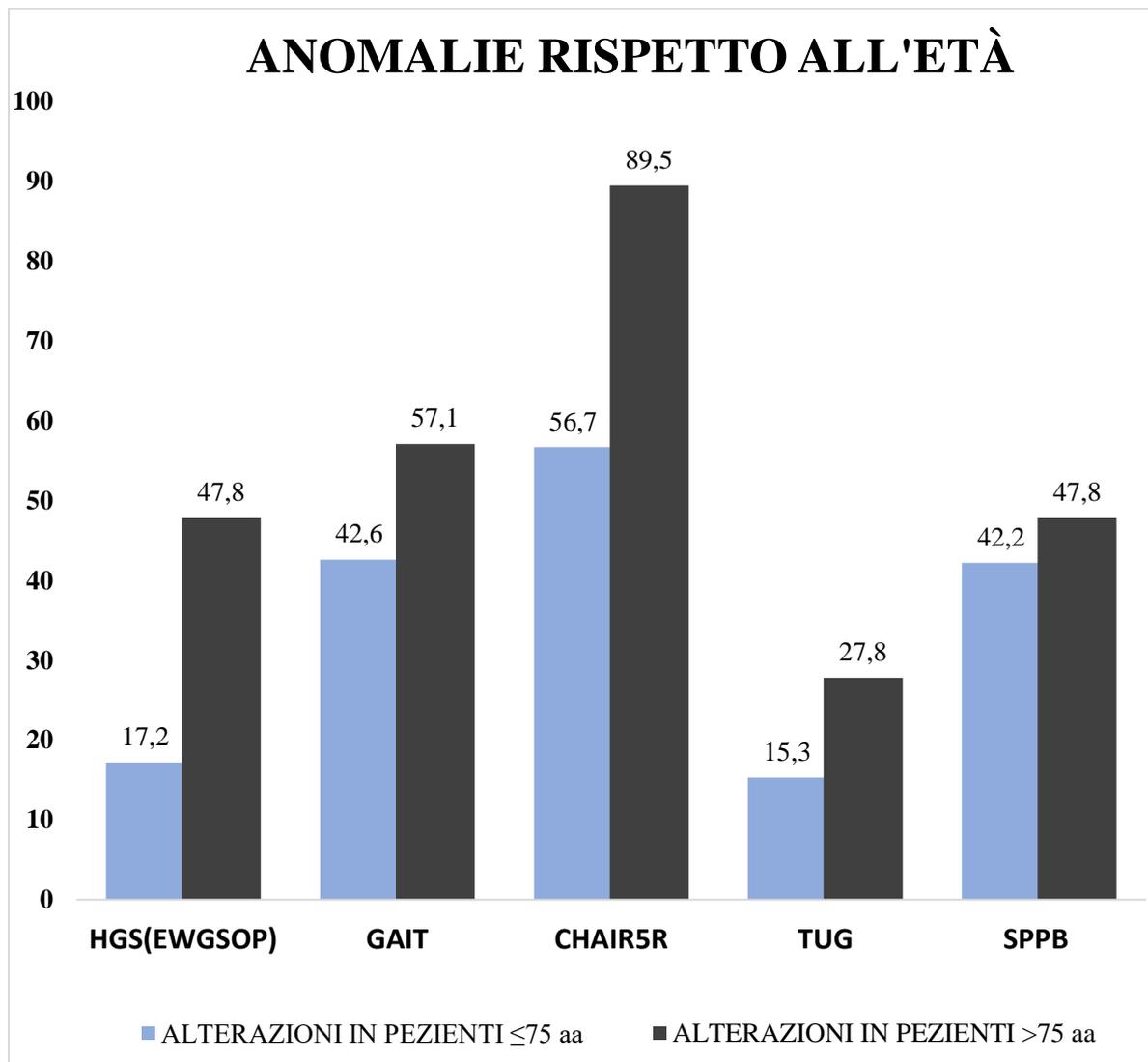


FIGURA 12: Alterazioni dei test di efficienza fisica in 87 pazienti affetti da IPF secondo i criteri proposti in letteratura.



Abbreviazioni: TUG: Timed-up and go; SPPB: short physical performance battery; CHAIR 30S :num ripetizioni in 30s; CHAIR 5R sec per effettuare 5 rip.

FIGURA 13: Anomalie dei test d' efficienza fisica in 87 pazienti con IPF in pazienti di età  $\leq 75$  anni e  $> 75$  anni.



*Abbreviazioni: HGS:Handgrip Strength; TUG:Timed-up and go; SPPB:short physical performance battery ;CHAIR 30S num ripetizioni in 30s; CHAIR 5R sec per effettuare 5 rip.*

## ALLEGATO

EWGSOP-2 (modif. da Dodds)	2019	27,0 kg	16,0 kg
TESSIER	2019	<33,1 kg	<20,4 kg
LAURETANI	EWGSOP 2010	HGS <30 kg	<20 kg
FRIED	EWGSOP 2010	BMI ≤ 24: HGS ≤ 29 kg BMI 24,1–26 e HGS ≤ 30 kg BMI 26,1–28 e HGS ≤ 30 kg BMI > 28 e HGS ≤ 32 kg	BMI ≤ 23 e HGS ≤ 17 kg BMI 23,1–26 e HGS ≤ 17,3 kg BMI 26,1–29 e HGS ≤ 18 kg BMI > 29 e HGS ≤ 21 kg
ALLEY-1	Studenski-FNIH	<26 kg	<16 kg
ALLEY-2 (alternative)	Studenski-FNIH	<1,0 (HGS /BMI)	<0,56 (HGS /BMI)

## **ABBREVIAZIONI**

**6MWD** Six-Minute Walking Distance

**6MWT** Six-Minute Walking Test

**AF** Angolo di Fase

**ALM** Appendicular Skeletal Muscle

**ALMI** Appendicular Skeletal Muscle Index

**BCM** Body Cell Mass

**BI** Bio-impedance Index

**BIA** Bioelectrical Impedance Analysis

**BMI** Body Mass Index

**BODE** BMI, airflow Obstruction, Dyspnea, Exercise capacity

**BPCO** Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva

**CFR** Capacità Funzionale Residua

**CHAIR-30S** num ripetizioni in 30s

**CHAIR-5R** sec per effettuare 5 rip

**CI** Capacità Inspiratoria

**CPT** Capacità Polmonare Totale

**CV** Capacità Vitale

**CVF** Capacità Vitale Forzata

**DL<sub>CO</sub>** capacità di diffusione del polmone per monossido di carbonio.

**EF** efficienza fisica

**EWGSOP** European Working Group on Sarcopenia in Older People

**EWGSOP-2** European Working Group on Sarcopenia in Older People-Revised

**FFM** Fat Free Mass

**FFMI** Fat Free Mass Index

**FM** Fat Mass

**FMI** Fat Mass Index

**GAIT SPEED** Gait Speed

**GOLD** Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

**HGS** Handgrip Strength

**HGS-D** Handgrip Strength dominante

**HGS-ND** Handgrip Strength dominante

**ICW** Intra-Cellular Water

**IPF** idiopathic pulmonary fibrosis

**MEP** Massima Pressione Espiratoria

**MIP** Massima Pressione Inspiratoria

**mMRC** Modified British Medical Research Council questionnaire

**SM** Skeletal mass

**SMI** Skeletal mass index

**SPPB** Short Physical Performance Battery

**TBW** Total Body Water

**TUG** Timed Up and Go

**TUG** Timed-up and go

**VC** Volume Corrente

**VEMS** Volume Espiratorio Massimo in un Secondo

**VEMS%pred** Volume Espiratorio Massimo in un Secondo % del predetto

**VR** Volume Residuo

**VRE** Volumi di Riserva Espiratoria

**VRI** Volumi di Riserva Inspiratoria

**WHO** World Health Organization

---