

Università degli Studi di Napoli “Federico II”

Scuola di Medicina e Chirurgia



**DOTTORATO DI RICERCA IN SANITÀ PUBBLICA  
E MEDICINA PREVENTIVA**

**CICLO XXXV**

**Coordinatore:**

Prof.ssa Maria Triassi

**VALUTAZIONE DEL RISCHIO NUTRIZIONALE E DELLO  
STATO DI NUTRIZIONE IN PAZIENTI CON PATOLOGIE  
POLMONARI**

**ASSESSMENT OF NUTRITIONAL RISK AND NUTRITIONAL  
STATUS IN PATIENTS WITH LUNG DISEASES**

**Candidata:**

Dott.ssa Paola Alicante

**Tutor:**

Prof. Luca Scalfi

# INDICE

<b>PREMESSA</b> .....	4
ABBREVIAZIONI .....	5
<b>INTRODUZIONE</b> .....	7
MALNUTRIZIONE E RISCHIO NUTRIZIONALE.....	7
SCREENING NUTRIZIONALE .....	8
VALUTAZIONE DELLO STATO DI NUTRIZIONE .....	11
SARCOPENIA.....	13
DINAMOPENIA.....	15
METODI UTILIZZATI NELLA VALUTAZIONE CLINICA DELLO STATO DI NUTRIZIONE ..	15
<b>BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA (BPCO)</b> .....	21
ABBREVIAZIONI .....	22
RIASSUNTO .....	24
ABSTRACT.....	26
PREMESSA .....	28
<i>DIAGNOSI E CLASSIFICAZIONE DELLA MALATTIA</i> .....	28
<i>MALNUTRIZIONE NEL PAZIENTE BPCO</i> .....	32
<i>RISCHIO NUTRIZIONALE E DIAGNOSI DI MALNUTRIZIONE NEL PAZIENTE BPCO</i> .....	33
<i>CIRCONFERENZE DEL BRACCIO (MUAC) E DEL POLPACCIO (CALF-C)</i> .....	35
OBIETTIVO DELLO STUDIO .....	38
MATERIALI E METODI .....	39
<i>INDIVIDUI</i> .....	39
<i>METODI DI VALUTAZIONE DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA</i> .....	39
<i>DIAGNOSI DI MALNUTRIZIONE E DEL RISCHIO DI MALNUTRIZIONE</i> .....	43
<i>METODI DI VALUTAZIONE DELL'EFFICIENZA FISICA</i> .....	44
<i>DIAGNOSI DI SARCOPENIA</i> .....	45
<i>DIAGNOSI DI DINAMOPENIA</i> .....	45
<i>LA MISURAZIONE DEI VOLUMI POLMONARI</i> .....	45
<i>VARIABILI BIOCHIMICHE</i> .....	46
<i>METODI DI VALUTAZIONE DELLA GRAVITÀ DELLA MALATTIA</i> .....	46
<i>ANALISI STATISTICA</i> .....	48
RISULTATI.....	49
<i>CARATTERISTICHE GENERALI</i> .....	49
<i>CIRCONFERENZE DEL BRACCIO (MUAC) E DEL POLPACCIO (CALF-C)</i> .....	51
<i>CONTROLLING NUTRITIONAL STATUS SCORE (CONUT)</i> .....	53
<i>CONUT SCORE E CIRCONFERENZE DEL BRACCIO E DEL POLPACCIO</i> .....	55
DISCUSSIONE.....	57
<i>CIRCONFERENZA DEL BRACCIO (MUAC)</i> .....	58
<i>CIRCONFERENZA DEL POLPACCIO (CALF-C)</i> .....	61
<i>CONTROLLING NUTRITIONAL STATUS SCORE (CONUT)</i> .....	63
<i>CIRCONFERENZE E RISCHIO NUTRIZIONALE</i> .....	65
CONCLUSIONI.....	67
TABELLE E FIGURE .....	68
<b>FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA (IPF)</b> .....	103
ABBREVIAZIONI .....	104
RIASSUNTO .....	106
ABSTRACT.....	107
PREMESSA .....	108
OBIETTIVO DELLO STUDIO .....	110

MATERIALI E METODI .....	111
INDIVIDUI.....	111
METODI DI VALUTAZIONE DELL'EFFICIENZA FISICA.....	111
PARAMETRI RESPIRATORI.....	112
METODI DI VALUTAZIONE DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA.....	114
DIAGNOSI DI DINAMOPENIA .....	116
METODI DI VALUTAZIONE DELLA GRAVITÀ DELLA MALATTIA.....	117
ANALISI STATISTICA.....	118
RISULTATI.....	119
DATI DEMOGRAFICI E CARATTERISTICHE CLINICHE.....	119
COMPOSIZIONE CORPOREA .....	119
FORZA DI PRESA DELLA MANO (HGS).....	120
DINAMOPENIA.....	121
DISCUSSIONE.....	122
CONCLUSIONI.....	126
TABELLE E FIGURE .....	127
<b>MALATTIA DA CORONAVIRUS-2019 IN FASE POST ACUTA (POST COVID-19).....</b>	<b>134</b>
ABBREVIAZIONI .....	135
RIASSUNTO .....	137
ABSTRACT.....	138
PREMESSA .....	139
OBIETTIVO DELLO STUDIO.....	141
MATERIALI E METODI .....	142
INDIVIDUI.....	142
METODI DI VALUTAZIONE DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA.....	142
CONUT .....	143
MNA.....	144
METODI DI VALUTAZIONE DELL'EFFICIENZA FISICA.....	145
DIAGNOSI DI DINAMOPENIA .....	145
ANALISI STATISTICA.....	145
RISULTATI.....	146
DATI DEMOGRAFICI E CARATTERISTICHE CLINICHE.....	146
RISCHIO DI MALNUTRIZIONE E MALNUTRIZIONE .....	146
VARIABILI BIA TAL QUALI.....	146
DINAMOPENIA.....	147
PAZIENTI ALLETTATI .....	147
DISCUSSIONE.....	149
CONCLUSIONI.....	152
TABELLE E FIGURE .....	153
<b>CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE.....</b>	<b>162</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>164</b>

## PREMESSA

La malnutrizione per difetto è una frequente comorbidità di molte patologie acute e croniche che riconoscono una componente nutrizionale ed è inoltre caratteristica di talune fasce della popolazione che sono specificamente a rischio (per esempio, gli anziani). Fra i pazienti più facilmente soggetti a rischio nutrizionale ci sono quelli affetti da alcune patologie polmonari. Per esempio, la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è comunemente riconosciuta come una patologia in cui sono presenti con elevata frequenza sia la malnutrizione sia la sarcopenia, come sarà ampiamente considerato. Non è oggetto della presente tesi, ma vanno ricordate anche le problematiche nutrizionali presenti nei pazienti con tumore del polmone. La presenza di malnutrizione interessa inoltre molti pazienti in riabilitazione ed è considerata con sempre maggior attenzione nella fibrosi polmonare.

Migliorare la gestione nutrizionale del paziente con patologie respiratorie richiede un percorso ben definito e strumenti che siano riconosciuti a livello nazionale e internazionale, che vanno opportunamente applicati nei diversi setting (ospedale, riabilitazioni, RSA, case di riposo, pazienti non istituzionalizzati, eccetera). Tale tipo di percorso è più facilmente implementabile laddove esso sia formalmente riconosciuto da linee guida a livello nazionale e internazionale che in qualche modo motivano il medico a una maggiore attenzione nel merito.

Il comune denominatore di questa tesi è la ricerca di metodologie efficaci per la valutazione del rischio nutrizionale e/o dello stato di nutrizione che allo stesso tempo presentino semplicità e facilità d'uso. Si è ritenuto utile proporre una breve introduzione come richiamo a concetti generali relativi alla gestione nutrizionale del paziente, con una particolare attenzione per le tematiche poi riprese nella tesi. Successivamente si presentano i risultati relativi alla BPCO, alla fibrosi polmonare idiopatica e al COVID-19 (pazienti sia in riabilitazione che ambulatoriali). L'elaborazione statistica e i risultati presentati nella Tesi fanno riferimento a una parte soltanto di quanto disponibile nelle banche dati organizzate nel merito.

Per quanto riguarda la BPCO è proposta un'elaborazione statistica e una discussione dei dati che sono attualmente considerate per la stesura di lavori scientifici originali. Per quanto riguarda IPF e COVID-19 si offre invece il testo tradotto dall'inglese di due lavori originali già pubblicati.

## ABBREVIAZIONI

- 6MWT:** Test del cammino dei 6 minuti  
**6MWD:** Distanza percorsa nel 6MWT  
**%GC:** Percentuale di grasso corporeo  
**ALM:** Massa magra appendicolare  
**ALMI:** Indice di massa magra appendicolare  
**ASM:** Massa scheletrica appendicolare  
**ASMI:** Indice di massa scheletrica appendicolare  
**ASPEN:** *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*  
**AWGS:** *Asian Working Group on Sarcopenia*  
**AWGS2019:** *Asian Working Group on Sarcopenia-Revisione*  
**BAPEN:** *British Association for Parenteral and Enteral Nutrition*  
**BCM:** Massa cellulare metabolicamente attiva  
**BIA:** Analisi bioimpedenziometrica  
**BMI:** Indice di massa corporea  
**BODE:** *BMI, airflow Obstruction, Dyspnea, Exercise capacity*  
**BPCO:** Broncopneumopatia cronica ostruttiva  
**CALF-C:** Circonferenza del polpaccio  
**CAR:** Rapporto Proteina C reattiva/Albumina  
**CAT :** *COPD Assessment test*  
**CFR:** Capacità Funzionale Residua  
**CI:** Capacità Inspiratoria  
**CONUT:** *COntrolling NUtritional status*  
**COVID-19:** *COronaVirus Disease 2019*  
**CPT:** Capacità Polmonare Totale  
**CV:** Capacità Vitale  
**CVF:** Capacità Vitale Forzata  
**DLCO:** DLCO: Capacità di diffusione del polmone per monossido di carbonio  
**D:** Emilato dominante  
**D-HGS:** Forza di presa della mano emilato dominante  
**DS:** Deviazione standard  
**DXA:** Assorbimetria a raggi X a doppia energia  
**ECW:** Acqua extracellulare  
**ES:** Errore standard  
**ESPEN:** Società Europea di Nutrizione Clinica e Metabolismo  
**EWGSOP:** *European Working Group on Sarcopenia in Older People*  
**EWGSOP-2:** *European Working Group on Sarcopenia in Older People-Revisione*  
**FAR:** Rapporto Fibrinogeno/Albumina  
**FFM:** Massa magra alipidica  
**FFMI:** Indice di massa magra alipidica  
**FM:** Massa grassa  
**GNRI:** *Geriatric Nutritional Risk Index*  
**GOLD:** *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*  
**GLIM:** *Global Leadership Initiative on Malnutrition*  
**HGS:** Forza di presa della mano  
**ICU:** Unità di terapia intensiva  
**ICW:** Acqua intracellulare  
**ILD:** Patologia polmonare interstiziale  
**IPF:** Fibrosi polmonare idiopatica  
**IR:** Rapporto multifrequenza  
**HGS massimo:** Valore massimo HGS delle sei misurazioni;  
**MEP:** Massima Pressione Espiratoria  
**MIP:** Massima Pressione Inspiratoria  
**mMRC:** Modified British Medical Research Council questionnaire  
**MNA:** *Mini Nutritional Assessment*  
**MNA-SF:** *Mini Nutritional Assessment- Short Form*  
**MRI:** Risonanza magnetica

**MUAC:** Circonferenza del braccio  
**MUST:** *Malnutrition Universal Screening Tool*  
**NCP:** *Nutrition Care Process*  
**ND:** Emilato non dominante;  
**ND-HGS:** Forza di presa della mano massima emilato non dominante  
**NLR:** Rapporto Neutrofili/Linfociti  
**NRS-2002:** *Nutritional Risk Screening 2002*  
**PCR:** Proteina C reattiva  
**PhA:** Angolo di fase  
**PNI:** *Prognostic Nutritional Index*  
**ROC:** *Receiver Operating Characteristic*  
**SGA:** *Subjective Global Assessment*  
**SM:** Massa muscolare scheletrica  
**SMI:** Indice di massa muscolare scheletrica  
**TBW:** Acqua corporea totale  
**TC:** Tomografia Computerizzata  
**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:** Organizzazione mondiale della Sanità  
**Z:** Impedenza

# INTRODUZIONE

## MALNUTRIZIONE E RISCHIO NUTRIZIONALE

Secondo le ultime linee guida della Società Europea di Nutrizione Clinica e Metabolismo (ESPEN), la **malnutrizione per difetto o denutrizione** (in questa tesi: malnutrizione) può essere definita come “uno stato derivante dalla mancanza di assunzione o di assorbimento di nutrienti che determina a un'alterazione della composizione corporea (e della massa cellulare dell'organismo) e un deterioramento delle funzioni fisiche e mentali, con effetti negativi sul decorso della malattia”. Di fatto questa definizione è riduttiva perché non tiene conto delle effetti negativi sullo stato di nutrizione da attribuire alle alterazioni metaboliche (ad es., l'infiammazione) che sono proprie di molte malattie acute e croniche.

La malnutrizione è una condizione comune nell'anziano. La sua prevalenza varia ed è assai più alta negli individui istituzionalizzati rispetto a quelli non istituzionalizzati; comunque circa una persona su dieci in età avanzata soffre di malnutrizione (Cereda et al., 2016; Veronese et al., 2019; Dent et al., 2023). Per altro verso, la malnutrizione è specificamente presente in numerose patologie che interessano la popolazione geriatrica, ma anche pazienti più giovani, quali scompenso cardiaco, ictus, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), diverse forme tumorali (ad es., polmone e pancreas) ecc. e inoltre nei pazienti ospedalizzati ricoverati in terapia intensiva (ICU), chirurgici, ortopedici ecc.

Poiché la malnutrizione è una condizione multidimensionale, la gestione nutrizionale del paziente richiede la collaborazione di un team di esperti, specializzati in diversi settori (Cederholm et al., 2017). Esiste un generale consenso sul fatto che il sistema di gestione nutrizionale del soggetto/paziente (di frequente indicato come Nutrition Care Process, NCP) comprenda una serie di fasi distinte e sequenziali. NCP, 2017).

- Screening iniziale: per l'identificazione dei pazienti a rischio di malnutrizione (per eccesso o per difetto).
- Valutazione dello stato di nutrizione: raccolta di informazioni e documentazioni come la storia alimentare o nutrizionale del paziente, i profili biochimici, i test clinici, le misure antropometriche.
- Diagnosi: le informazioni ottenute attraverso la valutazione vengono utilizzate per identificare una diagnosi nutrizionale appropriata.
- Intervento: viene pianificato l'approccio nutrizionale rivolto sia alla causa principale (o eziologia) del problema nutrizionale sia orientato ad alleviare i segni e i sintomi della condizione.

- Monitoraggio/valutazione: l'ultima fase del processo è utile a valutare il progresso e/o il raggiungimento degli obiettivi prefissati.

## **SCREENING NUTRIZIONALE**

Lo screening nutrizionale prevede l'uso di strumenti di primo livello che permettono di rilevare tempestivamente problemi nutrizionali e relativi fattori di rischio. Lo strumento di screening dovrebbe essere: pratico (di facile utilizzo e veloce da completare), affidabile, valido e basato sull'evidenza. Generalmente, prevede l'utilizzo di schede standardizzate (tabelle o questionari) che valutano variabili cliniche o altri parametri nutrizionali; ogni «item» comporta un punteggio numerico, la cui somma corrisponde ad un valore associato ad un determinato grado di rischio nutrizionale. Questo consente di classificare gli individui in base al rischio di malnutrizione. I sistemi di screening possono essere generali, cioè applicabili su larga scala a tutti i pazienti indipendentemente dalla condizione che presentano, o possono essere specifici e adattati per una definita patologia (Serón-Arbeloa et al., 2022; Di Vincenzo et al., 2023).

Fra i principali strumenti di screening nutrizionale possono essere ricordati il “*Malnutrition Universal Screening Tool*” (MUST), il “*Nutritional Risk Screening 2002*” (NRS-2002), il “*Mini Nutritional Assessment - short form*” (MNA-SF), il “*Geriatric Nutritional Risk Index*” (GNRI), “*Prognostic Nutritional Index*” (PNI) e il punteggio “*Controlling Nutritional Status*” (CONUT).

### ***MUST***

Il MUST è uno strumento di screening nutrizionale, sviluppato dalla British Association for Parenteral and Enteral Nutrition (BAPEN) e validato innanzi tutto per l'uso in ambito ospedaliero (Elia, 2003; Stratton et al., 2004). Si basa su tre criteri, e cioè su BMI, perdita di peso non intenzionale nei precedenti tre-sei mesi e diminuzione significativa dell'assunzione di cibo, per un periodo superiore a cinque giorni associata a malattia acuta. Il punteggio finale del MUST si ottiene sommando i punteggi per ciascuno dei tre parametri valutati, classificando il rischio di malnutrizione come basso, moderato o alto, se il punteggio è 0, 1 o superiore o uguale a 2, rispettivamente. Il MUST è uno strumento di screening delle popolazioni per tutti i tipi di pazienti ospedalizzati (Lomivorotov et al., 2013; Fiol-Martínez et al., 2017; Poulia et al., 2017); ESPEN ne raccomanda l'uso a livello di comunità (Kondrup et al., 2003) e la sua affidabilità è simile a quella dell'MNA nello screening del rischio nutrizionale nelle popolazioni geriatriche (Poulia et al., 2017). È uno strumento veloce e riproducibile, può prevedere la durata della degenza, la possibilità di dimissione da ospedali o centri di lunga degenza, la possibilità di riammissione e può monitorare l'andamento dello

stato nutrizionale del paziente una volta iniziato l'intervento nutrizionale (Serón-Arbeloa et al., 2022).

### ***NRS-2002***

L'NRS-2002 è stato sviluppato da 128 studi sull'efficacia del supporto nutrizionale orientati all'identificazione di pazienti denutriti che probabilmente risponderebbero adeguatamente al supporto nutrizionale (Serón-Arbeloa et al., 2022). Il punteggio è la somma dei punteggi della gravità della malattia, dello stato nutrizionale e dell'età e varia tra 0 e 7. La gravità della malattia dei pazienti è valutata in base alle valutazioni diagnostiche al momento del ricovero. Lo stato nutrizionale di ciascun paziente è definito in base alle variazioni del peso corporeo e del BMI negli ultimi tre mesi e all'assunzione di cibo nell'ultima settimana. Inoltre, viene assegnato 1 punto ai pazienti di età >70 anni. In base al punteggio NRS, i pazienti sono divisi in quelli a rischio nutrizionale (se punteggio  $NRS \geq 3$ ) e quelli non a rischio nutrizionale (punteggio  $NRS < 3$ ). L'NRS-2002 è stato valutato e convalidato in diversi studi, inclusi studi di controllo randomizzati, e si è dimostrato essere uno strumento affidabile. È lo strumento di screening raccomandato da ESPEN per i pazienti ospedalizzati (Kondrup et al., 2003); dimostra un'elevata sensibilità e specificità se confrontata con la diagnosi di medici specializzati in malnutrizione (Bolayir et al., 2019); una maggiore sensibilità e specificità è riportata rispetto ad altri strumenti di screening nei pazienti in condizioni critiche (Rattanachaiwong et al., 2020; Martinuzzi et al., 2021), inoltre, in diversi studi è stata dimostrata l'associazione dell'NRS-2002 con mortalità, complicanze e durata della degenza ospedaliera (Raslan et al., 2010; Ocón Bretón et al., 2012; Zhen et al., 2015; Serón-Arbeloa et al., 2022). Precedenti studi hanno supportato l'associazione tra capacità di esercizio e rischio nutrizionale secondo l'NRS in pazienti maschi con BPCO grave (Shan et al., 2015).

### ***MNA-SF***

Sviluppato dalla Swiss Nestlé Research Center nel 1994 in collaborazione con geriatri di fama internazionale, il Mini Nutritional Assessment (MNA) ha lo scopo di individuare i soggetti malnutriti o a rischio di malnutrizione in ambiente ospedaliero o comunitario (Metz et al., 2018). L'MNA è lo strumento più utilizzato per la valutazione nutrizionale del paziente geriatrico e si caratterizza per la semplicità d'utilizzo, l'economicità e la riproducibilità. Il questionario completo (full MNA) comprende 18 quesiti di cui i primi 6 fanno parte della fase di screening (MNA-SF): perdita di appetito, perdita di peso, mobilità, presenza di stress acuto, demenza o depressione e BMI.

L'MNA-SF ha sensibilità e specificità diagnostiche simili al full MNA e rappresenta una versione semplificata ed accurata per lo screening nutrizionale di individui anziani (Serón-Arbeloa et al., 2022). L'MNA-SF include solo la sezione di screening pertanto, può essere facilmente adoperato nell'ambito clinico e completato in tempi più brevi (4 minuti). Il punteggio totale può rientrare nell'intervallo 0-14 punti e il paziente è classificato come: malnutrito ( $\leq 7$  punti), a rischio di malnutrizione (8-11 punti) o con stato nutrizionale normale ( $\geq 12$  punti) (Raad et al., 2019 ; Yoshikawa et al., 2014).

### ***GNRI***

Il Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI) è tra gli strumenti più utilizzati negli individui/pazienti anziani (Serón-Arbeloa et al., 2022) ed è calcolato come  $GNRI = [14,89 \times \text{albumina (g/dL)}] + 41,7 \times (\text{peso attuale/peso ideale})$ . Il peso ideale può essere calcolato attraverso la formula di Lorenz:  $\text{statura (cm)} - 100 - ([\text{statura (cm)} - 150] / 4)$  per gli uomini e  $\text{statura (cm)} - 100 - ([\text{statura (cm)} - 150] / 2)$  per le donne. Il rapporto peso attuale/peso ideale è comunque considerato pari a 1 quando il peso attuale supera il peso ideale. Un punteggio  $< 82$  indica un alto rischio di malnutrizione, tra 82 e 92 punti un rischio moderato e  $> 92$  un rischio basso.

### ***PNI***

Il Prognostic Nutritional Index (PNI) è calcolato utilizzando la seguente formula:  $PNI = 10 \times \text{albumina (g/dL)} + 0,005 \times \text{linfociti (n/mm}^3)$ . Un punteggio  $> 38$  riflette un normale stato nutrizionale, i punteggi 35-38 e  $< 35$  indicano rispettivamente un rischio moderato e severo di malnutrizione (Serón-Arbeloa et al., 2022).

### ***CONUT***

Il CONUT score (CONtrolling NUTritional Status, Ignacio de Ulíbarri et al., 2005) è uno screening nutrizionale per la valutazione del rischio di malnutrizione, che consente una valutazione rapida dello stato nutrizionale di tutti i pazienti sottoposti ad analisi di routine. È calcolato dall'albumina sierica, dalla conta totale dei linfociti periferici e dal colesterolo sierico totale. In base ai valori riscontrati nel paziente viene attribuito un punteggio per ciascuno dei tre parametri. Sulla base del punteggio totale, il rischio di malnutrizione risulta assente (punteggio 0-1), lieve (2-4), moderato (5-8) o severo (9-12) (Figura 1).

Figura 1 – Definizione del CONUT score

**PUNTEGGIO CONUT**  
(Controlling NUTRitional status)

Strumento per lo screening nutrizionale, che genera un punteggio calcolato a partire da albumina (P/S), colesterolo (P/S) e conta totale linfocitaria

<b>P/S albumina (g/dL)</b>	<b>≥3,50</b>	<b>3,00–3,49</b>	<b>2,50–2,99</b>	<b>&lt;2,50</b>
<b>Punteggio</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>6</b>
<b>Conta totale linfocitaria (n/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>≥1600</b>	<b>1200–1599</b>	<b>800–1199</b>	<b>&lt;800</b>
<b>Punteggio</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>P/S colesterolo totale (mg/dL)</b>	<b>&gt;180</b>	<b>140–180</b>	<b>100–139</b>	<b>&lt;100</b>
<b>Punteggio</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>

<b>Punteggio CONUT (totale)</b>	<b>0–1</b>	<b>2–4</b>	<b>5–8</b>	<b>9–12</b>
<b>RISCHIO DI MALNUTRIZIONE</b>	<b>NORMALE</b>	<b>BASSO</b>	<b>MODERATO</b>	<b>ALTO</b>

P/S = plasma/siero

Ignacio de Ulbarri J et al. Nutr Hosp 2005

## VALUTAZIONE DELLO STATO DI NUTRIZIONE

La valutazione dello stato di nutrizione rappresenta la fase del processo di gestione nutrizionale che fa seguito allo screening nutrizionale e ha l'obiettivo di giungere a una diagnosi di malnutrizione più motivata, definita e riconosciuta (cioè “formale”). In molti casi, ad esempio in patologie che sono associate molto di frequente con la malnutrizione, tale tipo di valutazione può essere effettuata direttamente senza un precedente screening. Esiste un numero estremamente elevato di variabili e parametri che possono essere variamente utilizzati nella valutazione dello stato di nutrizione; classicamente si fa riferimento ad aree quali anamnesi alimentare, assunzione di alimenti, apporti di energia e nutrienti, dispendio energetico, composizione corporea, indicatori ematobiochimici, valutazioni funzionali (Serón-Arbeloa et al., 2022; Di Vincenzo et al., 2023). Diversi sono criteri possono essere utilizzati per valutare lo stato di malnutrizione, tra cui la perdita di peso, un basso indice di massa corporea, l'antropometria (circonferenza del braccio medio, circonferenza del polpaccio, spessore delle pliche cutanee del tricipite), la composizione corporea (massa magra), la perdita di appetito, una ridotta assunzione di cibo e indicatori biochimici (albumina, prealbumina, conta totale dei linfociti) (Thorsdottir et al., 2001; Soler et al., 2004; Gupta et al., 2010). Secondo la consensus ESPEN sulla malnutrizione (Cederholm et al., 2017), sono state scelte tre variabili per definire più accuratamente la malnutrizione, in particolare la perdita di peso, la riduzione del BMI e la riduzione del FFMI.

Gli strumenti per la valutazione dello stato di nutrizione sono: il “*Subjective Global Assessment*” (SGA), il “*Mini Nutritional Assessment*” (MNA) “*l’American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*” (ASPEN e ESPEN) e i criteri “*Global Leadership Initiative on Malnutrition*” (GLIM)

### **SGA**

Raccomandato dalle principali linee guida internazionali, il Subjective Global Assessment (SGA) è ampiamente utilizzato nei pazienti ospedalizzati, anche se non è ancora stata chiarita la sua efficacia nel monitorare l'evoluzione dello stato di nutrizione in seguito a un intervento nutrizionale. Prevede l'analisi dei dati anamnestici del paziente (calo ponderale, variazioni degli apporti energetici e di nutrienti, sintomi gastrointestinali e capacità motoria), un breve esame obiettivo (es. riduzione della massa muscolare, spessore di grasso sottocutaneo, presenza di edema) e una valutazione clinica complessiva. Ogni paziente è classificato come ben nutrito (SGA-A), lievemente o moderatamente malnutrito (SGA-B) o gravemente malnutrito (SGA-C) (Serón-Arbeloa et al., 2022).

### **MNA**

Sviluppato dalla Swiss Nestlé Research Center nel 1994 (Guigoz et al., 1996) in collaborazione con geriatri di fama internazionale, il Mini Nutritional Assessment (MNA) ha lo scopo di individuare i soggetti malnutriti o a rischio di malnutrizione in ambiente ospedaliero o comunitario (Metz et al., 2018). L'MNA è lo strumento più utilizzato per la valutazione nutrizionale del paziente geriatrico e si caratterizza per la semplicità d'utilizzo, l'economicità e la riproducibilità. Il questionario completo comprende 18 quesiti di cui i primi 6 fanno parte della fase di screening (MNA-SF): perdita di appetito, perdita di peso, mobilità, presenza di stress acuto, demenza o depressione e BMI. I successivi 12 quesiti riguardano la valutazione globale che include: stile di vita, farmaci, presenza di ulcere, la valutazione dietetica (numero di pasti, tipo di alimenti consumati, quantità di liquidi ingeriti e autonomia nel consumare i pasti), la valutazione soggettiva (auto percezione dello stato di salute e di nutrizione) e la raccolta di alcuni dati antropometrici (circonferenza del braccio e del polpaccio).

Al termine del questionario:

- un punteggio >23,5 punti indica uno stato nutrizionale normale,
- un punteggio compreso tra 17 e 23,5 indica che vi è un rischio di malnutrizione,
- un punteggio <17 punti è indice di malnutrizione.

## ***ESPEN***

Rappresentano i criteri minimi per la diagnosi di malnutrizione, applicabili indipendentemente dal contesto clinico e dall'eziologia della malnutrizione. Presentano due possibilità per la diagnosi di malnutrizione: 1) IMC < 18.5 kg/m<sup>2</sup>; 2) perdita di peso involontaria >10% in un tempo non definito, oppure >5% negli ultimi 3 mesi, più uno dei seguenti: IMC < 20 negli adulti o < 22 negli anziani (≥70 anni), o una ridotta massa magra alipidica indicizzata (FFMI) < 15 m<sup>2</sup> nelle donne e < 17 m<sup>2</sup> negli uomini (Cederholm et al., 2017).

## ***GLIM***

I criteri GLIM sono stati sviluppati dalle più prestigiose società di nutrizione clinica attraverso un consensus durato tre anni (2016–2018). Questo metodo comprende due fasi: la prima prevede l'identificazione del rischio di malnutrizione tramite uno degli strumenti di screening validati, la seconda consiste nella diagnosi di malnutrizione e della sua gravità attraverso tre criteri fenotipici e due criteri eziologici. Per effettuare diagnosi di malnutrizione, è necessario che si verifichi nel paziente la combinazione di almeno un criterio fenotipico (perdita di peso involontaria, ridotto BMI o ridotta massa muscolare) e uno eziologico (ridotta assunzione o assimilazione di alimenti o infiammazione). In base all'BMI e al grado di perdita di peso e di riduzione della massa muscolare, la malnutrizione è classificata come moderata o severa (Cederholm et al., 2019; Barazzoni et al., 2022).

Se i pazienti dai test di screening risultano malnutriti o a rischio di malnutrizione si procede ad effettuare la valutazione dello stato nutrizionale. Per i criteri ESPEN, la valutazione nutrizionale fornisce la base per la diagnosi di malnutrizione in base a una storia clinica, psicologica, sociale e nutrizionale e un esame clinico che include informazioni su peso, altezza, BMI, composizione corporea, dati biochimici, calorie, proteine, liquidi e fabbisogno di micronutrienti (Cederholm et al., 2017). Si differenzia dallo screening nutrizionale nella quantità di informazioni ottenute con mezzi diversi per raggiungere una diagnosi di malnutrizione e il suo grado o gravità, e può anche essere utilizzato per valutare i cambiamenti nello stato nutrizionale e la risposta all'intervento nutrizionale applicato.

## **SARCOPENIA**

Accanto alla malnutrizione, è divenuta sempre più comune nella popolazione geriatrica (e comunque nel paziente affetto da patologie a componente nutrizionale) la valutazione della sarcopenia. Il termine sarcopenia, dal greco sarx=carne e penia=carenza, è utilizzato per definire il declino in età geriatrica della massa muscolare scheletrica (Cruz-Jentoft et al., 2019; Barazzoni et al., 2023), rappresentata innanzitutto dalla massa muscolare

appendicolare degli arti superiori e degli arti inferiori. Un altro termine utilizzato è quello di “muscle wasting”, che in italiano non trova una traduzione condivisa, ma che corrisponde al concetto di atrofia muscolare. 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; Cruz-Jentoft et al., 2019; Barazzoni et al., 2023).

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 basano sulla semplice riduzione della massa muscolare scheletrica totale (massa muscolare scheletrica; skeletal muscle mass, SM) o della massa magra appendicolare (massa magra priva del minerale osseo; appendicular lean mass, ALM). Al momento, le indicazioni più comunemente utilizzate nelle nazioni europee sono quelle proposte dall’EWGSOP “Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis” (Cruz-Jentoft et al., 2019 – EWGSOP-2) che hanno riconsiderato e riorganizzato quanto già pubblicato in precedenza (Cruz-Jentoft et al., 2010 - EWGSOP). In Asia si fa riferimento all’Asian Working Group on Sarcopenia (AWGS), anche esso in due versioni, una del 2014 (Chen et al., 2014) e una aggiornata nel 2019 AWGS2019 (Chen et al., 2020).

Nella sua definizione del 2019, l’EWGSOP-2 utilizza la bassa forza muscolare come parametro primario della sarcopenia; la forza muscolare è attualmente la misura più affidabile della funzione muscolare. Nell’EWGSOP-2 è stato mostrato un algoritmo per individuare i casi di pazienti sarcopenici, per fare una diagnosi e per quantificare la gravità di sarcopenia del paziente. Le fasi del percorso sono: Trova-Valuta-Conferma-Comprendi la Gravità.

Nella pratica clinica, l’EWGSOP-2 consiglia l’uso del questionario SARC-F per trovare individui con sarcopenia probabile. Si consiglia poi l’HGS e il “*Chair stand test*” (test della sedia) per identificare una bassa forza muscolare. Per generare prove che confermino un muscolo di bassa quantità o qualità, viene raccomandata la valutazione del muscolo mediante metodi “*Dual X-ray Absorptiometry*” (DXA) e BIA nell’assistenza clinica abituale e mediante DXA, Risonanza magnetica (MRI) o Tomografia computerizzata (TC) nella ricerca e nell’assistenza specialistica per soggetti ad alto rischio di esiti avversi. Per valutare la gravità della sarcopenia sono consigliate dall’EWGSOP-2 le misurazioni della prestazione fisica (“*Short physical performance battery*”=SPPB, “*Timed get up and go*”=TUG e test del cammino di 400 m) (Cruz-Jentoft et al., 2019).

## DINAMOPENIA

Il termine dinamopenia è stato proposto per indicare la perdita di forza muscolare associata all'invecchiamento non imputabile a malattie neurologiche o muscolari (Clark et al., 2008). In ambito clinico, secondo la revisione EWGSOP-2 (Cruz-Jentoft 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 et al., 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. 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). Nella Tabella 1 qui in basso sono descritti i principali cut-off per la dinamopenia descritti in letteratura (Fried et al., 2001; Lauretani et al., 2003; Cruz-Jentoft et al., 2010; Alley et al., 2014; Dodds et al. 2014; Studenski et al., 2014; Cruz-Jentoft et al., 2019; Tessier et al., 2019).

CRITERI	UOMINI	DONNE
EWGSOP-2 (2019)	< 27,0 kg	< 16,0 kg
TESSIER (2019)	< 33,1 kg	<20,4 kg
ALLEY-1 (2014)	< 26,0 kg	<16,0 kg
ALLEY-2 (2014)	< 1,0 (calcolato come HGS/BMI)	< 0,56 (calcolato come HGS/BMI)
LAURETANI (2003)	< 30,0 kg	< 20,0 kg
FRIED (2001)	BMI ≤ 24 kg/m <sup>2</sup> ; HGS < 29 kg	BMI ≤ 23 kg/m <sup>2</sup> ; HGS < 17 kg
	BMI > 24 to 26 kg/m <sup>2</sup> ; HGS < 30 kg	BMI > 23 to 26 kg/m <sup>2</sup> ; HGS < 17.3 kg
	BMI > 26 to 28 kg/m <sup>2</sup> ; HGS < 30 kg	BMI > 26 to 29 kg/m <sup>2</sup> ; HGS < 18 kg
	BMI > 28 kg/m <sup>2</sup> ; HGS < 32 kg	BMI > 29 kg/m <sup>2</sup> ; HGS < 21 kg

## METODI UTILIZZATI NELLA VALUTAZIONE CLINICA DELLO STATO DI NUTRIZIONE

Si è già sottolineato come esistano una serie di sistemi/set di criteri standardizzati per la valutazione dello stato di nutrizione (essenzialmente per l'identificazione della malnutrizione generalizzata) in ambito clinico (ESPEN, MNA, SGA, GLIM). Le informazioni richieste e considerate in questi sistemi fanno riferimento a BMI, circonferenze, perdita di peso, senso dell'appetito ecc.

In quest'ambito nella prospettiva di identificare metodiche semplici ma anche utili per l'analisi del rischio nutrizionale e per la valutazione formale dello stato di nutrizione in ambito clinico, si considerano con interesse i dati relativi alle circonferenze del braccio (MUAC) e del polpaccio (CALF-C). Esse sono espressione (in termini di area trasversa) della composizione/struttura del rispettivo segmento anatomico, e per estensione rispettivamente dell'arto superiore e dell'arto inferiore, come insieme di massa muscolare, massa adiposa, tessuto osseo e anche di vasi e nervi (in minima parte).

### ***Circonferenza del braccio (MUAC)***

Le relazioni fra MUAC e BMI sono state studiate in numerosi lavori e il MUAC è stato proposto come indicatore proxy del BMI (Sultana et al., 2015; Benitez-Brito et al., 2016; Tang et al., 2017; Thorup et al., 2020; Maccarone et al., 2023; Surendran et al. 2023); tale approccio risulta utile quando la misura di peso e/o statura è difficile o impossibile (Elia, 2003–MUST; Powell-Tuck et al., 2003; Ha et al., 2010). La MUAC è anche considerata nel full MNA (Guigoz et al., 1996). In molti dei lavori citati si ritrovano equazioni predittive per il BMI, che utilizzano la MUAC come predittore di outcome clinici come ospedalizzazione e mortalità (Maccarone et al., 2023; Surendran et al., 2023).

In letteratura si ritrovano anche lavori sulle relazioni fra MUAC e composizione corporea, Bering et al. (2018) hanno segnalato in pazienti ambulatoriali/ospedalizzati con epatite C che la MUAC risultava positivamente correlata all'indice di massa muscolare scheletrica appendicolare (appendicular skeletal mass index, ASMI). Nel lavoro di Hu et al. (2021), la MUAC, in soggetti di età superiore a 50 anni, correlava positivamente sia per gli uomini che per le donne con l'ASMI. In un altro lavoro invece, nei pazienti con BPCO, vi era una forte relazione di MUAC con FFMI e con l'ASMI, più forte però era la relazione di queste variabili con la CALF-C (Han et al., 2022). Anche nel lavoro di Takimoto et al. (2022) vi era una moderata relazione di MUAC con l'SMI in pazienti ospedalizzati con cancro gastrointestinale e/o pancreatico.

Benitez-Brito et al., 2016 hanno affermato che la MUAC era un buon predittore di malnutrizione (definita secondo il BMI). Una bassa MUAC era maggiore nei pazienti ICU malnutriti (identificati con SGA, AND-ASPEN o GLIM) (Gatterman Pereira et al., 2019; Lew et al., 2017; Ceniccola et al., 2018; Theilla et al., 2021; Shahbazi et al., 2021). Sanz-Paris et al. (2020) ha riportato, in pazienti anziani residenti in case di riposo, una prevalenza del 6-13% quando la MUAC (<21 cm) era utilizzata come criterio fenotipico nel GLIM. Takimoto et al. (2022) hanno egualmente proposto l'utilizzo della MUAC nell'ambito della definizione dei criteri GLIM.

La MUAC è stata utilizzata per valutare lo stato nutrizionale e per determinare l'idoneità fisica nei pazienti con HIV e tubercolosi (Tumilowicz 2010; Bahwere et al. 2011). Inoltre, una bassa MUAC è stata anche associata a esiti clinici avversi, ad esempio la mortalità nei pazienti con infezione da HIV (Liu et al. 2011, Oliveira et al. 2012,) negli anziani (Allard et al. 2004; Wijnhoven et al. 2012) così come a morbilità in altre popolazioni (Chakraborty et al. 2009, Singla et al. 2010, Lemmer et al. 2011).

In una popolazione con patologie (pazienti ospedalizzati) un MUAC <25 cm presentava una maggiore durata dell'ospedalizzazione e una maggiore mortalità (Powell-Tuck et al., 2003). Nei pazienti anziani vi era una forte associazione tra riduzione della MUAC nel follow up e rischio di mortalità, ( $\leq 1,6$  cm; de Hollander et al., 2013), ( $\leq 2,15$  cm; Shaap et al., 2018). Secondo Wijnhoven et al., 2010, Tsai et al. 2012 e Shaap et al. 2018 la relazione con la MUAC rispetto alla mortalità era più forte rispetto al BMI, molto probabilmente perché la bassa MUAC rappresenta la perdita di massa muscolare, mentre il BMI è più rappresentativo di perdita di peso. Nel lavoro di Simpson et al. (2016) in pazienti ospedalizzati presso le ICU per ogni aumento di 1 cm di MUAC vi era una diminuzione del 3% del rischio di mortalità ospedaliera. Takimoto et al. (2022) hanno dimostrato che i valori del GLIM ottenuti sulla base della MUAC erano predittivi della mortalità. Anche nel lavoro di Uchida et al. (2023) veniva presa in considerazione la MUAC rispetto alla mortalità, in pazienti ospedalizzati con insufficienza cardiaca (HF). Una bassa MUAC ( $\leq 24,1$  cm per gli uomini e  $\leq 22,2$  cm per le donne) era associata ad un'elevata mortalità per tutte le cause e alla ri-ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, mentre un'alta MUAC ( $\geq 27,1$  cm per gli uomini  $\geq 26,0$  cm per le donne) era associata a una migliore prognosi rispetto al gruppo con bassa MUAC (SMI valutata con BIA).

Un aspetto specifico è la definizione di valori soglia (cut-off) del MUAC che possano essere utilizzati direttamente per l'identificazione di una "anomalia" dello stato di nutrizione.

Valori soglia del MUAC sono utilizzati in strumenti di screening e valutazione nutrizionale ampiamente diffusi. Secondo l'MNA valori di MUAC compresi tra 21-22 cm, nella popolazione con età >65 anni, sono associati a uno stato di malnutrizione (Guigoz et al., 1996). Nel MUST una MUAC <23,5 cm è associato ad un BMI <20 kg/m<sup>2</sup> (Elia et al., 2003). Altri lavori hanno cercato di identificare il valore di MUAC in riferimento a un BMI di 18,5 kg/m<sup>2</sup>, considerando tale valore come fortemente indicativo di sottopeso. James et al., 1994 hanno identificato valori di MUAC <23 cm negli uomini e <22 cm nelle donne delle popolazioni adulte nei paesi in via di sviluppo. Una MUAC <20 cm negli uomini e <19 cm nelle donne identificavano un grave stato di malnutrizione e valori di MUAC <17 cm negli uomini e <16 cm nelle donne una condizione di estremo deperimento in soggetti adulti dei bassifondi di Calcutta (Chakraborty et al., 2009). Per Nguyen et al. 2014, una MUAC <23,5

cm corrispondeva al sottopeso (BMI di 18,5 kg/m<sup>2</sup>) in una popolazione di donne sane in premenopausa. Sultana et al. (2015) indicavano un cut-off per il MUAC <25,1 cm per gli uomini e <23,9 cm per le donne in pazienti ospedalizzati. In un lavoro del 2016 con pazienti ospedalizzati una MUAC ≤ 22,5 cm si correlava con un BMI ≤ 18,5 cm kg/m<sup>2</sup>, indipendentemente dall'età e il sesso, quindi, la MUAC è un buon predittore per i valori di BMI (Benitez-Brito et al., 2016). (Das et al., 2018), definivano come cut off il MUAC di 22,7 cm negli uomini e 21,9 cm nelle femmine per determinare la deficienza energetica cronica negli adulti delle baraccopoli indiane. I risultati della meta-analisi di Tang et al., 2017 hanno mostrato che i cut-off della MUAC nell'intervallo da ≤23,0 cm a ≤25,5 cm potrebbero potenzialmente fungere da indicatori per un basso BMI. Thorup et al., (2020) stabilivano in pazienti adulti ospedalizzati come cut off corrispondente a un BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup> una MUAC <24,5 cm. Tang et al. (2020), studio sulla popolazione adulta, proponevano come range per la MUAC valori da 23,5 cm a 25 cm per uno screening appropriato per la malnutrizione (secondo il BMI), considerando un valore medio di 24 cm sia per gli uomini che per le donne. Surendran et al. (2023) definivano in pazienti ospedalizzati e in pazienti presso le ICU la malnutrizione (secondo il BMI) con una MUAC ≤24 cm. In pazienti ospedalizzati divisi in base al rischio nutrizionale secondo l'NRS 2002 (Nutritional Risk Screening 2002) un MUAC <25 cm corrisponde ad un BMI di 20,5 kg/m<sup>2</sup> (Kondrup et al. 2003). Valori di MUAC <23,25 cm negli uomini e <23,5 cm nelle donne rappresentato valori ottimali per definire lo stato di malnutrizione (valutata con GLIM e NRS-2002) negli adulti (Wulandari et al. 2021). In una popolazione con età ≥ 50 anni, i cut off per una ridotta SMI, valutata secondo l'AWGS2019 e l'EWGSOP-2, erano associati ad una MUAC < 28,6 cm per gli uomini e <27, 5 per le donne (Hu et al. 2021). Takimoto et al. 2022 hanno proposto come cut off ottimali per predire la ridotta massa muscolare, secondo l'AWGS2019 (M SMI<7,0 kg/m<sup>2</sup>; F SMI<5,7 kg/m<sup>2</sup>), valori di FFMI <17 kg/m<sup>2</sup> per gli uomini e <15 kg/m<sup>2</sup> per le donne e di MUAC <27 cm per gli uomini e <25 cm per le donne.

Nella presente tesi per la MUAC è stato preso come riferimento il valore soglia indicato dal MUST: MUAC<23,5 cm sia per gli uomini che per le donne (Elia et al., 2003). Inoltre abbiamo indagato

### ***Circonferenza del polpaccio (CALF-C)***

La CALF-C è frequentemente misurata nella pratica clinica per la valutazione della massa muscolare appendicolare (Gonzalez et al., 2021; Barazzoni et al., 2022) ed è utilizzata come componente di strumenti di screening per malnutrizione e sarcopenia come il full-MNA (Guigoz et a., 1996), il punteggio SARC-CalF (Barbosa-Silva et al., 2016), i criteri

GLIM (Cederholm et al., 2019; Barazzoni et al., 2022) e i criteri di sarcopenia dell'EWGSOP-2 (Cruz-Jentoft et al., 2019).

A differenza di quanto visto per la MUAC, soltanto pochi lavori che hanno messo in relazione la CALF-C con il BMI (Maccarone et al., 2023 Luo et al., 2023) senza la definizione di specifici cut-off nel merito. In generale la CALF-C è considerata come indicatore della massa magra (massa muscolare) dell'arto inferiore (anche complessiva). Alcuni lavori che hanno messo in relazione la CALF-C con la composizione corporea valutata con la DXA. Si è osservata una forte correlazione tra CALF-C e ALMI in un lavoro su popolazione generale (adulti in buone condizioni di salute) (Gonzalez et al., 2021) e tra CALF-C e ASM Per la popolazione generale anziana (Kawakami et al., 2015; Hwang et al., 2018; Asai et al., 2019; Gonzalez et al., 2021). Nella multivariata l'età, il sesso, il BMI la VEMS (%) e la CALF-C ( $\beta=0,457$ ,  $p<0,001$ ) erano significativamente associate alla FFMI (Wu et al., 2022). Per specifiche patologie, ad esempio la BPCO, la CALF-C era correlato con FFMI e ASMI in COPD (FFM e ASM misurati con BIA) (Ho et al., 2016-Han et al., 2022).

L'utilizzo pratico della CALF-C richiede la definizione di cut-off. Kawakami et al., (2015), su pazienti adulti e anziani hanno identificato come cut-off per la sarcopenia una CALF-C  $<34$  cm negli uomini e  $<33$  cm nelle donne. Secondo il lavoro di Bahat et al., (2016) sia in giovani sani che in soggetti anziani non ospedalizzati, il valore della CALF-C che meglio prediceva il basso ASMI era  $<33$  cm sia negli uomini che nelle donne. Uno studio brasiliano, su pazienti d'età  $\geq 60$  anni, ha stabilito cut-off della CALF-C pari a  $\leq 34$  cm nel sesso maschile e  $\leq 33$  nel sesso femminile) per identificare la diminuzione della massa muscolare (ASMI); questo indicatore presentava una specificità del 76% e un'accuratezza soddisfacente (Barbosa-Silva et al., 2016). Questi cutoff della CALF-C sono già stati studiati associati agli esiti clinici nei pazienti ospedalizzati come l'incidenza di riammissioni ospedaliere in 30 giorni (Real et al., 2018), degenza ospedaliera prolungata (Tarnowski et al., 2020; Teixeira et al., 2021), rischio nutrizionale (Tarnowski et al., 2020) e malnutrizione (Teixeira et al., 2021). Kim et al., 2018 definiscono, nella popolazione anziana, differenti cut off di CALF-C per la bassa ASM e per la sarcopenia, rispettivamente, per l'ASM CALF-C  $< 35$  cm per gli uomini e CALF-C  $< 33$  cm per le donne, e per la diagnosi di sarcopenia un valore di CALF-C  $< 32$  cm sia negli uomini che nelle donne. Anche nell'EWGSOP-2 (Cruz-Jentoft et al., 2019) e poi nel lavoro di Landi et al. 2014 si parla di bassa CALF-C secondo i cut-off definiti da Rolland et al. 2003; quest'ultimo affermava che la CALF-C  $< 31$  cm può essere considerato come indicatore clinico di sarcopenia in donne anziane. Gonzalez et al. (2021) definiscono la bassa CALF-C negli adulti, sulla base della distribuzione di valori in una popolazione adulta, come bassa (M  $< 34$  cm e F  $< 33$  cm) o molto bassa (M  $< 32$  cm e F  $< 31$

cm). Partendo da questi cut-off la REC-ESPEN (2022) ha proposto per la popolazione anziana una riduzione di 1-2 deviazioni standard (SD), definendo la bassa massa muscolare con valori di CALF-C < 33 cm nel sesso maschile e CALF-C < 32 cm nel sesso femminile (Barazzoni et al., 2022). Questi ultimi della REC-ESPEN sono stati presi in considerazione come cut-off di riferimento nella presente tesi.

Alcuni lavori hanno messo in relazione la CALF-C con la malnutrizione (secondo l'SGA, l'MNA o criteri GLIM) in pazienti ospedalizzati (Mendes et al., 2020; Maeda et al., 2020; Li et al., 2022; Leandro-Merhi et al., 2023) e con la sarcopenia sempre in pazienti ospedalizzati (Inoue et al., 2021; Luo et al., 2023)

La CALF-C (bassa) in molti studi è stata definita come predittore di outcome clinici come, disfagia (Kurosawa et al., 2019), ri-ospedalizzazione (Real et al., 2018), severità della malattia, riacutizzazioni, rischio di mortalità o maggiore prevalenza di mortalità (Wijnhoven et al., 2010; Weng et al., 2018; Bernardes et al., 2022; Wei et al., 2022; Santer et al., 2023; Uchida et al., 2023).

Lavori che considerano sia la MUAC che la CALF-C in relazione alla mortalità erano: Wijnhoven et al., 2010; Weng et al., 2018; Sanz-Paris et al., 2020. I coefficienti tra MUAC e CALF-C erano di 0,69 (donne) e 0,70 (uomini), affermando una correlazione positiva tra MUAC e CALF-C (Wijnhoven et al., 2010). Nello studio di Santer et al. (2023) la frequenza di pazienti con una bassa CALF-C era significativamente maggiore nei non sopravvissuti rispetto ai sopravvissuti, questo non era evidente per la MUAC.

**BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA  
OSTRUTTIVA (BPCO)**

**RISCHIO NUTRIZIONALE E STATO DI NUTRIZIONE NELLA  
BRONCOPNEUMOPATIA CRONICO OSTRUTTIVA (BPCO)**

**NUTRITIONAL RISK AND NUTRITION STATUS IN CHRONIC  
OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE (COPD)**

## ABBREVIAZIONI

- 6MWT:** Test del cammino dei 6 minuti  
**6MWD:** Distanza percorsa nel 6MWT  
**%GC:** Percentuale di grasso corporeo  
**ALM:** Massa magra appendicolare  
**ALMI:** Indice di massa magra appendicolare  
**ASM:** Massa scheletrica appendicolare  
**ASMI:** Indice di massa scheletrica appendicolare  
**ASPEN:** *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*  
**AWGS:** *Asian Working Group on Sarcopenia*  
**AWGS2019:** *Asian Working Group on Sarcopenia-Revisione*  
**BAPEN:** *British Association for Parenteral and Enteral Nutrition*  
**BCM:** Massa cellulare metabolicamente attiva  
**BIA:** Analisi bioimpedenziometrica  
**BMI:** Indice di massa corporea  
**BODE:** *BMI, airflow Obstruction, Dyspnea, Exercise capacity*  
**BPCO:** Broncopneumopatia cronica ostruttiva  
**CALF-C:** Circonferenza del polpaccio  
**CAR:** Rapporto Proteina C reattiva/Albumina  
**CAT :** *COPD Assessment test*  
**CFR:** Capacità Funzionale Residua  
**CI:** Capacità Inspiratoria  
**CONUT:** *COntrolling NUtritional status*  
**COPD** *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*  
**COVID-19:** *COronaVirus Disease 2019*  
**CPT:** Capacità Polmonare Totale  
**CV:** Capacità Vitale  
**CVF:** Capacità Vitale Forzata  
**DLCO:** DLCO: Capacità di diffusione del polmone per monossido di carbonio  
**D:** Emilato dominante  
**D-HGS:** Forza di presa della mano emilato dominante  
**DS:** Deviazione standard  
**DXA:** Assorbimetria a raggi X a doppia energia  
**ECW:** Acqua extracellulare  
**ES:** Errore standard  
**ESPEN:** Società Europea di Nutrizione Clinica e Metabolismo  
**EWGSOP:** *European Working Group on Sarcopenia in Older People*  
**EWGSOP-2:** *European Working Group on Sarcopenia in Older People-Revisione*  
**FAR:** Rapporto Fibrinogeno/Albumina  
**FFM:** Massa magra alipidica  
**FFMI:** Indice di massa magra alipidica  
**FM:** Massa grassa  
**GNRI:** *Geriatric Nutritional Risk Index*  
**GOLD:** *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*  
**GLIM:** *Global Leadership Initiative on Malnutrition*  
**HGS:** Forza di presa della mano  
**ICU:** Unità di terapia intensiva  
**ICW:** Acqua intracellulare  
**ILD:** Patologia polmonare interstiziale  
**IPF:** Fibrosi polmonare idiopatica  
**IR:** Rapporto multifrequenza  
**HGS massimo:** Valore massimo HGS delle sei misurazioni;  
**MEP:** Massima Pressione Espiratoria  
**MIP:** Massima Pressione Inspiratoria  
**mMRC:** Modified British Medical Research Council questionnaire  
**MNA:** *Mini Nutritional Assessment*  
**MNA-SF:** *Mini Nutritional Assessment- Short Form*

**MRI:** Risonanza magnetica  
**MUAC:** Circonferenza del braccio  
**MUST:** *Malnutrition Universal Screening Tool*  
**NCP:** *Nutrition Care Process*  
**ND:** Emilato non dominante;  
**ND-HGS:** Forza di presa della mano massima emilato non dominante  
**NLR:** Rapporto Neutrofili/Linfociti  
**NRS-2002:** *Nutritional Risk Screening 2002*  
**PCR:** Proteina C reattiva  
**PhA:** Angolo di fase  
**PNI:** *Prognostic Nutritional Index*  
**ROC:** *Receiver Operating Characteristic*  
**SGA:** *Subjective Global Assessment*  
**SM:** Massa muscolare scheletrica  
**SMI:** Indice di massa muscolare scheletrica  
**TBW:** Acqua corporea totale  
**TC:** Tomografia Computerizzata  
**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:** Organizzazione mondiale della Sanità  
**Z:** Impedenza

## RIASSUNTO

**BACKGROUND:** La valutazione dello stato di nutrizione è un aspetto importante nella gestione multidimensionale dei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). In tale prospettiva, misure antropometriche come la circonferenza del polpaccio (CALF-C) e la circonferenza del braccio (MUAC) sono in ambito clinico valutazioni rapide, non invasive, poco costose e facili da utilizzare, che possono essere considerate indici proxy della massa muscolare. Egualmente, in termini di screening nutrizionale, il COntrolling NUTritional status (CONUT) score prevede il calcolo di un punteggio nutrizionale sulla base di albumina e colesterolo totale nel siero/plasma, e della conta linfocitaria; si tratta di uno strumento utilizzato sempre più di frequente per l'identificazione del rischio di malnutrizione, e in relazione al quale non esistono dati per i pazienti BPCO.

**OBIETTIVI:** Il presente studio è stato condotto in pazienti BPCO con gli obiettivi di esplorare l'utilità della misura di MUAC e CALF-C, e di analizzare la possibilità di applicazione del CONUT score. MUAC, CALF-C e CONUT score sono stati messi in relazione con diverse variabili d'interesse.

**METODI:** I pazienti sono stati consecutivamente reclutati presso un'unità di riabilitazione polmonare e valutati entro due giorni dal ricovero. Il sottopeso è stato definito come body mass index (BMI) <20 (<70 anni) e <22 kg/m<sup>2</sup> (≥70 anni). Come cut-off sono stati considerati per la bassa MUAC i criteri MUST (<23,5 cm M/F) e per la bassa CALF-C i criteri ESPEN-REC (M<33 cm e F<32 cm). Inoltre, sono stati esplorati come criteri alternativi per la bassa MUAC i criteri MNA (M<22 cm e F<21 cm) e per la bassa CALF-C i criteri BARBOSA (M≤34 cm e F≤33 cm nelle donne e i criteri MNA <31 cm). Il CONUT score è stato utilizzato per definire il rischio di malnutrizione come Normale (N, 0-1 punti), Basso (B, 2-4), Moderato (M, 5-8) o Alto (A, 9-12). Le variabili d'interesse prese in esame in relazione alle circonferenze e al CONUT erano: alcuni parametri spirometrici, indici standard di gravità della malattia, variabili di composizione corporea (stimate con l'analisi bioimpedenziometrica=BIA), variabili BIA tal quali (ad es. angolo di fase=PhA), variabili di forza muscolare (ad es. forza di presa della mano=HGS) e dell'efficienza fisica e variabili biochimiche riguardanti lo stato nutrizionale e l'infiammazione.

**RISULTATI:** Allo studio hanno partecipato 433 pazienti BPCO (M 293, F 140; età 69,4±8,1 anni e BMI 25,8±5,4 kg/m<sup>2</sup>): il 27,7% era sottopeso, il 20,3% normopeso, il 30,5% sovrappeso e il 21,5% presentava uno stato d'obesità.

**MUAC e CALF-C.** Il 15,7% dei pazienti BPCO mostrava una bassa MUAC (MUST), mentre il 46,0% presentava una bassa CALF-C (ESPEN-REC). La MUAC e la CALF-C erano fortemente correlate al BMI; il BMI risultava inferiore di un punto nei pazienti rispetto

alle pazienti per lo stesso valore di MUAC e di più di due punti per lo stesso valore di CALF-C. MUAC e CALF-C erano buoni predittori per bassi valori di massa magra alipidica (FFM). Vi erano inoltre, moderate correlazioni sia della MUAC che della CALF-C con le variabili BIA tal quali e con le variabili di forza muscolare. Deboli relazioni sono state trovate tra MUAC e CALF-C e variabili biochimiche ed infiammatorie.

**CONUT.** Secondo il CONUT score il rischio nutrizionale era N nel 33,7%, B nel 51,0%, M nel 14,8% ed A soltanto nel 0,5% dei pazienti. Il CONUT score era direttamente, ma debolmente correlato all'età e alla percentuale di grasso corporeo mentre non esistevano differenze significative fra sessi o secondarie alla gravità della malattia. La FFM, il BMI e i parametri spirometrici non differivano fra pazienti a rischio M/A o N/L. Al contrario, i pazienti a rischio M/A presentavano significative alterazioni di PhA e IR e valori ridotti di HGS e MIP anche dopo correzione per composizione corporea. Per la predizione del rischio di malnutrizione M/A l'analisi ROC ha mostrato cut-off di PhA pari a 4,0 gradi per M e a 3,6 gradi per F. Fibrinogeno e Proteina C reattiva erano più elevati nei pazienti a rischio nutrizionale M/A.

**RELAZIONI CIRCONFERENZE E CONUT:** MUAC e CALF-C erano significativamente più basse nel gruppo a rischio nutrizionale M/A rispetto al gruppo N/B. La prevalenza di pazienti con rischio nutrizionale M/A era maggiore nei pazienti con bassa MUAC e soprattutto nei pazienti con bassa CALF-C. Deboli relazioni sono state trovate tra le circonferenze e il CONUT score.

**CONCLUSIONI:** Interessanti relazioni della MUAC e della CALF-C sono state evidenziate, per la prima volta nei pazienti BPCO, con le variabili BIA tal quali e con le variabili di forza muscolare, a probabile dimostrazione della loro associazione con caratteristiche "qualitative" del muscolo (in termini di struttura) e del loro ruolo come potenziali indicatori di ridotta forza muscolare. Il CONUT score sembra essere correlato alle variabili BIA tal quali e non alla FFM, indicando una peggiore "qualità" del muscolo piuttosto che marcate variazioni quantitative. Esiste una discreta predittività del PhA per identificare un rischio nutrizionale M/A. Per le sue relazioni con la forza muscolare il CONUT score potrebbe essere considerato come un probabile indicatore di una situazione di compromissione delle capacità del muscolo di generare forza. Le relazioni del CONUT score con le variabili infiammatorie dimostrano un'evidente stato infiammatorio nei pazienti a rischio di malnutrizione M/A.

## ABSTRACT

**BACKGROUND.** Evaluation of the nutritional status is a key feature of the management of patients affected by chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Anthropometric measurements such as calf circumference (CALF-C) and upper arm circumference (MUAC) are rapid, non-invasive, low-cost, and easy-to-use parameters considered as proxy indexes of muscle mass. The Controlling Nutritional status (CONUT) score is a tool for assessing the risk of malnutrition that is calculated from albumin concentration, total peripheral lymphocyte count, and total cholesterol concentration. To the best of our knowledge, the CONUT score has never been used in COPD patients.

**AIM.** The aim of the present study, carried out in COPD patients was to explore MUAC and CALF-C and to investigate the use of CONUT score and its relationships with different variables of interest.

**METHODS.** Patients were consecutively recruited in a pulmonary rehabilitation unit and assessed within two days of admission. As standard criteria, the MUST criteria (<23.5 cm) were mainly considered for low MUAC and the ESPEN-REC criteria (<33 cm in men and <32 cm in women) for low CALF-C. Furthermore, the MNA criteria (<22 cm and <21 cm), the BARBOSA criteria ( $\leq 34$  cm in men and  $\leq 33$  cm in women) and the MNA criteria (<31 cm) were explored as alternative criteria for low MUAC and low CALF-C. The CONUT score was used to define the risk of malnutrition as Normal (N, 0-1), Low (B, 2-4), Moderate (M, 5-8) or High (A, 9-12). The variables of interest examined in relation to circumferences and CONUT score related to: lung function, disease severity, body composition (estimated with bioimpedance analysis = BIA), raw BIA measures (i.e. phase angle=PhA), muscle strength (i.e. hand grip strength=HGS) and physical function, and biochemical variables regarding nutritional status and inflammation.

**RESULTS.** four-hundred thirty-three COPD patients participated in the study (M 293, F 140; mean age  $69.4 \pm 8.1$  years and body mass index=BMI  $25.8 \pm 5.4$  kg/m<sup>2</sup>): 27.7% underweight, 20.3% normalweight, 30.5% and 21.5% with overweight or obesity respectively.

**MUAC and CALF-C.** The 15.7% of the total sample had low MUAC (MUST), while 46.0% had low CALF-C (ESPEN-REC). MUAC and CALF-C were strongly correlated with BMI; BMI was one point lower in male patients than in female patients for the same MUAC value and by more than two points for the same CALF-C value. MUAC and CALF-C showed good prediction power in comparison of low fat-free mass (FFM). Furthermore, there were moderate correlations of both MUAC and CALF-C with raw BIA variables and

the muscle strength. Weak relationships were found between MUAC or CALF-C and biochemical and inflammatory variables.

**CONUT.** According to the CONUT score, the nutritional risk was N in 33.7%, B in 51.0%, M in 14.8% and A in only 0.5% of COPD patients. The CONUT score was directly but weakly correlated with age and percentage of body fat (%GC) while it did not vary between sexes or according to the severity of the disease. FFM, as well as BMI and spirometric parameters, did not differ between patients at M/A risk compared to the remaining ones. On the contrary, patients at M/A risk presented significant alterations of PhA and IR and reduced values of HGS and MIP. In the prediction of malnutrition risk, the ROC analysis showed low PhA cut-offs in both men (4.0 degrees) and women (3.6 degrees). Fibrinogen and C-reactive protein (PCR) were higher in patients at M/A nutritional risk.

**RELATIONSHIPS BETWEEN CIRCUMFERENCES AND CONUT:** MUAC and CALF-C were significantly lower in the M/A nutritional risk group than in the N/B group. The prevalence of patients with M/A nutritional risk was higher in COPD patients with low MUAC and especially in patients with low CALF-C. Weak relationships were found between circumferences and CONUT score.

**CONCLUSIONS:** Interesting relationships of MUAC and CALF-C were found in COPD patients (for the first time), with raw BIA variables and muscle strength, possibly demonstrating their association with "qualitative" characteristics of the muscle (in terms of structure) and a reduced muscle strength. The CONUT score appears to be correlated to the raw BIA variables but not with FFM, suggesting in these patients a worse "quality" of the muscle rather than marked quantitative variations. A good prediction power of PhA was observed for identifying M/A nutritional risk. Due to its relationship with muscle strength, the CONUT score may be considered as a probable indicator of impaired muscle ability to generate force. The relationships of the CONUT score with inflammatory variables demonstrate an inflammatory state in patients with M/A risk of malnutrition.

## **PREMESSA**

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), in inglese Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), è una patologia polmonare eterogenea caratterizzata da sintomi respiratori cronici (dispnea, tosse, produzione di espettorato, riacutizzazioni) dovuti ad anomalie delle vie aeree (bronchite, bronchiolite) e/o degli alveoli (enfisema) che causano un'ostruzione persistente e spesso progressiva del flusso d'aria (GOLD REPORT, 2023). Questa patologia ha come causa principale il fumo di sigaretta, seguito dall'inquinamento ambientale, professionale e degli ambienti interni (Agusti et al., 2022). Al momento si stima che la BPCO colpisca il 10-11% degli individui d'età superiore ai 30 anni (Adeloye et al., 2022). 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. 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 REPORT, 2023). Il peso sociale ed economico della BPCO è in aumento ed è diventato un importante problema di salute pubblica in tutto il mondo. 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 a oggi riconosciuta come una malattia eterogenea e multiorgano che, oltre ai problemi 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., 2016; GOLD REPORT, 2023).

## **DIAGNOSI E CLASSIFICAZIONE DELLA MALATTIA**

L'OMS ha definito un set minimo d'interventi necessari per la diagnosi di BPCO nell'ambito dell'assistenza primaria, se uno dei seguenti indicatori è presente in un individuo di età superiore a 40 anni, dispnea, tosse cronica, produzione cronica di espettorato, infezioni ricorrenti delle vie aeree inferiori, storia di esposizione ai fattori di rischio, familiarità per BPCO e/o fattori legati all'infanzia, bisogna prendere in considerazione la diagnosi di BPCO e eseguire la spirometria (WHO, 2020). 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 REPORT, 2023). Esistono inoltre alcuni strumenti d'indagine comunemente utilizzati per la BPCO. 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); e sistemi di valutazione del grado di dispnea e stato di salute come mMRC (Modified British Medical Research Council questionnaire) e CAT (COPD Assessment test).

### ***Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)***

L'indice GOLD (*spirometric grading system for disease severity assessment* - Pauwels et al., 2001; Hurd and Pauwels, 2002) classifica la BPCO in quattro stadi in base alla gravità della limitazione al flusso aereo. I pazienti, dopo identificazione dell'ostruzione bronchiale (VEMS/FVC <0,7), 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).

Successivamente a questa classificazione è stato proposto di passare dal semplice sistema di classificazione spirometrica a una strategia di valutazione combinata ABCD (Figura 2) basata sul livello dei sintomi (mMRC o CAT™ - vedi paragrafi successivi), sulla gravità della limitazione del flusso aereo (gradi GOLD 1-4), e sulla frequenza delle riacutizzazioni precedenti. Ora, nel documento GOLD 2023, è stata proposta un'ulteriore evoluzione dello strumento di valutazione combinato ABCD che riconosce la rilevanza clinica delle riacutizzazioni (periodi acuti con peggioramenti dei sintomi respiratori, noti come riacutizzazioni - GOLD REPORT, 2023), indipendentemente dal livello dei sintomi del paziente. La Figura 3 presenta questa nuova proposta. I gruppi A e B sono rimasti invariati, ma i gruppi C e D sono ora fusi in un unico gruppo denominato "E" per evidenziare la rilevanza clinica delle riacutizzazioni. Questa è una proposta che naturalmente dovrà essere convalidata da un'adeguata ricerca clinica (GOLD REPORT, 2023). Analizzando quindi la nuova classificazione di gravità GOLD 2023, i pazienti possono essere divisi in:

- STADIO A: punteggio 0-1 mMRC e punteggio CAT BPCO < 10 e non più di una riacutizzazione nell'anno precedente non seguita da ricovero ospedaliero.
- STADIO B: pazienti con un punteggio mMRC  $\geq$  2 e/o un punteggio CAT BPCO  $\geq$  10 e non più di una riacutizzazione nell'anno precedente non seguita da ricovero ospedaliero.
- STADIO E: fusione dei precedenti stadi C e D. Pazienti che, indipendentemente dal livello dei sintomi, presentano frequenti riacutizzazioni o anche una sola riacutizzazione che abbia comportato il ricovero ospedaliero.

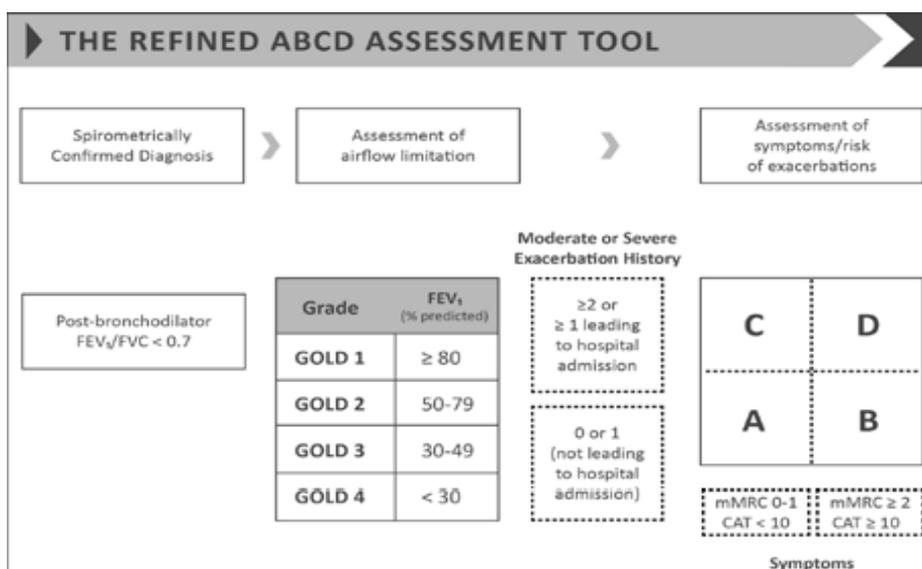


Figura 2 - GOLD 2022. Stadiazione di gravità spirometrica e classificazione iniziale di gravità del paziente BPCO. Adattata da “Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD (GOLD 2022)”

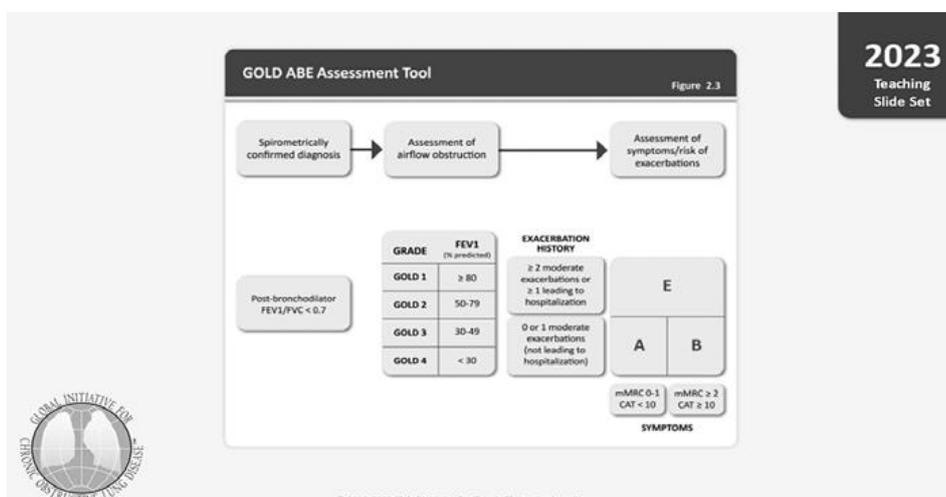


Figura 3 - GOLD 2023. Stadiazione di gravità spirometrica e classificazione iniziale di gravità del paziente BPCO. Adattata da “Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD (GOLD 2023)”

### ***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 REPORT, 2023). 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 (Tabella 2).

Tabella 2 - Metodica per la definizione dell'indice BODE				
	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 $\geq 350 \text{ m}$	Se 250-349 m	Se 150-249 m	Se $< 149 \text{ m}$

### ***mMRC (Modified British Medical Research Council questionnaire)***

Per quel che riguarda i sintomi, il questionario mMRC (Modified British Medical Research Council questionnaire) (Fletcher, 1960) è ritenuto un valido strumento per la determinazione del grado di severità della dispnea, sintomo soggettivo legato a fattori fisiologici, psicologici, sociali e ambientali, ed è risultato ben correlato con lo stato di salute e il rischio di mortalità nei pazienti BPCO.

- 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.

## CAT™ (COPD Assessment Test)

Il CAT™ (COPD Assessment test) (Jones et al., 2009) è una misura unidimensionale di 8 punti basata sullo stato di salute nei pazienti BPCO; il punteggio va da 0 a 40 e correla significativamente con lo stato di salute, la depressione e la mortalità (Figura 4).

**► VALUTAZIONE CAT**

*Per ogni voce riportata sotto, barrare (X) la casella corrispondente che meglio descrive al momento le vostre attuali condizioni. Assicurarsi di selezionare solo una risposta per ogni domanda.*

Esempio: Sono molto contento	<input checked="" type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	Sono molto triste	PUNTEGGIO
Non ho mai tosse	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	Tossisco sempre	
Il mio petto è completamente libero da catarro (muco)	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	Il mio petto è tutto pieno di catarro (muco)	
Non avverto alcuna sensazione di costrizione al petto	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	Avverto una forte sensazione di costrizione al petto	
Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale non avverto mancanza di fiato	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale avverto una forte mancanza di fiato	
Non avverto limitazioni nello svolgere qualsiasi attività in casa	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	Avverto gravi limitazioni nello svolgere qualsiasi attività in casa	
Mi sento tranquillo ad uscire di casa nonostante la mia malattia polmonare	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	Non mi sento affatto tranquillo ad uscire di casa a causa della mia malattia polmonare	
Dormo profondamente	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	Non riesco a dormire profondamente a causa della mia malattia polmonare	
Ho molta energia	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	Non ho alcuna energia	

**Bibliografia:** Jones et al. ERJ 2009; 34 (3): 648-54. **PUNTEGGIO TOTALE:**

Figura 4 - GOLD 2019. Test di valutazione globale dei sintomi CAT™ (COPD Assessment test).

## MALNUTRIZIONE NEL PAZIENTE BPCO

Sebbene definita nel complesso come una malattia respiratoria infiammatoria cronica, la BPCO è eterogenea per quanto riguarda non soltanto gli eventi polmonari ma anche quelle conseguenze sistemiche (ad esempio il decremento ponderale e la ridotta forza muscolare) e comorbidità (ad esempio osteoporosi, diabete e malattie cardiovascolari) che contribuiscono alla gravità della malattia (Schols et al., 2015). Malnutrizione per difetto (denutrizione) e sarcopenia sono manifestazioni extra-polmonari altamente prevalenti nella BPCO, associate a importanti conseguenze in termini di qualità della vita, riacutizzazioni e sopravvivenza (Vanfleteren et al., 2016; Rabe et al., 2017). La malnutrizione è un importante determinante di altri effetti extra-polmonari, tra cui la disfunzione del muscolo scheletrico, l'osteoporosi, le malattie cardiovascolari e la prognosi infausta (Patel et al., 2011; Hsu et al., 2014). In questa prospettiva, la valutazione nutrizionale è essenziale e raccomandata nella gestione della BPCO (Celli et al., 2015), al fine di sviluppare interventi nutrizionali mirati e personalizzati. Nei pazienti BPCO, la perdita di peso e la malnutrizione si sviluppano con il progredire della gravità della malattia (de Blasio et al., 2018). I problemi nutrizionali sono una parte importante della riabilitazione per i pazienti BPCO. Esistono numerosi meccanismi che interferiscono con il funzionamento del sistema respiratorio e la nutrizione gioca un ruolo fondamentale sia nell'ambito di prevenzione che del trattamento della patologia.

L'alterazione dello stato di nutrizione incide sulla funzione polmonare, aumenta il rischio di riacutizzazioni, di ospedalizzazione e di durata della degenza, impattando negativamente sui costi sanitari (Nguyen et al.,2019). Pertanto, la corretta gestione della malnutrizione oltre a migliorare lo stato nutrizionale, influenza i riscontri clinici e consente di ridurre la domanda di assistenza sanitaria (BAPEN, 2020). Le comorbidità della BPCO hanno ricevuto una crescente attenzione da parte dei ricercatori in campi pertinenti; tuttavia, le comorbidità della BPCO legate all'alimentazione, in particolare la malnutrizione, sono state comunemente ignorate (Deng et al., 2023). Solo nelle ultime linee guida GOLD si inizia a prendere più sul serio il tema della malnutrizione in questi pazienti (GOLD REPORT, 2023).

Nello studio di Deng et al. (2023) viene fatta una revisione sistematica dei lavori che parlano di prevalenza di rischio di malnutrizione e di malnutrizione nei pazienti BPCO, 24 studi parlano di prevalenza di malnutrizione e 26 studi parlano di prevalenza di rischio di malnutrizione. La prevalenza della malnutrizione riportata nei pazienti BPCO varia ampiamente dal 10 al 60%. Quest'ampio intervallo può essere correlato alla scelta degli strumenti di misurazione nutrizionale, alle differenze nello stato della malattia e alla combinazione di pazienti con malnutrizione e quelli a rischio di malnutrizione (Deng et al., 2023).

Un cattivo stato di salute può causare la malnutrizione, ma la malnutrizione può anche portare alla malattia e alla riduzione dello stato di salute, per questo motivo, dovrebbero essere utilizzati per valutare lo stato di malnutrizione strumenti di screening appropriati e convalidati (Cederholm et al., 2017; Keogh et al., 2021).

## **RISCHIO NUTRIZIONALE E DIAGNOSI DI MALNUTRIZIONE NEL PAZIENTE BPCO**

La gestione nutrizionale è un aspetto importante da considerare nella riabilitazione per i pazienti BPCO. Esistono numerosi meccanismi che interferiscono con il funzionamento del sistema respiratorio e la nutrizione gioca un ruolo fondamentale, sia nell'ambito di prevenzione che del trattamento della patologia. Uno stato di nutrizione compromesso nei pazienti BPCO incide sulla funzione polmonare, aumenta il rischio di riacutizzazioni, di ricoveri e di degenze nosocomiali, impattando negativamente sui costi sanitari (Nguyen et al.,2019). Pertanto, la corretta gestione della malnutrizione oltre a migliorare lo stato nutrizionale, influenza i riscontri clinici e consente di ridurre la domanda di assistenza sanitaria (BAPEN, 2020). La malnutrizione è una condizione multidimensionale, in tal senso sarebbe opportuno intraprendere un percorso di gestione mediante la collaborazione di un team di esperti, specializzati in diversi settori (Ter Beek et al., 2019). Sebbene la malnutrizione sia un problema importante nella BPCO, di solito viene trascurata durante il

controllo dei pazienti. Diversi criteri possono essere utilizzati per individuare lo stato di malnutrizione, tra cui perdita di peso, basso indice di massa corporea (BMI), antropometria (circonferenza del braccio=MUAC, circonferenza del polpaccio=CALF-C, spessore delle pliche cutanee dei tricipiti), composizione corporea (massa magra), perdita di appetito, ridotta assunzione di cibo e indicatori biochimici (albumina, prealbumina, conta totale dei linfociti) ( Thorsdottir et al., 2001; Soler et al., 2004; Gupta et al., 2010). In realtà, secondo l'ultima dichiarazione di consenso ESPEN sulla malnutrizione (Chederholm et al., 2017), sono state scelte tre variabili per riflettere in modo più accurato la malnutrizione, in particolare la perdita di peso, la riduzione del BMI e la riduzione del FFMI. Con questa prospettiva, è stato stabilito un diagramma del rischio nutrizionale per i pazienti BPCO, basato sulla valutazione prospettica del peso corporeo (cambiamento) e della composizione corporea (Wouters, 2021). Nei pazienti BPCO sono stati utilizzati differenti screening nutrizionali per la valutazione del rischio di malnutrizione come: NRS-2002, MNA-SF e MUST (Shan et al., 2015; Ogan et al., 2020; Baldemir et al., 2021; Davalos-Yerovi et al., 2021;; Huang et al., 2021; Stephenson et al., 2022; Deng et al., 2023; Fekete et al., 2023), ma in questi pazienti non è mai stato utilizzato il CONUT score. Inoltre numerosi studi parlano dell'utilizzo di differenti strumenti per la valutazione della malnutrizione come SGA, GLIM e MNA-full in questi pazienti (Battaglia et al., 2011; Hogan et al., 2017; Mete et al., 2018; Davalos-Yerovi et al., 2021; Kaluzniak-Szymanowska et al., 2021; Deng et al., 2023). La presenza di malnutrizione nel paziente BPCO è sicuramente causa di un peggiore stato di salute con il rischio di riacutizzazioni, ulteriori ricoveri ospedalieri o anche morte del paziente. La malnutrizione colpisce tutti i sistemi del corpo e si traduce sempre in una maggiore vulnerabilità alle malattie, alle complicazioni e in casi estremi anche alla morte (Long et al., 2018).

Di seguito sono stati riportati alcuni degli effetti della malnutrizione sui pazienti BPCO: Aumento del rischio di ricovero in ospedale, degenze più lunghe e maggiori complicazioni alla dimissione, nonché aumento della mortalità associata; Ridotta funzione immunitaria; Ridotto riflesso della tosse che può aumentare il rischio di infezioni toraciche e polmonite; Aumento del rischio di cadute; Aumento del rischio di osteoporosi; Perdita di massa muscolare: inattività e ridotta capacità di lavorare, fare la spesa, cucinare e prendersi cura di sé, generazione di ulcere da pressione e coaguli di sangue; Insufficienza cardiaca; Alterazione dell'equilibrio idro-salino; Apatia, depressione, introversione e deterioramento dei contatti e delle interazioni sociali; Alterazione della temperatura corporea; Struttura e funzione gastrointestinale alterate, compromissione della digestione, dell'assorbimento e della barriera intestinale (Ogan et al., 2020; Espíndola de Araújo et al., 2021; Keog et al., 2021; Gattermann Pereira et al., 2022; Deng et al., 2023; Yde et al., 2023). Nei pazienti

BPCO malnutriti è prevedibile un declino della funzionalità polmonare, un'accelerazione della progressione della malattia e un calo della resistenza alle infezioni, che richiedono ricoveri ricorrenti per riacutizzazione (Gea et al., 2018; Espíndola de Araújo et al., 2021).

Un basso 6MWD in pazienti BPCO rispetto a pazienti sani e una ridotto 6MWD e una SpO<sub>2</sub> più bassa durante il 6MWT erano i migliori marcatori surrogati di inattività durante l'attività fisica quotidiana dei pazienti BPCO (Lee et al., 2017). Le persone con BPCO tendono a essere costrette a letto e hanno una capacità funzionale inferiore, il che peggiora il processo di catabolismo e intensifica la disfunzione del muscolo scheletrico (Espíndola de Araújo et al., 2021). Studi recenti hanno dimostrato che possono essere colpiti più sistemi, compreso il sistema muscolo-scheletrico. I danni al sistema muscolo-scheletrico sono stati principalmente attribuiti a una diminuzione dell'area della sezione trasversale del muscolo, a una riduzione della massa corporea magra, a una diminuzione della resistenza muscolare e maggiore suscettibilità all'affaticamento. Pertanto, non sorprende che le alterazioni muscolari degli arti siano state associate a una ridotta capacità nel camminare, a inattività fisica (Gea et al., 2018) e a intolleranza all'esercizio fisico, ma anche a un aumento della morbilità, della mortalità e a una maggiore ospedalizzazione. Pertanto, la valutazione e il trattamento dei disturbi muscolari legati alla BPCO sono di fondamentale importanza nella gestione completa di questa malattia (Gea et al., 2018; Holden et al., 2020; Teixeira et al., 2020; Gaynor-Sodeifi et al., 2022; Tramontano and Palange, 2023). I pazienti BPCO con un'età media superiore a 65 anni hanno una prevalenza leggermente più elevata di sarcopenia rispetto ai pazienti con età inferiore (He et al., 2023). La sarcopenia è una malattia comune nella popolazione anziana (Choo et al., 2021). La sarcopenia è una condizione in cui l'area della sezione trasversale delle fibre muscolari è ridotta a causa dell'atrofia muscolare e della degradazione delle proteine (He et al., 2023).

## **CIRCONFERENZE DEL BRACCIO (MUAC) E DEL POLPACCIO (CALF-C)**

In letteratura è presente un numero relativamente contenuto di lavori che si sono interessati della misura delle circonferenze del braccio e/o del polpaccio nei pazienti BPCO (Hsu et al., 2014; Ho et al., 2015; Ho et al., 2016 ; Lee et al., 2017; Ahmadi et al., 2022; Han et al., 2022).

### ***Circonferenza del braccio (MUAC)***

Nella BPCO la MUAC è stata considerata in relazione al BMI nel lavoro di Ogan et al. (2020) dove vi era una correlazione inversa tra BMI e MUAC. È da precisare che la MUAC è un noto indicatore proxy del BMI (MUST – Elia et al., 2003). Non tutti i lavori che parlano di bassa MUAC indicano i valori soglia. Nel lavoro di Ho et al. (2016) il valore soglia per

una bassa MUAC (<23,5 cm) era definito secondo “il Mini Nutritional Assessment Taiwan Version-II”. Ememi Ardestani et al. (2016) divide la popolazione in tertili di MUAC:  $\leq 27$  cm,  $27 < \text{MUAC} \leq 31,6$  e  $> 31,6$  cm. Nei pazienti BPCO, una bassa MUAC è stata messa in relazione con la gravità della dispnea e della malattia, parametri respiratori, variabili di classificazione spirometrica o di stadiazione della dispnea come il VEMS (% pred), il VEMS/CVF, il GOLD e l'mMRC (Emami Ardestani et al., 2016; Baig et al. 2018; Arora et al. 2019). Per quel che riguarda la relazione tra MUAC e composizione corporea, nei pazienti BPCO la MUAC è risultata essere correlata direttamente con FFMI e ASMI (stimate con la BIA). In particolare, nel lavoro di Yilmaz et al. (2015) la MUAC è minore nel gruppo con bassa FFMI (<16 kg/m<sup>2</sup>) rispetto al gruppo con FFMI nella norma; nel lavoro di Han et al. (2022) è stato dimostrato che la MUAC era correlata con la FFMI e con l'ASMI (indici per l'identificazione della atrofia muscolo-scheletrica) e nella curva ROC per l'atrofia muscolo-scheletrica sono stati identificati come cut-off della MUAC 24,50 cm per la FFMI e 23,65 cm per l'ASMI. Per quel che riguarda l'esercizio fisico, si è osservata una relazione inversa fra bassa MUAC e 6MWT (Ho et al., 2015), ma anche una relazione inversa della MUAC con l'attività fisica e l'esercizio fisico eccentrico (Mujaddadi et al., 2021; Murakami et al., 2023). Nel lavoro di Khan et al. (2016) una supplementazione energetico/proteica nella dieta di pazienti BPCO dopo 12 settimane non influiva sulla MUAC. In un altro studio, la MUAC e la CALF-C erano più alte (ma non significativamente) negli individui con BPCO che avevano un maggiore apporto di magnesio nella dieta (>188,08 mg/giorno - Ahmadi et al., 2022). Altri studi si sono anche interessati delle possibili relazioni fra MUAC e stato di nutrizione, nei pazienti BPCO, dimostrando che una bassa MUAC era associata a una maggiore prevalenza di rischio di malnutrizione, valutato con NRS-2002 o di malnutrizione, secondo full MNA (Hsu et al., 2014; Baig et al. 2018; Ogan et al., 2020). In aggiunta, nel lavoro di Tomita et al., (2022) si valutava la malnutrizione energetica secondo il quoziente respiratorio e dividendo i pazienti con malnutrizione energetica dai pazienti che non avevano una malnutrizione energetica i primi presentavano una MUAC minore rispetto al secondo gruppo. Infine, una bassa MUAC è emersa come predittore di outcome clinici come rischio di riacutizzazioni, ri-ospedalizzazioni, maggiore degenza ospedaliera e rischio di mortalità (Ho et al, 2016).

### ***Circonferenza del polpaccio (CALF-C)***

La CALF-C è un indicatore antropometrico della massa muscolare che non è stato ancora abbastanza esplorato nei pazienti BPCO (Teixeira et al., 2021). Ahmadi et al. (2021) considerava nei BPCO due cut-off differenti per la CALF-C ( $\leq 34$  cm e  $\leq 32$  cm) dimostrando che la bassa CALF-C ( $\leq 34$  cm) era un buon predittore del VEMS (% pred), tuttavia, non vi

era alcuna correlazione significativa tra  $CC \leq 32$  cm e gravità della malattia. Nel lavoro di Bernardes et al. (2022) è stato dimostrato che i pazienti BPCO con ridotto CALF-C ( $M \leq 34$  cm e  $F \leq 33$  cm, secondo Barbosa-Silvia et al., 2016) erano negli stadi più avanzati della malattia secondo il GOLD. Nel lavoro di Ho et al. (2016) come valore soglia per la bassa CALF-C ( $< 30$  cm) nei pazienti BPCO, viene utilizzato il cut-off secondo “il Mini Nutritional Assessment Taiwan Version-II”. Nei pazienti BPCO, vi era una forte relazione della CALF-C con FFMI e ASMI misurate con la BIA. In particolare nel lavoro di Han et al. (2022) come per la MUAC nella BPCO, la CALF-C correlava fortemente con l’FFMI e l’ASMI e nella curva ROC per l’atrofia muscolo-scheletrica sono stati identificati come cut-off della CALF-C valori di 33,00 cm per la FFMI e 31,80 cm per l’ASMI. Inoltre, Nel lavoro di Wu et al. (2022), sempre nei pazienti BPCO, la CALF-C correlava fortemente con la FFMI ed era un suo determinante nella regressione multipla. Per quel che riguarda l’esercizio fisico, i pazienti con bassa CALF-C mostravano scarsa resistenza all’esercizio fisico (6MWT) nei pazienti BPCO (Ho et al., 2015). Matkovic et al. (2017) nei pazienti BPCO definiva come cut-off per per bassi livelli di attività fisica (misurata con un accelerometro e espressa come passi/al giorno) una  $CALF-C < 36$  cm. Nel lavoro di Chung et al. (2023), pazienti BPCO non ricoverati, dopo 3 mesi e 12 mesi di allenamento, presentavano una maggiore CALF-C rispetto all’inizio dell’allenamento. Come per la MUAC, la CALF-C è stato dimostrato essere, nei pazienti BPCO, un predittore di outcome clinici come malnutrizione (correlato all’SGA e al full MNA) ( Hsu et al., 2014; Teixeira et al., 2021), sarcopenia, frequenti riacutizzazioni, bassa qualità della vita, prolungata degenza ospedaliera e rischio di mortalità (Oliveira et al., 2012; Ho et al., 2016; Sanchez-Rodrigues et al., 2020; Espindola de Araujo et al., 2021; Teixeira et al., 2021; Bernardes et al., 2022).’Per quel che riguarda la sarcopenia (definita secondo l’EWGSOP2), Espindola de Araujo et al. (2021) affermava che la CALF-C nella ROC per definire la sarcopenia era più accurata dell’FFMI sempre per la definizione della sarcopenia.

## **OBIETTIVO DELLO STUDIO**

I principali obiettivi del presente studio, condotti in pazienti BPCO al ricovero in una struttura di riabilitazione, sono stati:

- Valutare le circonferenze del braccio (MUAC) e del polpaccio (CALF-C) in relazione alle variabili d'interesse e al rischio nutrizionale;
- Per la prima volta in questi pazienti abbiamo preso in considerazione l'utilizzo del CONUT score come screening nutrizionale per il rischio di malnutrizione.

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

#### ***Criteria d'inclusione***

- Età  $\geq$  50 anni.
- Ambedue i sessi (M – F).
- BPCO non allettati in stadio GOLD 2, 3 e 4.

#### ***Criteria d'esclusione***

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

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 CORPOREA**

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, statura, BMI e circonferenze di braccio e polpaccio.

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.

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 altimetro e uno stadiometro (SECA 711 and SECA 220, rispettivamente; Hamburg - Germany).

Come indice staturponderale 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):

- 18,5 kg/m<sup>2</sup> ≤ BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> per i normopeso;
- 25 kg/m<sup>2</sup> ≤ BMI < 30 kg/m<sup>2</sup> per i sovrappeso;
- BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> per l'obesità.

Per i sottopeso, è stata presa in considerazione la definizione ESPEN con BMI correlato all'età: BMI < 20 kg/m<sup>2</sup> in < 70 anni o BMI < 22 kg/m<sup>2</sup> in ≥ 70 anni (Cederholm et al., 2015).

### ***Circonferenze del braccio (MUAC) e del polpaccio (CALF-C)***

Anche le circonferenze del braccio e del polpaccio sono parametri utilizzati nella valutazione dello stato nutrizionale. La MUAC è utile a stimare per ragionevole approssimazione il BMI qualora non sia possibile aver conoscenza diretta di peso e/o statura (ad esempio, nei pazienti allettati); un valore di 23,5 cm corrisponde, in linea generale, a un BMI < 20 kg/m<sup>2</sup>. La MUAC è anche presa in considerazione nell'MNA (Guigoz et al., 1996), riduzione significativa se < 22 cm e molto significativa se < 21 cm. La misura della MUAC si effettua con il soggetto a spalle scoperte e in posizione eretta, l'arto superiore disteso (con il gomito esteso) e appena staccato dal tronco, e il palmo della mano volto verso l'interno, cioè verso la faccia laterale della coscia: il metro è sistemato perpendicolarmente all'asse longitudinale del braccio in corrispondenza del punto medio dello stesso. Per identificare il

punto medio del braccio il soggetto flette l'arto superiore a 90° con il palmo della mano volto verso l'alto. L'operatore si pone dietro al soggetto e localizza l'estremità laterale dell'acromion seguendo in senso medio-laterale la superficie superiore del processo spinoso della scapola. Il punto medio del braccio è identificato come quello equidistante fra la proiezione laterale dell'acromion e la parte più distale (il margine inferiore) del processo olecranicco dell'ulna. Il nastro del metro è appoggiato sulla superficie laterale del braccio. Il punto di reperi è segnalato utilizzando la matita dermografica. Si riferisce abbastanza bene alla componente proteica del corpo, ai risultati e alla risposta al supporto nutrizionale. In letteratura sono stati definiti differenti cut-off per la circonferenza del braccio:

- MUAC < 21 cm (Guigoz et al., 1996 – MNA)
- 21 < MUAC < 22 cm (Guigoz et al., 1996 - MNA)
- MUAC < 23,5 cm come indicatore proxy del BMI (Elia et al., 2003 - Surendran et al., 2023 - MUST)

La circonferenza del polpaccio (CALF-C), è significativamente correlata con la FFM e la massa muscolare. Negli anziani è un predittore di disabilità e di alterazione metaboliche quali l'insulinoresistenza. La CALF-C è inclusa in alcune formule per la predizione del peso corporeo (nei pazienti per i quali non è possibile la misura diretta) ed è fra le variabili prese in considerazione nell'MNA (riduzione significativa se < 31 cm - Guigoz et al., 1996). La misura è effettuata con il soggetto in posizione supina. Non esiste un vero e proprio punto di reperi. L'operatore individua e procede alla misura della circonferenza massima compresa fra ginocchio e caviglia. Un fattore confondente specifico può essere rappresentato dalla presenza di edemi declivi. Valori bassi della CALF-C < 31 cm in pazienti ospedalizzati sono indicatori di perdita di massa muscolare e possono essere predittori di riammissione ospedaliera, più lunga degenza ospedaliera e riacutizzazioni frequenti (Rolland et al., 2003; Tarnowski et al., 2020; Teixeira et al., 2020). Come per il braccio, in letteratura sono stati definiti differenti cut-off per la circonferenza del polpaccio:

- CALF-C < 31 cm (Guigoz et al., 1996 – MNA e Rolland et al., 2003)
- CALF-C < 33 cm negli uomini e < 32 cm nelle donne (ESPEN-REC, Barazzoni et al., 2022)
- CALF-C ≤ 34 cm negli uomini e ≤ 33 cm nelle donne (BARBOSA, Barbosa-Silva et al., 2016)

### ***Bioimpedenziometria (BIA)***

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 Human ImTouch analyzer (© DS Medica S.r.l., Milano, Italia), ed elettrodi di contatto monouso. Le letture di impedenza (Z) e PhA 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 reperi 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 reperi 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 prossimalmente rispetto alle articolazioni metacarpo-falangee;
- piede: superficie dorsale del piede, circa sulla linea mediana, appena prossimalmente rispetto alle articolazioni metatarso-falangee.

Gli elettrodi sensori sono stati disposti come segue:

- polso: sulla superficie dorsale, in corrispondenza della bisettrice fra le prominente distali del radio e dell'ulna;
- caviglia: sulla superficie dorsale, in corrispondenza della bisettrice fra il malleolo mediale e il malleolo laterale.

L'IR Z alto 250 kHz e quello basso 5 kHz e l'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). I valori di Z sono normalmente indicizzati alle misure di lunghezza del conduttore.

La FFM e la FFMI ( $FFMI \text{ kg/m}^2 = FFM/statura^2$ ) 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):  $FFM \text{ (kg)} = -11,81 + 0,245 P + 0,298 Ht^2/R + 0,148 Ht$  (+ 5,284 se uomini). La FM (kg) è stata calcolata come il peso corporeo totale meno la FFM e il FMI ( $\text{kg/m}^2$ ) come  $FM/statura^2$ . 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).

## DIAGNOSI DI MALNUTRIZIONE E DEL RISCHIO DI MALNUTRIZIONE

La diagnosi di malnutrizione 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>
- 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).

### *Controlling Nutritional Status score (CONUT)*

Il CONUT score (Controlling Nutritional Status. de Ulíbarri et al., 2005) è uno screening nutrizionale per la valutazione del rischio di malnutrizione, che consente una valutazione rapida dello stato nutrizionale di tutti i pazienti sottoposti ad analisi di routine. È calcolato dall'albumina sierica, dalla conta totale dei linfociti periferici e dal colesterolo sierico totale. In base ai valori riscontrati nel paziente viene attribuito un punteggio per ciascuno dei tre parametri. Sulla base del punteggio totale, il rischio di malnutrizione (Figura 5) risulta normale (N) (punteggio 0-1), basso (B) (2-4), moderato (M) (5-8) o alto (A) (9-12). Inoltre abbiamo diviso i pazienti in due gruppi in base al CONUT score in rischio di malnutrizione Normale/Basso (N/B): CONUT score<5 e rischio di malnutrizione Moderato/Alto (M/A): CONUT score≥5.

<i>Assessment of undernutrition degree by CONUT</i>				
<i>Parameter</i>	<i>Undernutrition Degree</i>			
	<i>Normal</i>	<i>Light</i>	<i>Moderate</i>	<i>Severe</i>
Serum Albumin (g/dl)	3.5 - 4.5	3.0 - 3.49	2.5 - 2.9	< 2.5
Score	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>6</b>
Total Lymphocytes/ml	> 1600	1200-1599	800-1199	< 800
Score	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Cholesterol (mg/dl)	> 180	140-180	100-139	< 100
Score	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Screening Total Score	<b>0 - 1</b>	<b>2 - 4</b>	<b>5 - 8</b>	<b>9 - 12</b>

Nutr. Hosp. (2005) 20 (1) 38-45

J. Ignacio de Ulíbarri y cols.

Figura 5 - Definizione del CONUT score

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

### ***HGS***

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 è stato considerato il valore medio (la media aritmetica dei sei valori registrati per l'emilato D e ND) (Roberts et al., 2011; Gerodimos et al., 2017).

Tempo di somministrazione: 5 min.

Attrezzatura: Un dinamometro portatile ben calibrato

### ***6MWD***

Il test della camminata dei 6 minuti (6 minutes walking test, 6MWT) è principalmente una misura dell'efficienza cardiorespiratoria del soggetto. È un test facile, ben tollerato e sicuro che permette una misura della capacità funzionale. La variabile considerata nella presente tesi è la distanza percorsa nell'eseguire il test 6MWD.

L'esame si svolgeva facendo camminare il soggetto per 6 minuti lungo un corri-odoio 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).

### ***Forza muscolare respiratoria (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. Il MIP è

la maggiore pressione negativa generata da una persona che inspira con tutta la sua forza contro una via aerea occlusa. Il MEP, 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. Il MIP e il MEP sono stati misurati secondo il metodo descritto da Black e Hyatt (Black and Hyatt, 1969) con un dispositivo MicroRPM (CareFusion, Hoechberg, Germania).

### **DIAGNOSI DI SARCOPENIA**

La diagnosi di Sarcopenia è stata definita con la misurazione della circonferenza del polpaccio e la dinamopenia. Il paziente è stato definito sarcopenico quando presentava una bassa CALF-C secondo ESPEN-REC (vedi paragrafo circonferenze materiali e metodi) e dinamopenico (vedi paragrafo dinamopenia) (Cruz-Jentoft et al., 2019; Barazzoni et al, 2022).

### **DIAGNOSI DI DINAMOPENIA**

La dinamopenia è stata individuata come riduzione dell'HGS secondo i criteri dell'European Working Group on Sarcopenia in Older People EWGSOP-2 (Cruz-Jentoft et al., 2019). 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).

### **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'espirazione 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 (VC); 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’espirazione venga protratta per almeno 6 secondi. Successivamente, per la misurazione dei volumi dinamici, il paziente è invitato ad eseguire le medesime manovre ma con sforzo, facendo in modo che la espirazione venga protratta per almeno 6 secondi. In questo modo si ricavano i valori del volume espiratorio massimo in un secondo (VEMS) che, unitamente alla CVF, consente il calcolo del loro rapporto (VEMS/CVF) grazie al quale si può definire l’ostruzione bronchiale, qualora esso sia inferiore al 70%.

## **VARIABILI BIOCHIMICHE**

I campioni di sangue venoso di routine sono stati prelevati entro 24 ore dal ricovero. Sono state selezionate le seguenti variabili riguardanti lo stato nutrizionale e l’infiammazione: albumina, colesterolo, conta dei linfociti, conta dei neutrofili, emoglobina, proteina C-reattiva (PCR), fibrinogeno. Inoltre sono stati analizzati i rapporti tra variabili infiammatorie: linfociti/neutrofili (NLR), PCR/albumina (CAR) e fibrinogeno/albumini (FAR).

## **METODI DI VALUTAZIONE DELLA GRAVITÀ DELLA MALATTIA**

### ***GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)***

L’indice GOLD (Pauwels et al., 2001; Hurd and Pauwels, 2002) classifica la BPCO in quattro stadi in base alla gravità della limitazione al flusso aereo. I pazienti, dopo identificazione dell’ostruzione bronchiale (VEMS/FVC <0,7), 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 REPORT, 2023).

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 (Tabella 2).

	Punteggio 0	Punteggio 1	Punteggio 2	Punteggio 3
1) BMI	Se > 21 kg/m <sup>2</sup>	Se ≤ 21 kg/m <sup>2</sup>		
2) VEMS (%)	Se ≥ 65%	Se 50-64%	Se 36-49%	Se ≤ 35%
3) MRC	Se = 0-1	Se = 2	Se = 3	Se = 4
4) 6MWD	Se ≥ 350 m	Se 250-349 m	Se 150-249 m	Se < 149 m

### ***mMRC (Modified British Medical Research Council questionnaire)***

Per quel che riguarda i sintomi, il questionario mMRC (Modified British Medical Research Council questionnaire) (Fletcher et al., 1960) è ritenuto un valido strumento per la determinazione del grado di severità della dispnea, sintomo soggettivo legato a fattori fisiologici, psicologici, sociali e ambientali, ed è risultato ben correlato con lo stato di salute e il rischio di mortalità nei pazienti BPCO.

- 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.

## **ANALISI STATISTICA**

I valori sono stati riportati come media±deviazione standard (DS) se non diversamente specificato. L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando SPSS versione 28.0. I confronti tra i gruppi sono stati condotti mediante analisi della varianza (ANOVA) e il modello lineare generalizzato. Coefficiente di correlazione di Pearson e correlazione parziale sono stati usati per valutare l'associazione tra variabili. Regressione multipla e regressione logistica sono state scelte per le analisi multivariate. La predittività di talune variabile è stata ulteriormente valutata con l'analisi ROC (Receiver Operating Characteristic curve).

## RISULTATI

### CARATTERISTICHE GENERALI

Hanno preso parte al protocollo sperimentale 433 pazienti (293 uomini e 140 donne) con BPCO. In Tabella 1.1 sono mostrate, separatamente per sesso, le caratteristiche generali, i valori relativi a parametri respiratori, composizione corporea (stimata a partire dalla BIA), forza muscolare e 6MWD, e parametri infiammatori. Come atteso, peso (+9,3%) e statura erano maggiori negli uomini (+8,4%), mentre il BMI era più alto nelle donne (+7,9%). L'età media del campione era di  $69,4 \pm 8,1$  anni; il 28% dei pazienti era d'età  $\geq 75$  anni. Le caratteristiche generali dei pazienti con età  $\geq 75$  anni divisi per sesso sono descritte nella Tabella 1.1 bis.

La prevalenza di individui normopeso, sottopeso, sovrappeso e obesi era rispettivamente pari al 27,7%, 20,3%, 30,5% e 21,5% del campione complessivo; il sottopeso era più frequente nel sesso maschile e l'obesità nel sesso femminile (Figura 1.1).

In relazione alla gravità della malattia, la percentuale di pazienti BPCO nei diversi stadi spirometrici GOLD era pari a 30,3% nello stadio 2, 39,5% nello stadio 3 e 30,3% nello stadio 4; gli uomini erano meno numerosi nello stadio 2 e più numerosi nello stadio 4 (Figura 1.2). Per entrambi i sessi la maggioranza dei pazienti era nello stadio 3. Il valore medio dell'indice BODE era  $6,5 \pm 2,2$ , senza differenza fra sessi (M  $6,5 \pm 2,3$ ; F  $6,7 \pm 2,0$ ); il 20,2% dei pazienti aveva un punteggio compreso tra 1 e 4 punti, il 40,3% tra 5 e 7 punti e il 39,5% tra 8 e 10 punti (Figura 1.3 e Figura 1.4). La frequenza più elevata si osservava per il punteggio 9 in entrambi i sessi. Secondo la scala della dispnea mMRC, il 6,6% dei pazienti era classificato nel grado 2, il 23,3% nel grado 3 e il 70,1% nel grado 4 (senza differenze fra sessi: M 8,3-21,9-69,8%; F 3,4-26,1-70,6%)

Per quanto riguarda la composizione corporea (Tabella 1.1), la FFM era maggiore (+31,7%), mentre FM (-6,2%) e %GC (-13,1%) erano minori nel sesso maschile. La FFMI variava da un minimo di  $10,9 \text{ kg/m}^2$  (M  $10,9 \text{ kg/m}^2$ , F  $13,7 \text{ kg/m}^2$ ) ad un massimo di  $25,3 \text{ kg/m}^2$  (M  $25,3 \text{ kg/m}^2$ , F  $22,6 \text{ kg/m}^2$ ); vi era una maggiore prevalenza di donne con FFMI 15-16  $\text{kg/m}^2$ , e di uomini con FFMI 17-18  $\text{kg/m}^2$  (Figura 1.5). Bassi valori di FFMI sono stati osservati nel 24,0% dell'intero campione, senza differenza fra sessi. L'81,8% dei pazienti BPCO con basso FFMI era anche sottopeso (M 77,8%, F 100%). La prevalenza di basso FFMI aumentava progressivamente negli stadi GOLD 2→3→4, e anche nei pazienti con BODE 8-10 (Figura 1.6). Nella Tabella 1.2 sono mostrate le variabili d'interesse rispetto alla presenza o meno di basso FFMI. Interessante è notare come vi fosse una notevole diminuzione della forza muscolare e della MUAC e della CALF-C nei pazienti con basso FFMI rispetto ai pazienti con FFMI nella norma ( $p < 0,001$ ).

Analizzando le variabili BIA tal quali, il PhA era pari a  $4,60 \pm 1,03$  gradi (min 2,00; max 7,80) mentre l'IR medio era di  $0,815 \pm 0,032$  (min 0,730; max 0,930), con una modesta differenza tra sessi (Tabella 1.1; rispettivamente  $p=0,010$  e  $p=0,081$ ). Le due variabili BIA tal quali correlavano significativamente tra loro ( $r=-0,877$ ;  $p<0,001$ ); in Figura 1.7 è mostrata la relazione tra PhA e IR nei due sessi.

Sia l'PhA che l'IR riconoscevano come propri predittori l'età, la FFM e anche lo stadio GOLD (o in alternativa il punteggio BODE) (dati non mostrati).

Per quanto riguarda la forza muscolare (Tabella 1.1), HGS (+56,3%), MIP (+21,0%) e MEP (+16,7%) erano in media più alte nel sesso maschile che in quello femminile ( $p<0,001$ ). Il valore massimo dell'HGS era di 56 kg negli uomini e di 34 kg nelle donne, con valori minimi rispettivamente di 6 e 7 kg (Figura 1.8). Il MIP massimo era di 115 mmH<sub>2</sub>O negli uomini e di 97 mmH<sub>2</sub>O nelle donne, mentre il MEP massimo era di 192 mmH<sub>2</sub>O negli uomini e di 120 mmH<sub>2</sub>O nelle donne. I valori minimi di MIP negli uomini e nelle donne erano rispettivamente di 11 mmH<sub>2</sub>O negli uomini e di 10 mmH<sub>2</sub>O nelle donne, mentre per il MEP erano rispettivamente di 16 mmH<sub>2</sub>O nelle donne e 17 mmH<sub>2</sub>O negli uomini.

Secondo i criteri EWGSOP-2, il 43,9% del campione era dinamopenico e interessava il 48,1% dei pazienti di sesso maschile e il 35,0% di sesso femminile.

Per quel che riguarda la 6MWD, il valore mediano era maggiore nei pazienti rispetto alle pazienti (Tabella 1.1 Il 45,4% dei pazienti non è riuscito ad eseguire il test (M 41,0% e F 55,3%), il 9,4% ha percorso <150 m, il 6,1% fra 150 e 250 m, l'11,9% fra 250 e 350 m e infine il 27,2%  $\geq 350$  m. La maggior parte dei pazienti che non hanno eseguito il test erano in uno stadio GOLD 4 (60,1%), presentavano un punteggio BODE elevato (86,4% fra 8 e 10) e un grado mMRC pari a 4 (91,0%).

Per quanto riguarda le variabili biochimiche (Tabella 1.1), l'emoglobina aveva come valore medio del campione  $13,3 \pm 1,8$  g/dl e vi era una differenza tra i sessi, cosa che non era evidente per l'albumina. La PCR risultava leggermente più elevata nel sesso femminile (Figura 1.9). I pazienti presentavano nel 35,2% dei casi valori di PCR>5 e nel 24,3% valori di PCR>10 mg/L. Non emergevano differenze statisticamente significative fra sessi per il fibrinogeno, con una maggiore prevalenza sia degli uomini che delle donne nel range tra 300 e 350 mg/L (Figura 1.10); il 26,9% della popolazione in studio ha mostrato valori di fibrinogeno  $\geq 450$  mg/dL. L'NLR era leggermente più alto negli uomini che nelle donne ( $p=0,041$ ), il 30,5% dei pazienti aveva valori di NLR >3,34 e tutto il campione presentava livelli più elevati rispetto ai valori riscontrati in letteratura per la popolazione generale (Fest et al 2018; Meng et al., 2018; Luo et al., 2019; Walzik et al., 2021). Per i rapporti FAR e CAR non vi erano differenze significative tra pazienti uomini e pazienti donne.

## CIRCONFERENZE DEL BRACCIO (MUAC) E DEL POLPACCIO (CALF-C)

Per questa tesi sono state specificamente prese in considerazione le misure antropometriche MUAC e CALF-C (Tabella 1.1). La MUAC era in media leggermente inferiore nei pazienti ( $27,2 \pm 4,4$  cm, min 17,4, max 40,2) rispetto alle pazienti ( $28,4 \pm 4,5$ , min 16,7, max 41,3), mentre non esisteva alcuna differenza fra sessi per la CALF-C (M  $33,1 \pm 4,2$  cm, min 22,0 max 46,2; F  $32,7 \pm 4,0$  cm, min 22,1 max 47,0). Le Figure 1.11 e 1.12 indicano che i valori più frequenti di MUAC erano compresi tra 26 e 29 cm negli uomini e tra 23 e 26 cm nelle donne, mentre per la CALF-C la percentuale più alta di pazienti BPCO si osservava tra 33 e 35 cm in ambedue i sessi. Come atteso, esisteva un'evidente correlazione fra MUAC e CALF-C – tuttavia soltanto di grado moderato – con  $r=0,691$  nel sesso maschile e  $r=0,584$  nel sesso femminile ( $r=0,809$  per l'intero campione) (Figura 1.13).

Dopo aggiustamento per sesso e età, con il medesimo valore di MUAC il BMI risultava di un punto inferiore ( $-0,94$  kg/m<sup>2</sup>) nei pazienti a confronto con le pazienti BPCO. Un'analoga osservazione valeva anche per la CALF-C, con una differenza in quel caso di  $-2,35$  kg/m<sup>2</sup> (Tabella 1.3). Nell'analisi multivariata la MUAC differiva in funzione dall'età e dagli stadi GOLD, ma non dal sesso, oppure in funzione di sesso, età e punteggio BODE. La CALF-C variava in funzione di sesso, età e stadi GOLD oppure di età e punteggio BODE (dati non mostrati).

Come riassunto nella Tabella 1.4 rispetto ai diversi cut-off proposti dalla letteratura, il 15,7% del campione totale presentava una MUAC  $<23,5$  cm, il 9,8%  $<22$  cm e il 5,6%  $<21$  cm; in tutti i casi la bassa MUAC era più frequente nel sesso femminile. Per quanto riguarda la CALF-C (Tabella 1.4), il 46,0% dei pazienti BPCO presentava valori inferiori ai cut-off ESPEN-REC ( $<33$  cm per M e  $<32$  cm per F) con il 47,8% per i pazienti e il 42,3% per le pazienti. Queste percentuali aumentavano (totale 53,3%: M 55,7%, F 48,9%) con i criteri BARBOSA (M  $\leq 34$  cm; F  $\leq 33$  cm) e si riducevano (totale 32,9%: M 33,6%; F 31,4%) con i criteri MNA ( $<31$  cm). Tutti i pazienti BPCO con ridotta MUAC (criteri MUST) presentavano anche bassa CALF-C (criteri ESPEN-REC), ma soltanto il 34,2% dei pazienti con bassa CALF-C presentavano anche bassa MUAC.

Per quel che riguarda la gravità della malattia, nello stadio GOLD 4 il 27,9% dei pazienti presentava bassa MUAC e il 56,2% bassa CALF-C. Il 61,1% dei pazienti con bassa MUAC e il 50,0% dei pazienti con bassa CALF-C avevano un punteggio BODE 8-10. MUAC e CALF-C correlavano inversamente e significativamente con il BODE, anche dopo aggiustamento per sesso ed età, ma meno significativamente per la MUAC: MUAC vs. BODE  $r=-0,203$ , CALF-C vs. BODE  $r=-0,291$  ( $p<0,001$ ). MUAC e CALF-C differivano significativamente fra le diverse categorie GOLD (riduzione progressiva da 2 a 4), ma non

fra le diverse categorie mMRC, anche dopo aggiustamento per sesso ed età (dati non mostrati).

Nella Tabella 1.5 sono descritte le differenti variabili secondo normale e bassa MUAC (criteri MUST) mentre nella Tabella 1.6 le stesse variabili sono descritte per normale e bassa CALF-C (criteri ESPEN-REC).

### ***Circonferenze e composizione corporea***

L'FFMI diminuiva significativamente nei pazienti BPCO con bassa MUAC o con bassa CALF-C (Tabelle 1.5 e 1.6). Come atteso, si osservavano significative relazioni di MUAC e CALF-C con FFM e FFMI (Tabella 1.7). Il 53,9% dei pazienti BPCO con basso FFMI presentavano bassa MUAC e il 94,1% bassa CALF-C. L'analisi ROC mostrava dei cut-off per basso FFMI rispettivamente per sesso maschile e sesso femminile pari a: 25,2 e 27,4 cm per la MUAC; 31,1 e 30,6 cm per la CALF-C. Le AUC erano in tutti i casi intorno a 0,900 (Tabella 1.8 e 1.8bis).

In riferimento alle variabili BIA tal quali, L'PhA era minore e l'IR era maggiore nei pazienti BPCO con bassa MUAC e bassa CALF-C rispetto a quelli con valori nella norma (Tabelle 1.5 e 1.6). Dopo aggiustamento per età e sesso, il PhA correlava positivamente e l'IR negativamente con MUAC e CALF-C (Tabella 1.7). Tali correlazioni persistevano anche dopo correzione per composizione corporea sia per PhA (con MUAC  $r=0,314$  e con CALF-C  $r=0,389$ ;  $p<0,001$ ), sia dell'IR (con MUAC  $r=-0,289$  e con CALF-C  $r=-0,369$ ;  $p<0,001$ ).

### ***Circonferenze e forza muscolare***

Come mostrato nella Tabella 1.5, anche dopo aggiustamento per età e sesso si osservavano valori inferiori di HGS, MIP e MEP nei pazienti con bassa MUAC rispetto ai pazienti con MUAC normale; stessa cosa succedeva per i pazienti con bassa CALF-C rispetto ai pazienti con CALF-C normale (Tabella 1.6). Come indicato in Tabella 1.7, l'HGS, la MIP e la MEP, dopo correzione per sesso e età, correlavano significativamente sia con la MUAC che con la CALF-C, ma solo la MIP e la MEP continuavano ad essere correlate alle circonferenze anche dopo correzione per composizione corporea: MUAC e MIP:  $r=0,160$  ( $p=0,001$ ); MUAC e MEP:  $r=0,125$  ( $p=0,012$ ); CALF-C e MIP:  $r=0,207$  ( $p<0,001$ ); CALF-C e MEP:  $r=0,140$  ( $p=0,005$ ).

Per quel che riguarda la 6MWD, non vi era relazione con la MUAC ma vi era una debole relazione con la CALF-C (Tabella 1.7).

Quando si prendeva in considerazione la dinamopenia il 70% dei pazienti con bassa MUAC (M 57% e F 75%) e il 56% dei pazienti con bassa CALF-C (M 53% e F 69%) erano

dinamopenici. Interessante è considerare che 87 pazienti non risultavano dinamopenici ma presentavano una bassa CALF-C mentre 75 pazienti dinamopenici avevano una normale CALF-C. Considerando la sarcopenia secondo la bassa CALF-C e la dinamopenia nel presente campione, il 70,1% (M 69,1%, F 75,0%) dei pazienti con bassa MUAC e il 55,6% (M 56,5%, F 53,4%) dei pazienti con bassa CALF-C risultavano sarcopenici.

### ***Circonferenze e variabili emato-biochimiche***

Per quel che riguarda le variabili emato-biochimiche selezionate, nei pazienti con bassa MUAC, erano l'emoglobina, l'albumina, la PCR e il CAR diminuivano significativamente rispetto ai pazienti con MUAC nella norma (Tabella 1.5). Per i pazienti con bassa CALF-C diminuivano significativamente, emoglobina, albumina, colesterolo, neutrofili PCR, CAR e NLR (Tabella 1.6). La MUAC e la CALF-C correlavano, anche se debolmente, con emoglobina, albumina, neutrofili, fibrinogeno, FAR e NLR; la PCR correlava solo con la CALF-C (Tabella 1.7).

### ***Circonferenze e rischio nutrizionale***

Le relazioni con il rischio nutrizionale con le circonferenze sono descritte in un successivo paragrafo.

## **CONUT SCORE**

Il valore mediano del CONUT score era pari a 2 (IQR 3) nell'intero campione, senza differenze tra sessi (Tabella 1.1). La distribuzione dei valori nell'intero campione era la seguente: punteggio 0 nel 17,3%, punteggio 1 nel 16,4%, punteggio 2 nel 18,7%, punteggio 3 nel 19,4%, punteggio 4 nel 12,9%, punteggio 5 nel 7,4%, punteggio 6 nel 4,6%, punteggio 7 nell'1,8%, punteggio 8-9 nell'1,4% dei pazienti. La distribuzione dei pazienti secondo il CONUT score (uomini e donne), è mostrata nella Figura 1.14; la maggiore prevalenza sia per gli uomini che per le donne era per un CONUT score di 3. Non vi era alcun rischio di malnutrizione (cioè, rischio normale=N) nel 33,7% dei pazienti, rischio basso (=B) nel 51,0%, rischio moderato (=M) nel 14,8% e rischio alto (=A) solo nello 0,5%, senza differenza significativa fra sessi (Figura 1.15). La prevalenza di rischio nutrizionale M/A era maggiore nei pazienti d'età  $\geq 75$  anni (totale 22,1%; M 24,4%; F 15,6%) che in quelli d'età  $< 75$  anni (totale 12,5%; M 13,3%; F 11,1%) come mostrato in Figura 1.16.

Per quanto riguarda i singoli componenti del CONUT score, si osservava ipoalbuminemia modesta nel 40,2% e moderata/severa nel 9,0% dei pazienti, ipocolesterolemia lieve nel 39,3% e moderata/severa nel 23,1% e riduzione del numero dei linfociti lieve nel 18,9% e moderata/severa nel 13,1%.

Nelle Tabelle 1.9 e 1.9 bis sono mostrate le differenti variabili secondo il rischio di malnutrizione N/B e M/A rispettivamente in tutto il campione e solo nella popolazione anziana ( $\geq 75$  anni).

### ***CONUT score e gravità della malattia***

La prevalenza del rischio nutrizionale M/A era simile nei diversi stadi GOLD spirometrici; a conferma, il CONUT score non era correlato al VEMS (%pred) (Tabella 1.10).

Al contrario, la prevalenza del rischio nutrizionale aumentava progressivamente nelle diverse categorie BODE (9,7%, 12,5% e 20,6%;  $p < 0,05$ ), ma non nelle categorie mMRC (12,5%, 9,5%, 15,8%;  $p = 0,348$ ); inoltre è stata riscontrata una debole correlazione del punteggio BODE con il CONUT score ( $r = 0,243$ ;  $p < 0,001$ ).

Come indicato nella Tabella 1.10 il GOLD e l'mMRC non differivano tra pazienti con rischio nutrizionale M/A rispetto a quelli con rischio nutrizionale N/B, la differenza era appena significativa ( $p = 0,052$ ) per il punteggio BODE. La regressione logistica confermava che il rischio nutrizionale (CONUT score) variava in base al BODE e all'età ma non in base ad altri parametri come sesso, GOLD, mMRC e VEMS (% pred).

### ***CONUT score e composizione corporea***

I valori medi di FFM e di FFMI non differivano significativamente tra pazienti a rischio nutrizionale N/B o M/A (Tabella 1.9). Al contrario la percentuale di grasso corporeo (%GC) era ridotta nei pazienti con rischio di malnutrizione anche dopo aggiustamento per età, sesso e peso (N/B  $30,0 \pm 0,2\%$ ; M/A  $28,4 \pm 0,5\%$ ;  $p = 0,003$ ).

I pazienti BPCO con CONUT score  $\geq 5$  presentavano un basso FFMI nel 27,3% del campione ma tale percentuale non era significativamente diversa rispetto a quella dei pazienti (23,4%) con CONUT score  $< 5$ . Non vi era nessuna correlazione della FFM e della FFMI con il CONUT score, mentre esisteva una debole associazione con la %GC (Tabella 1.10).

Per quanto riguarda le variabili BIA tal quali, l'PhA era più basso e l'IR più alto nei pazienti con rischio nutrizionale M/A piuttosto che N/B (Tabella 1.9). Tale relazione persisteva anche dopo correzione per sesso, età e peso (PhA: N/B  $4,70 \pm 0,05$  vs M/A  $4,04 \pm 0,11$  gradi; IR: N/B  $0,812 \pm 0,001$  vs M/A  $0,834 \pm 0,003$ ;  $p < 0,001$ ). Sia l'PhA che l'IR correlavano in modo consistente con il CONUT score (Tabella 1.10). L'analisi ROC mostrava dei cut-off per rischio nutrizionale M/A, rispettivamente per sesso maschile e sesso femminile, pari a 3,95 gradi nel sesso maschile e a 3,63 gradi nel sesso femminile. L'AUC era alto nelle donne (0,908), meno negli uomini (0,744) (Tabella 1.11 e 1.11bis)

### ***CONUT score e forza muscolare***

Per quanto riguarda la forza muscolare, vi era un'evidente diminuzione di HGS, MIP e MEP nel gruppo a rischio nutrizionale M/A (Tabella 1.9), che si confermava dopo aggiustamento per composizione corporea per HGS e MIP ma non per il MEP. Il CONUT score si associava, anche se debolmente, con HGS, MIP e MEP (Tabella 1.10).

Il valore della 6MWD era inferiore nei pazienti con rischio M/A rispetto ai pazienti con rischio N/B (Tabella 1.9); inoltre si osservava una modesta correlazione fra CONUT score e 6MWD (Tabella 1.10).

Una condizione di dinamopenia si osservava nel 68,2% (M 75,5%; F 47,1%) dei pazienti BPCO a rischio nutrizionale M/A vs il 39,5% (M 42,6%; F 33,3%) in quelli a rischio nutrizionale N/B (Figura 1.18). Come mostrato nella Figura 1.19, la dinamopenia era più frequente per un rischio nutrizionale M/A sia al di sopra che al di sotto dei 75 anni e in entrambi i sessi. In accordo, l'81,5% dei pazienti dinamopenici d'età  $\geq 75$  anni erano a rischio nutrizionale M/A vs il 59,0% dei pazienti dinamopenici  $< 75$  anni.

Considerando la sarcopenia (vedi metodi), il 43,9% (M 51,0%; F 23,5%) dei pazienti con rischio nutrizionale M/A erano sarcopenici vs il 21,8% (M 21,7%; F 22,0%) di quelli con rischio N/B; negli anziani tali percentuali salivano, per il campione nel suo complesso, a 51,9% (M 54,5%; F 40,0%).

### ***CONUT score e variabili emato-biochimiche***

Per quanto riguarda le variabili biochimiche e infiammatorie rispetto al rischio di malnutrizione, come è possibile vedere in Tabella 1.9, tutte le variabili variavano significativamente tra i gruppi  $CONUT < 5$  e  $CONUT \geq 5$ . In particolare, tralasciando le variabili che fanno parte della definizione di CONUT (albumina, colesterolo e linfociti), l'emoglobina era significativamente più bassa nei pazienti con rischio nutrizionale M/A mentre fibrinogeno e PCR erano più elevati in questi pazienti rispetto ai pazienti non a rischio di malnutrizione (Tabella 1.9). Quindi possiamo affermare che c'era un'evidente stato infiammatorio rispetto ai pazienti non a rischio nutrizionale. Per quanto riguarda le relazioni di CONUT con queste variabili è stata riscontrata una relazione moderata con l'emoglobina, l'NLR e il FAR e relativamente più debole con PCR, fibrinogeno e CAR (Tabella 1.10).

### **CONUT SCORE E CIRCONFERENZE DEL BRACCIO E DEL POLPACCIO**

Valutando le relazioni del CONUT con MUAC e CALF-C il valore mediano del CONUT score era minore e la prevalenza di rischio nutrizionale M/A maggiore per i pazienti con bassa MUAC (Tabella 1.5). Un'analoga osservazione valeva per la CALF-C (Tabella 1.6).

I valori medi di MUAC e CALF-C erano di poco (ma significativamente) inferiori nel gruppo a rischio nutrizionale M/A rispetto al gruppo N/B (Tabella 1.9). Inoltre, nei pazienti con CONUT score  $\geq 5$  si osservava una prevalenza più elevata di bassa MUAC (24,2% vs 14,1%) e bassa CALF-C (60,0% vs 43,5%) rispetto ai pazienti con CONUT score  $< 5$  (Figura 1.17). Nella Tabella 1.10 anche dopo correzione per sesso l'associazione tra CONUT score e MUAC o CALF-C era particolarmente debole.

Rispetto alla CALF-C i pazienti con bassi valori di tale circonferenza presentavano una prevalenza più elevata di rischio nutrizionale secondo i criteri ESPEN-REC (19,9 % vs 11,3%) e anche secondo i criteri BARBOSA (19,3% vs 10,6%) e criteri MNA (21,4% vs 12,2%). Per la MUAC la prevalenza di rischio nutrizionale era secondo i criteri MUST (23,9% vs 13,9%) e secondo i criteri MNA (33,3% vs 25,0% vs 13,7%).

## DISCUSSIONE

Il lavoro che qui si presenta ha voluto esaminare taluni aspetti applicativi relativi alla valutazione nutrizionale nei pazienti BPCO, con due fondamentali obiettivi: utilizzare le circonferenze di braccio (MUAC) e polpaccio (CALF-C); analizzare la possibilità di applicazione, per la prima volta, del CONUT score. Sia le circonferenze che il CONUT score sono stati analizzati alla luce dei criteri interpretativi proposti dalla letteratura e si sono anche considerate le loro relazioni con diverse variabili d'interesse a cui si fa di seguito un breve cenno introduttivo.

**Gravità della malattia.** Il documento GOLD (global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD, 2023 report) fornisce una sintesi aggiornata dei sistemi di classificazione clinica del paziente BPCO: GOLD, BODE e mMRC sono diffusamente e comunemente utilizzati nella diagnosi del paziente e in numerosissimi lavori sono stati messi in relazione con outcome di interesse clinico a cominciare da comorbidità e mortalità.

**Composizione corporea.** Una diminuzione della FFM e del FFMI è comune nei pazienti BPCO (Wouters, 2021; Wang et al., 2023) e ha effetti avversi sulla loro capacità di esercizio fisico, dispnea, funzione dei muscoli respiratori e mortalità (Fekete et al., 2023; Wang et al., 2023). Allo stesso modo, la %GC e il grasso viscerale aumentano il rischio di esacerbazione della BPCO e il rilascio di mediatori dell'infiammazione (Agusti et al., 2012; Karakioulaki et al., 2020; Wang et al., 2023).

In letteratura, nei pazienti BPCO, l'PhA è stato correlato alla gravità della malattia, allo stato nutrizionale, alla funzione muscolare, alla prognosi ed è anche associato a un rischio più elevato di mortalità (de Blasio et al., 2017; de Blasio et al., 2019; De Benedetto et al., 2023; Wang et al., 2023). Valori alterati di IR sono stati associati a ridotta funzionalità polmonare, minore forza dei muscoli periferici e respiratori, basso BMI e prognosi sfavorevole nei pazienti BPCO (de Blasio et al., 2017; de Blasio et al., 2019; Orea-Tejeda et al., 2022).

**Forza muscolare.** Per quanto riguarda la forza muscolare, l'HGS è associata alla gravità, morbilità e mortalità della BPCO (Sousa-Santos et al., 2017; Lee et al., 2017; Holden et al., 2021). Inoltre, la debolezza dei muscoli respiratori, valutata mediante MIP e MEP, aumenta il rischio di mortalità nei pazienti BPCO, e la debolezza dei muscoli respiratori in particolare è un fattore di rischio per riacutizzazione, che richiede il nuovo ricovero in ospedale (Lee et al., 2019). Il 6MWD, come misura dell'idoneità cardiovascolare, è un predittore indipendente stabilito di molteplici esiti avversi sulla salute per le persone che vivono con BPCO, in particolare la morte prematura (Gaynor-Sodeifi et al., 2022).

**Parametri d'inflammatione.** La BPCO è riconosciuta come una malattia infiammatoria cronica con riacutizzazioni (Milne and Sin, 2020); in particolare è una condizione infiammatoria dell'apparato respiratorio che provoca ostruzione delle vie aeree, ed è noto che vi è un aumento dei livelli sierici di marcatori infiammatori. In ambito clinico, la PCR è comunemente considerata un indicatore affidabile di un'infezione o infiammazione acuta (Kurtipek et al., 2015; Baldemir et al., 2022). Il fibrinogeno è anch'esso considerato uno dei biomarcatori infiammatori più ampiamente valutati, essendo un modulatore chiave dell'inflammatione e dello sviluppo della fibrosi, nonché del danno tissutale. L'associazione tra fibrinogeno circolante e rischio di BPCO è stata studiata da un gran numero di studi (Milne and Sin, 2020; Zhou et al., 2020).

### **CIRCONFERENZE DEL BRACCIO (MUAC) E DEL POLPACCIO (CALF-C)**

La MUAC e la CALF-C sono misure antropometriche che possono essere utilizzate insieme alla plicometria per la stima delle circonferenze/aree muscolari, rispettivamente del braccio e del polpaccio, ma possono anche essere adoperate direttamente come indicatori proxy della massa muscolare; questa è una prospettiva particolarmente interessante nella ricerca di parametri che possano risultare efficaci nella valutazione dello stato di nutrizione in ambito clinico. Nello specifico di questa tesi, va sottolineato che i dati relativi a MUAC e CALF-C nei pazienti BPCO sono relativamente scarsi (vedi Introduzione).

### **CIRCONFERENZA DEL BRACCIO (MUAC)**

La MUAC è associata alla composizione corporea e in particolare alla massa muscolare appendicolare (Bering et al., 2018). In vari studi è stata messa in relazione con la presenza di malnutrizione e risulta predittiva di una serie di outcome clinici quali maggiore durata di ospedalizzazione e rischio di mortalità (Powell-Tuck et al., 2003; Wijnhoven et al., 2010; Tsai et al. 2011; de Hollander et al., 2013; Benitez-Brito et al., 2016; Ho et al, 2016; Shaap et.al 2018; Takimoto et al. 2022; Uchida et al., 2023).

### ***Identificazione della bassa MUAC***

Come valore medio, la MUAC risultava sostanzialmente in linea con quanto presente in letteratura per i pazienti BPCO (ad esempio in: Hsu et al., 2014; Ho et al., 2015; Ho et al., 2016; Han et al., 2022). La bassa MUAC è stata valutata secondo i cut-off (vedi metodi) MUST (Elia et al., 2003) o MNA (Guigoz et al., 1996); si tratta di una modalità diagnostica apparentemente non ancora applicata in letteratura nella BPCO. La percentuale di pazienti con bassa MUAC secondo i criteri MNA (che sono più restrittivi) era minore rispetto a quella definita secondo i criteri MUST; questi ultimi erano già stati utilizzati da Ho et al. (2016) per identificare pazienti BPCO con più elevata mortalità.

Al fine di ottenere risultati più specifici, il nostro studio si è riproposto innanzi tutto una rivalutazione delle relazioni fra MUAC e massa corporea. La MUAC è utilizzata di frequente come indicatore proxy del BMI (Elia, 2003 – MUST), di potenziale utilità in tutte quelle condizioni in cui la misura di peso e/o statura è difficile, ad esempio nei pazienti allettati. Secondo i dati del presente studio la MUAC era fortemente correlata al BMI, come già segnalato nei pazienti BPCO da Ogan et al. (2020); rispetto a quel lavoro si segnala peraltro la presenza di una differenza fra sessi: a 23,5 cm (cut-off MUST) corrispondeva un BMI di 21 kg/m<sup>2</sup> negli uomini e di 22 kg/m<sup>2</sup> nelle donne; a 21 cm (cut-off MNA livello superiore) rispettivamente di 18,4 e 19,4 kg/m<sup>2</sup>; a 20 cm (cut-off MNA livello inferiore) un BMI rispettivamente di 17,4 e 18,3 kg/m<sup>2</sup>. Nel complesso, per lo stesso valore di MUAC il BMI era inferiore di un punto nei pazienti BPCO di sesso maschile. Volendo identificare una condizione di sottopeso (BMI<22 kg/m<sup>2</sup>) in individui ≥70 anni la MUAC era pari a 24,4 cm negli uomini e a 23,5 cm nelle donne; di fatto è un valore in linea con il cut-off MUST e maggiore rispetto ai cut-off MNA. I cut-off MNA apparivano eccessivamente restrittivi e corrispondono a valori di BMI troppo bassi. I cut-off da noi definiti potrebbero essere utilmente considerati in futuri lavori in pazienti BPCO; le differenze fra sessi vanno rivalutate e confermate.

### ***MUAC, variabili respiratorie e gravità della malattia***

Come già indicato da Emami Ardestani et al. (2016), Baig et al. (2018) e Arora et al. (2019), anche nella presente tesi la MUAC risultava correlata positivamente alla VEMS (%pred) e al rapporto VEMS/CVF. Per quel che riguarda la gravità della malattia, come già segnalato da Arora et al. 2019, i pazienti BPCO in GOLD 4 presentavano in media una MUAC significativamente inferiore (27,9% con bassa MUAC secondo MUST). Rispetto alla letteratura disponibile, nessun lavoro ha preso in considerazione nei pazienti BPCO il punteggio BODE in relazione alla MUAC. Nel nostro campione il 61,1% dei pazienti con bassa MUAC avevano un punteggio BODE 8-10 e la MUAC correleva inversamente e significativamente con il BODE, anche dopo aggiustamento per sesso ed età.

Nel nostro campione non vi erano particolari differenze per la mMRC nel gruppo bassa MUAC rispetto a quello con MUAC normale. Questa osservazione non conferma quanto riportato in precedenza nel lavoro di Baig et al. (2018) e anche da Emami Ardestani et al. (2016) che studiavano la dispnea con il “visual analog score”.

Nel complesso, nell’analisi multivariata la MUAC differiva in funzione dall’età e dagli stadi GOLD, ma non dal sesso, oppure in funzione di sesso, età e punteggio BODE.

### ***MUAC e composizione corporea***

La relazione della MUAC con la composizione corporea (dalla BIA) è stata studiata nei pazienti BPCO in due lavori (Yilmaz et al., 2015; Han et al., 2022). Come per il lavoro di Yilmaz et al. (2015), anche nel presente lavoro la MUAC era minore nel gruppo con basso FFMI rispetto al gruppo con FFMI nella norma; Yilmaz et al. (2015) considerava basso un FFMI <16 kg/m<sup>2</sup>, mentre nel nostro campione la bassa FFMI era <17 kg/m<sup>2</sup> per il genere maschile e a <15 kg/m<sup>2</sup> per il genere femminile (vedi metodi).

In accordo con Han et al. (2022) nella presente tesi la MUAC correlava fortemente con il FFMI. A differenza del lavoro di Han et al. (2022), abbiamo eseguito l'analisi ROC separata per i due sessi. L'area sotto la curva (AUC) nel lavoro di Han era di 0,932 per tutto il campione mentre nel nostro campione era comunque alta, pari a 0,908 negli uomini e a 0,899 nelle donne. I cut-off della MUAC per predire una bassa FFMI erano per Han di 24,50 cm, mentre nella presente tesi erano di 25,15 cm per gli uomini e di 27,40 cm nelle donne.

### ***MUAC e variabili BIA tal quali***

L'interesse per valutare la MUAC in relazione ai parametri BIA tal quali, PhA e IR (direttamente misurati dalla BIA) sta nel fatto che sono espressione della massa cellulare metabolicamente attiva dell'organismo (BCM), della distribuzione dell'acqua tra i compartimenti intra ed extracellulari e dell'integrità delle membrane cellulari (de Blasio et al., 2017; de Blasio et al., 2019).

In assenza di dati disponibili in letteratura nei pazienti BPCO, la MUAC risultava nei nostri pazienti moderatamente correlata sia con l'PhA che con l'IR e tale relazione permaneva anche dopo correzione per età, sesso e FFM, evidenziando una sua associazione con caratteristiche "qualitative" del muscolo (in termini di struttura).

### ***MUAC e forza muscolare***

Per quanto riguarda la forza muscolare, in letteratura, l'HGS è stato associato alla gravità della patologia, alle comorbidità e alla mortalità nei pazienti BPCO (Sousa-Santos et al., 2017; Lee et al., 2017; Holden et al., 2021). Inoltre, la scarsa forza dei muscoli respiratori, valutata mediante MIP e MEP, aumenta il rischio di mortalità nei pazienti BPCO, ed è un fattore di rischio per le riacutizzazioni, di ulteriori ricoveri ospedalieri ed è anche associata a una più elevata mortalità (Lee et al., 2019; De Benedetto et al., 2023).

Non esistono nei pazienti BPCO lavori in letteratura sulla relazione tra MUAC e forza muscolare. Nel presente studio anche dopo aggiustamento per età e sesso si osservavano valori inferiori di HGS, MIP e MEP nei pazienti con bassa MUAC rispetto a quelli con MUAC normale. L'HGS, la MIP e la MEP, dopo correzione per sesso e età, correlavano significativamente con la MUAC, e tale correlazione persisteva per MIP e la MEP anche

dopo correzione per composizione corporea. Inoltre, il 70% dei pazienti con bassa MUAC erano dinamopenici. In sintesi, e non sorprendentemente, la bassa MUAC si associa con una riduzione della forza muscolare e con una più evidente dinamopenia, un altro aspetto di potenziale interesse in termini clinici. Al contrario, nella presente tesi non è stata trovata una relazione significativa tra MUAC e 6MWD a differenza del lavoro di Ho et al. (2015) che ha osservato una relazione inversa fra bassa MUAC e 6MWT in pazienti BPCO.

### ***MUAC e variabili biochimiche***

Nessun lavoro in letteratura si è interessato nei pazienti BPCO della relazione tra MUAC e variabili biochimiche o infiammatorie. In questo studio, l'emoglobina, l'albumina, la PCR e il CAR erano significativamente inferiori nei pazienti con bassa MUAC rispetto ai pazienti con MUAC nella norma. Per altro verso, la MUAC correlava anche se debolmente con emoglobina, albumina, neutrofili, fibrinogeno, FAR e NLR. Questo tipo di relazioni è probabilmente dal collegare al concetto generale di malnutrizione con o senza presenza di infiammazione (de Blasio et al., 2018).

### **CIRCONFERENZA DEL POLPACCIO (CALF-C)**

La CALF-C rappresenta uno strumento ampiamente utilizzato per la valutazione della massa muscolare appendicolare e per la diagnosi di sarcopenia (Gonzalez et al. 2021; Barazzoni et al., 2022) ed è considerata un indicatore di massa muscolare dell'arto inferiore (Gonzalez et al., 2021). È stata indicata come predittore di disfagia in pazienti anziani che necessitano di assistenza a lungo termine (Kurosawa et al., 2019). Altri studi l'hanno messa in relazione con ulteriori outcome quali mortalità, bassa qualità di vita e severità della malattia (Oliveira et al., 2012; Wijnhoven et al., 2010; Ho et al., 2016; Weng et al., 2018; Sanchez-Rodrigues et al., 2020; Espindola de Araujo et al., 2021; Teixeira et al., 2021; Bernardes et al., 2022; Wei et al., 2022; Santer et al., 2023; Uchida et al., 2023).

In generale, la CALF-C è più utilizzata per la valutazione dello stato di nutrizione rispetto alla MUAC e può essere utilizzata come dato isolato oppure integrata all'interno di strumenti di valutazione come ad esempio l'MNA (e anche i criteri per la sarcopenia). Ad oggi, un certo numero di studi ha fornito dati sull'applicazione della CALF-C nei pazienti BPCO (Oliveira et al., 2012; Hsu et al., 2014; Ho et al., 2015; Ho et al., 2016; Matkovic et al., 2017; Sanchez-Rodrigues et al., 2020; Ahmadi et al., 2021; Espindola de Araujo et al., 2021; Teixeira et al., 2021; Bernardes et al., 2022; Han et al., 2022; Wu et al., 2022; Chung et al., 2023).

### ***Identificazione della bassa CALF-C***

In letteratura il valore medio della CALF-C variava nei pazienti BPCO da 30 a 34 cm (ad esempio: Ho et al., 2015; Ho et al., 2016; Bernardes et al., 2022; Han et al., 2022), mentre nella presente tesi il valore medio di CALF-C era intorno a 33 cm sia nel sesso maschile che nel sesso femminile. In letteratura le relazioni fra CALF-C e BMI non sono particolarmente studiate; anche nei nostri dati, comunque, si osservava una relazione con il BMI che differiva significativamente fra sessi; per la stessa CALF-C il valore di BMI era notevolmente più basso nelle donne che negli uomini. Sotto un punto di vista pratico, volendo identificare una condizione di sottopeso ( $BMI < 22 \text{ kg/m}^2$ ) in individui  $\geq 70$  anni la CALF-C risultava di 29,9 cm negli uomini e di 27,6 cm nelle donne, quindi un valore nettamente al di sotto di tutti i cut-off considerati (MNA, ESPEN-REC e BARBOSA). Sulla base di tali evidenze resta aperta la possibilità di utilizzare anche il CALF-C come indicatore proxy del BMI.

I cut-off per la CALF-C sono stati sviluppati in letteratura sulla base della capacità di predire bassa massa muscolare e/o sarcopenia (REF), piuttosto che in relazione con il BMI. Se si fa riferimento a quanto indicato dalla ESPEN-REC quasi il 50% del campione studiato presentava una bassa CALF-C, in altre parole questo suggeriva una diffusa e notevole riduzione della massa muscolare degli arti inferiori.

### ***CALF-C e gravità della malattia***

Per quel che riguarda la gravità della malattia, la CALF-C differiva significativamente fra le diverse categorie GOLD (riduzione progressiva da 2 a 4), ma non fra le diverse categorie mMRC, anche dopo aggiustamento per sesso ed età (dati non mostrati). Inoltre, un'elevata percentuale dei pazienti BPCO con bassa CALF-C presentavano un punteggio BODE 8-10. La CALF-C correlava inversamente e significativamente con il BODE, anche dopo aggiustamento per sesso ed età. Nel complesso, la prevalenza di bassa CALF era chiaramente associata alla gravità della BPCO, evidenziando ancora una volta la necessità di considerare con particolare attenzione i problemi nutrizionali dei pazienti negli stadi più avanzati della malattia.

### ***CALF-C e composizione corporea***

In questo studio, l'FFMI era minore nei pazienti BPCO con bassa CALF-C, mentre in linea con i lavori di Han et al. (2022) e Wu et al., (2022), FFM e ASMI (misurate con la BIA) correlavano fortemente e significativamente con la CALF-C. A differenza del lavoro di Han et al. (2022), abbiamo eseguito l'analisi ROC separata per i due sessi. L'area sotto la curva (AUC) nel lavoro di Han era di 0,942 per tutto il campione mentre nel nostro campione era di 0,949 negli uomini e di 0,878 nelle donne. Il cut-off della CALF-C per

predire un basso FFMI erano nel lavoro di Han et al., (2022) di 33,0 cm, mentre nella presente tesi erano di 31,2 cm per gli uomini e di 30,6 cm nelle donne, forse per differenze etniche o di setting (pazienti ambulatoriali vs. pazienti in riabilitazione).

Nessun lavoro in letteratura si è finora occupato nei pazienti BPCO delle relazioni tra variabili BIA tal quali e CALF-C. Nella presente tesi, l'PhA era minore e l'IR era maggiore nei pazienti BPCO con bassa CALF-C rispetto ai pazienti con valori nella norma. Inoltre, vi era una moderata correlazione tra CALF-C e queste variabili che persisteva anche dopo correzione per composizione corporea. In linea di massima, questi risultati sono in linea con quanto già discusso a proposito della MUAC.

### ***CALF-C e forza muscolare***

Nessun lavoro si è occupato della relazione tra CALF-C e forza muscolare nei pazienti BPCO. L'HGS, il MIP e il MEP diminuivano significativamente nei pazienti con bassa CALF-C rispetto ai pazienti con CALF-C normale e correlavano significativamente con la CALF-C, ma solo la MIP e la MEP continuavano ad essere associate alle circonferenze anche dopo correzione per composizione corporea. Il 56% dei pazienti con bassa CALF-C erano dinamopenici. In altre parole, la misura della CALF-C sembra un potenziale indicatore anche della presenza di una ridotta forza muscolare. Per altro verso, si osservava una debole associazione fra 6MWD e CALF-C in linea con il precedente lavoro di Ho et al. (2015).

### ***CALF-C e variabili biochimiche***

Nessun lavoro in letteratura, parla di relazioni tra CALF-C e variabili biochimiche e/o infiammatorie nei pazienti BPCO. Per i pazienti con bassa CALF-C diminuivano significativamente emoglobina, albumina, colesterolo, neutrofili PCR, CAR e NLR. Come per la MUAC vi erano deboli relazioni della CALF-C con queste variabili.

### ***Confronto fra MUAC E CALF-C***

Tutti i pazienti BPCO con ridotta MUAC (criteri MUST) presentavano anche bassa CALF-C (criteri ESPEN-REC), ma soltanto il 34,2% dei pazienti con bassa CALF-C presentavano anche bassa MUAC. La relazione con il BMI era significativamente differente fra sessi per entrambe le circonferenze. La correlazione con PhA e IR era più stretta per la CALF-C che per la MUAC. Stessa cosa valeva anche per le relazioni con la forza muscolare. La PCR correlava solo con la CALF-C.

## **CONTROLLING NUTRITIONAL STATUS (CONUT) SCORE**

In ambito clinico la valutazione del rischio nutrizionale (screening come prima fase del processo di gestione nutrizionale dell'individuo/paziente), può essere effettuata utilizzando

diversi strumenti, alcuni dei quali includono una o più variabili di laboratorio (Seron-Alberola et al., 2022, Di Vincenzo et al., 2023). Nel paziente BPCO sono stati finora applicati vari strumenti di screening nutrizionali come MNA-SF, MUST e NRS-2002 (Shan et al., 2015; Ogan et al., 2020; Baldemir et al., 2021; Davalos-Yerovi et al., 2021; Huang et al., 2021; Stephenson et al., 2022; Deng et al., 2023; Fekete et al., 2023). In questa tesi ci siamo concentrati sul CONUT score, che viene calcolato sulla base di tre parametri misurati di routine, cioè albumina, colesterolo e conta linfocitaria. Il CONUT score può essere considerato come una variabile continua (punteggio 0-12) o trasformato in categorie; lo studio originale descriveva quattro categorie di rischio di malnutrizione: normale (punteggio 0-1), basso (punteggio 2-4), moderato (punteggio 5-8) e alto (9-12) (de Ulíbarri et al., 2005). Questo strumento di screening è divenuto popolare negli ultimi anni, essendo ampiamente applicato in pazienti con differenti tipi di tumore, ictus, insufficienza cardiaca, malattia coronarica, frattura dell'anca, cirrosi epatica (Peng et al., 2021; Huang et al., 2022; Di Vincenzo et al., 2023; Liu et al., 2023). In malattie così diverse, il CONUT score ha dimostrato di essere un predittore indipendente di outcome quali complicanze durante il ricovero ospedaliero, ictus ricorrente, eventi cardiovascolari e mortalità per tutte le cause (Peng et al. al., 2021; Huang et al., 2022; Di Vincenzo et al., 2023; Liu et al., 2023). Per quanto riguarda le malattie respiratorie, il CONUT score è stato applicato nei pazienti con tumore del polmone (Peng et al., 2021) ma non, per quanto è emerso dalla letteratura, nei pazienti BPCO. Per tale motivo un altro obiettivo di questo studio è stato quello di valutare, per la prima volta, l'utilizzo del CONUT e le sue relazioni con variabili d'interesse.

### ***CONUT score e gravità della malattia***

Nel complesso, non sono emerse particolari relazioni fra CONUT score e indici standard di gravità della malattia. Da una parte, la prevalenza di rischio nutrizionale M/A aumentava progressivamente nelle categorie BODE verso i valori più elevati ed era anche presente una debole correlazione fra punteggio BODE e CONUT score, ma dall'altra esso non si associava né al GOLD né all'mMRC. La regressione logistica confermava che il rischio nutrizionale M/A variava in base al BODE e all'età ma non in base ad altri parametri come sesso, GOLD, mMRC e VEMS (% pred).

### ***CONUT score e composizione corporea***

I risultati della presente tesi mostrano valori medi simili per FFM o FFMI, e una piccola differenza di %GC, tra i gruppi a rischio M/A vs. N/B. Per quanto riguarda le correlazioni tra composizione corporea e CONUT, solo la %BF era inversamente e debolmente correlata con il CONUT score. Risultati molto significativi sono invece emersi in relazione alle variabili

BIA tal quali PhA e IR. Esisteva una netta differenza tra i pazienti a rischio M/A vs. N/B, e anche una consistente correlazione di PhA e IR con il I CONUT score.

In altre parole, il rischio nutrizionale secondo CONUT sembra essere correlato alle variabili BIA tal quali e non alla composizione corporea così come ricavata dalle stime della FFM, suggerendo un alterata struttura della FFM (peggiore “qualità” del muscolo) piuttosto che marcate variazioni quantitative. Interessante notare come l’analisi ROC indicasse una discreta predittività del PhA per identificare un rischio nutrizionale M/A; resta aperta l’ipotesi di una valutazione dell’uso combinato di CONUT score e variabili BIA tal quali per una migliore, ma anche rapida, analisi dello stato di nutrizione in in termini predittivi di outcome clinici d’interesse.

### ***CONUT score e forza muscolare***

Nel nostro campione di pazienti BPCO si osservava una marcata diminuzione della forza muscolare (HGS e MIP) nel gruppo a rischio nutrizionale M/A (-16,7% per HGS, -14,5% per MIP e -8,7% per MEP), che in buona parte perdurava anche dopo aggiustamento per FFM. Inoltre, HGS, MIP e MEP correlavano significativamente e inversamente con il CONUT score. In altre parole, i pazienti ad alto rischio nutrizionale avevano una forza muscolare intrinseca inferiore, suggerendo il CONUT score come indicatore di una situazioni di compromissione delle capacità del muscolo di generare forza. Anche la 6MWD è risultata ridotta nei pazienti a rischio nutrizionale M/A e correlata in modo significativo con il CONUT score.

### ***CONUT score e infiammazione***

Ciascuno dei tre parametri considerati per il calcolo del CONUT score (albumina, conta linfocitaria e colesterolo) differiva significativamente fra pazienti con CONUT score <5 vs. CONUT score ≥5. Fibrinogeno e PCR erano più elevati in questi pazienti rispetto ai pazienti non a rischio malnutrizione. Quindi possiamo affermare che c'era un’evidente stato infiammatorio rispetto ai pazienti non a rischio nutrizionale.

Per quanto riguarda le relazioni di CONUT con le variabili infiammatorie è stata riscontrata una relazione moderata con l’emoglobina, l’NLR e il FAR e relativamente più debole con PCR, fibrinogeno e CAR.

## **CIRCONFERENZE E RISCHIO NUTRIZIONALE**

La ricerca in letteratura ha permesso di recuperare un solo lavoro che mette in relazione la MUAC con il rischio nutrizionale (identificato con l’NRS-2002) in un piccolo gruppo di 41 pazienti BPCO (Ogan et al., 2020); la MUAC risultava inferiore nei pazienti a rischio con la presenza di una forte correlazione inversa statisticamente significativa tra le due variabili

(Ogan et al., 2020). Nel nostro caso il valore mediano relativo al CONUT score e la prevalenza di rischio nutrizionale M/A differivano fra pazienti con bassa vs. normale MUAC. Inoltre, i pazienti con CONUT score  $<5$  presentavano una MUAC più alta rispetto ai pazienti con CONUT score  $\geq 5$ . Il 60,0% dei pazienti a rischio nutrizionale per il CONUT presentavano anche una bassa CALF-C secondo i criteri ESPEN-REC, mentre soltanto il 24,2% dei pazienti con CONUT  $<5$  presentavano una bassa MUAC secondo i criteri MUST. Questo suggerirebbe indirettamente che c'è un po' più di concordanza tra CALF-C e CONUT rispetto alla MUAC.

Assai significative erano le evidenze rispetto alla CALF-C: i pazienti con bassi valori di tale circonferenza presentavano una prevalenza più elevata di rischio nutrizionale secondo i criteri standard e anche secondo i criteri alternativi.

## CONCLUSIONI

Il presente studio fornisce dati più concreti sull'uso di MUAC e CALF-C nei pazienti BPCO. Emerge una elevata prevalenza di bassi valori per entrambe le circonferenze. Inoltre, MUAC e CALF-C mostravano una buona predittività nei confronti dei bassi valori di massa magra alipidica (FFM). In particolare è possibile sottolineare la presenza di significative relazioni delle due circonferenze con le variabili BIA tal quali e con le variabili di forza muscolare a probabile dimostrazione della loro associazione con caratteristiche “qualitative” del muscolo (in termini di struttura) e come potenziali indicatori anche della presenza di una ridotta forza muscolare.

Per quanto interessa il CONUT score, novità assoluta è il suo utilizzo per la prima volta nei pazienti con BPCO. Dai presenti risultati il CONUT identifica una discreta percentuale di pazienti BPCO a moderato rischio di malnutrizione (punteggio 5-8). Non vi erano particolari relazioni del CONUT score con gli indici standard di gravità della malattia e con la composizione corporea; e sembra essere correlato alle variabili BIA tal quali e non alla composizione corporea, suggerendo in questi pazienti una peggiore “qualità” del muscolo piuttosto che marcate variazioni quantitative. Interessante notare come l'analisi ROC indicasse una discreta predittività del PhA per identificare un rischio nutrizionale M/A. Per le sue relazioni con la forza muscolare il CONUT score potrebbe essere considerato come un probabile indicatore di una situazione di compromissione delle capacità del muscolo di generare forza. Le relazioni del CONUT score con le variabili infiammatorie dimostrano un'evidente stato infiammatorio nei pazienti a rischio di malnutrizione M/A. Dai risultati ottenuti sembrerebbe esserci una maggiore concordanza tra CONUT e CALF-C rispetto alla MUAC; ulteriori studi potrebbero confermare questa relazione a dimostrazione del possibile utilizzo della CALF-C come indicatore del rischio di malnutrizione nei pazienti con BPCO.

In conclusione, ulteriori studi sono necessari a riguardo ma il CONUT score sembra essere uno strumento utile nella valutazione clinica dei pazienti con BPCO.

**TABELLE E FIGURE RISCHIO NUTRIZIONALE E STATO DI  
NUTRIZIONE NELLA BRONCOPNEUMOPATIA CRONICO  
OSTRUTTIVA (BPCO)**

Tabella 1.1

Caratteristiche generali, composizione corporea, variabili BIA tal quali, forza muscolare e variabili infiammatorie di 433 pazienti con BPCO divisi per sesso.

	Pazienti			
	Uomini (n. 293)	Donne (n. 140)	Totali (n. 433)	
Età (anni)	69,8±8,0	68,4±8,1	69,4±8,1	
Statura (cm)	164,8±7,2	152,0±6,2	160,7±9,1	**
Peso (kg)	68,4±16,2	62,6±13,4	66,5±15,6	**
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,1±5,2	27,1±5,5	25,8±5,4	**
VEMS (%pred)	39,2±17,9	46,0±18,0	41,4±18,2	**
VEMS/CVF	53,0±9,5	55,7±9,2	53,8±9,5	*
GOLD	3 (2)	3 (1)	3 (2)	**
BODE	7 (4)	7 (3)	7 (4)	
mMRC	4 (1)	4 (0)	4 (1)	
MUAC (cm)	27,2±4,4	28,4±4,5	27,6±4,5	*
CALF-C (cm)	33,1±4,2	32,7±4,0	33,0±4,2	
FFM (kg)	49,8±7,0	37,8±5,4	45,9±8,6	**
FFMI (kg/m <sup>2</sup> )	18,3±2,0	16,4±2,0	17,7±2,2	**
FM (kg)	18,7±9,8	24,9±8,6	20,7±9,9	**
%GC (%)	25,5±8,5	38,6±6,4	29,8±10,0	**
PhA (gradi)	4,70±1,02	4,41±1,01	4,60±1,03	*
IR	0,813±0,032	0,819±0,031	0,815±0,032	
HGS (kg)	28,6±7,9	18,3±5,4	25,3±8,7	**
MIP (mm H <sub>2</sub> O)	53,4±21,4	44,2±17,4	50,4±20,6	**
MEP (mm H <sub>2</sub> O)	78,1±27,2	67,4±22,0	74,4±26,2	**
6MWD (m)	60 (380)	0 (300)	2 (360)	*
CONUT	2,5 (3)	2 (2)	2 (3)	
Emoglobina (g/dL)	13,5±1,8	12,9±1,6	13,3±1,8	**
Albumina (g/dL)	3,47±0,39	3,41±0,35	3,46±0,38	
Colesterolo (mg/dL)	163±37	183±36	169±38	**
Linfociti (n/mmc)	1,98±0,79	2,18±0,95	2,05±0,85	*
Neutrofilii (n/mmc)	5,33±2,42	5,04±2,28	5,24±2,38	
Fibrinogeno (mg/dL)	346 (176)	350 (173)	347 (176)	
PCR (mg/L)	2,16 (10,33)	2,25 (6,87)	2,16 (8,75)	*
CAR	1,06 (0,32)	1,06 (0,21)	1,06 (0,26)	
FAR	0,10 (0,06)	0,10 (0,05)	0,10 (0,05)	
NLR	2,47 (2,23)	2,06 (1,73)	2,32 (2,12)	*

Dati espressi come media±deviazione standard (DS) o mediana e intervallo interquartile (IQR).

\*\*p<0,001; \*p<0,05 tra i due sessi. Abbreviazioni: BMI: indice di massa corporea; VEMS (%pred): volume espiratorio massimo in un secondo; VEMS/CVF: rapporto volume espiratorio massimo in un secondo e capacità vitale forzata; GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; BODE: *Body-mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise*; mMRC: *Modified British Medical Research Council questionnaire*; MUAC: circonferenza del braccio; CALF-C: circonferenza del polpaccio; FFM: massa magra alipidica; FFMI: indice di massa magra alipidica; FM: massa grassa; %GC: percentuale di grasso corporeo; PhA: angolo di fase a 50kHz; IR: rapporto multifrequenza 250kHz/5kHz; HGS: forza di presa della mano; MIP: massima pressione inspiratoria; MEP: massima pressione espiratoria; 6MWD: *six minute walking distance*; CONUT: *Controlling nutritional status*; FAR: rapporto fibrinogeno-albumina; PCR: proteina C reattiva; CAR: rapporto Proteina C reattiva-albumina; NLR: rapporto neutrofilii-linfociti.

Tabella 1.1 bis

Caratteristiche generali, composizione corporea, variabili BIA tal quali, forza muscolare e variabili infiammatorie nei 122 pazienti con BPCO (90M-32F) di età $\geq$ 75 anni divisi per sesso.

	Pazienti			
	Uomini (n. 90)	Donne (n. 32)	Totali (n. 122)	
<b>Età (anni)</b>	78,9 $\pm$ 3,5	79,2 $\pm$ 3,1	78,9 $\pm$ 3,4	
<b>Statura (cm)</b>	162,7 $\pm$ 6,5	150,1 $\pm$ 6,4	159,4 $\pm$ 8,5	**
<b>Peso (kg)</b>	66,7 $\pm$ 14,3	60,3 $\pm$ 12,8	65,0 $\pm$ 14,1	*
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,2 $\pm$ 5,1	26,7 $\pm$ 4,9	25,6 $\pm$ 5,1	
<b>VEMS (%pred)</b>	44,1 $\pm$ 17,4	56,0 $\pm$ 16,9	47,2 $\pm$ 18,0	**
<b>VEMS/CVF</b>	54,9 $\pm$ 9,1	58,4 $\pm$ 7,8	55,8 $\pm$ 8,9	
<b>HGS (kg)</b>	25,1 $\pm$ 6,3	15,9 $\pm$ 2,9	22,7 $\pm$ 6,9	**
<b>MIP (mm H<sub>2</sub>O)</b>	49,9 $\pm$ 17,5	42,6 $\pm$ 14,2	48,0 $\pm$ 17,0	*
<b>MEP (mm H<sub>2</sub>O)</b>	71,8 $\pm$ 22,1	63,3 $\pm$ 18,7	69,6 $\pm$ 21,5	
<b>6MWD (m)</b>	2 (360)	0 (180)	0 (344)	*
<b>FFM (kg)</b>	48,9 $\pm$ 6,0	37,3 $\pm$ 5,4	45,8 $\pm$ 7,8	**
<b>FFMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	18,5 $\pm$ 2,0	16,5 $\pm$ 1,9	18,0 $\pm$ 2,1	**
<b>FM (kg)</b>	17,8 $\pm$ 9,0	23,0 $\pm$ 9,0	19,2 $\pm$ 9,0	*
<b>%GC (%)</b>	25,1 $\pm$ 8,3	37,0 $\pm$ 7,2	28,3 $\pm$ 9,6	**
<b>SM (kg)</b>	23,5 $\pm$ 3,4	15,8 $\pm$ 3,2	21,5 $\pm$ 4,8	**
<b>SMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	8,9 $\pm$ 1,2	7,0 $\pm$ 1,3	8,4 $\pm$ 1,5	**
<b>MUAC (cm)</b>	26,8 $\pm$ 3,8	27,3 $\pm$ 4,1	26,9 $\pm$ 3,9	
<b>CALF-C (cm)</b>	32,7 $\pm$ 3,8	32,0 $\pm$ 3,2	32,5 $\pm$ 3,7	
<b>IR</b>	0,826 $\pm$ 0,027	0,838 $\pm$ 0,029	0,830 $\pm$ 0,028	*
<b>PhA (gradi)</b>	4,36 $\pm$ 0,86	3,80 $\pm$ 0,95	4,21 $\pm$ 0,92	*
<b>Emoglobina (g/dl)</b>	13,2 $\pm$ 1,7	12,2 $\pm$ 1,8	13,0 $\pm$ 1,8	*
<b>Albumina (g/dl)</b>	3,43 $\pm$ 0,39	3,35 $\pm$ 0,38	3,41 $\pm$ 0,38	
<b>Colesterolo (mg/dl)</b>	157 $\pm$ 38	172 $\pm$ 28	161 $\pm$ 36	*
<b>Linfociti (n/mmc)</b>	1,83 $\pm$ 0,71	1,89 $\pm$ 0,82	1,85 $\pm$ 0,74	
<b>Neutrofilo (n/mmc)</b>	5,21 $\pm$ 2,27	4,90 $\pm$ 1,91	5,13 $\pm$ 2,18	
<b>Fibrinogeno (mg/dl)</b>	328 (176,0)	367 (168)	345 (181)	
<b>Proteina C reattiva (mg/L)</b>	1,90 (7,46)	3,96 (7,62)	2,62 (7,65)	
<b>CAR</b>	1,06 (0,19)	1,13 (0,19)	1,06 (0,19)	
<b>FAR</b>	0,09 (0,05)	0,11 (0,04)	0,10 (0,05)	
<b>NLR</b>	2,69 (2,31)	2,75 (2,69)	2,73 (2,46)	

Dati espressi come media $\pm$ deviazione standard (DS) o mediana e intervallo interquartile (IQR).

\*\*p<0,001; \*p<0,05 tra i due sessi.

Abbreviazioni: BMI: indice di massa corporea; VEMS (%pred): volume espiratorio massimo in un secondo; VEMS/CVF: rapporto volume espiratorio massimo in un secondo e capacità vitale forzata; HGS: forza di presa della mano; MIP: massima pressione inspiratoria; MEP: massima pressione espiratoria; 6MWD: six minute walking distance; FFM: massa magra alipidica; FFMI: indice di massa magra alipidica; FM: massa grassa; %GC: percentuale di grasso corporeo; SM: massa muscolare; SMI: indice di massa muscolare; MUAC: circonferenza del braccio; CALF-C: circonferenza del polpaccio; IR: rapporto multifrequenza 250kHz/5kHz; PhA: angolo di fase a 50kHz; FAR: rapporto fibrinogeno-albumina; CAR: rapporto Proteina C reattiva-albumina; NLR: rapporto neutrofilo-linfociti.

Tabella 1.2

Caratteristiche generali, composizione corporea, variabili BIA tal quali, forza muscolare e variabili infiammatorie di 433 pazienti BPCO divisi in due gruppi in base alla malnutrizione secondo la FFMI.

	FFMI		p-value
	Normale (n. 329; M 222 - F 107)	Bassa (n. 104; M 71 - F 33)	
<b>Statura (cm)</b>	160,6±0,4	160,7±0,7	0,944
<b>Peso (kg)</b>	71,6±0,7	51,0±1,3	<0,001
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,7±0,2	19,7±0,4	<0,001
<b>VEMS (%pred)</b>	43,0±1,0	35,3±1,7	<0,001
<b>VEMS/CVF</b>	54,4±0,5	51,0±0,9	0,001
<b>MUAC (cm)</b>	29,0±0,2	23,1±0,4	<0,001
<b>CALF-C (cm)</b>	34,5±0,2	28,4±0,3	<0,001
<b>FFM (kg)</b>	48,0±0,3	39,5±0,5	<0,001
<b>FFMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	18,5±0,1	15,2±0,1	<0,001
<b>FM (kg)</b>	23,7±0,4	11,5±0,8	<0,001
<b>%GC (%)</b>	32,3±0,4	21,7±0,6	<0,001
<b>PhA (gradi)</b>	4,72±0,05	4,24±0,10	<0,001
<b>IR</b>	0,812±0,002	0,825±0,003	<0,001
<b>HGS (kg)</b>	26,0±0,4	22,8±0,7	<0,001
<b>MIP (mm H<sub>2</sub>O)</b>	54,4±1,1	38,1±1,9	<0,001
<b>MEP (mm H<sub>2</sub>O)</b>	78,4±1,4	62,0±2,5	<0,001
<b>6MWD (m)</b>	2 (375)	0 (300)	0,073
<b>Emoglobina (g/dL)</b>	13,4±0,1	13,1±0,2	0,128
<b>Albumina (g/dL)</b>	3,48±0,02	3,39±0,04	0,034
<b>Colesterolo (mg/dL)</b>	168±2,1	175±3,7	0,103
<b>Linfociti (n/mmc)</b>	2,05±0,05	2,01±0,09	0,654
<b>Neutrofilo (n/mmc)</b>	5,25±0,14	5,44±0,25	0,494
<b>Fibrinogeno (mg/dL)</b>	354 (162)	326 (197)	0,328
<b>PCR (mg/L)</b>	2,15 (7,54)	2,85 (12,46)	0,207
<b>FAR</b>	0,10 (0,05)	0,09 (0,07)	0,636
<b>CAR</b>	1,06 (0,22)	1,08 (0,40)	0,180
<b>NLR</b>	2,29 (2,02)	2,41 (2,27)	0,653

Dati corretti per età e sesso e espressi come media±errore standard (ES) o mediana e intervallo interquartile (IQR). Normale: FFMI ≥ 17 kg/m<sup>2</sup> per gli uomini e ≥ 15 kg/m<sup>2</sup> per le donne; Basso: FFMI < 17 kg/m<sup>2</sup> per gli uomini e < 15 kg/m<sup>2</sup> per le donne (Cederholm et al., 2015; Cederholm et al., 2017). Abbreviazioni: BMI: indice di massa corporea; VEMS (%pred): volume espiratorio massimo in un secondo; VEMS/CVF: rapporto volume espiratorio massimo in un secondo e capacità vitale forzata; FFM: massa magra alipidica; FFMI: indice di massa magra alipidica; FM: massa grassa; %GC: percentuale di grasso corporeo; MUAC: circonferenza del braccio; CALF-C: circonferenza del polpaccio; PhA: angolo di fase a 50kHz; IR: rapporto multifrequenza 250kHz/5kHz; HGS: forza di presa della mano; MIP: massima pressione inspiratoria; MEP: massima pressione espiratoria; 6MWD: *six minute walking distance*; PCR: proteina C reattiva; FAR: rapporto fibrinogeno-albumina; CAR: rapporto PCR-albumina; NLR: rapporto neutrofilo-linfociti.

Tabella 1.3

Modello di regressione multipla per identificare i predittori del BMI nei 433 pazienti BPCO (293 Uomini – 140 Donne)

<b>BMI</b> (kg/m <sup>2</sup> )	=	-7,37 (1,51)	+ 1,04 × <b>MUAC</b> (0,03)	+ 0,07 × <b>età</b> (0,02)	- 0,94 × <b> sesso</b> (0,28)
R <sup>2</sup> =0,729 SEE=2,81 (kg/m <sup>2</sup> )					
<b>BMI</b> (kg/m <sup>2</sup> )	=	-10,65 (1,90)	+ 1,03 × <b>CALF-C</b> (0,04)	+ 0,06 × <b>età</b> (0,33)	-2,35 × <b> sesso</b> (0,02)
R <sup>2</sup> =0,640 SEE=3,25 (kg/m <sup>2</sup> )					
Abbreviazioni: BMI: body mass index; MUAC: circonferenza del braccio; CALF-C: circonferenza braccio; R <sup>2</sup> : R quadrato adattato; SEE: errore standard della stima. Tra parentesi, gli errori standard per ciascun coefficiente.					

Tabella 1.4

Percentuale pazienti BPCO (293U-140D) al di sotto di specifici cut-off presenti in letteratura per circonferenza di braccio (MUAC) e polpaccio (CALF-C).

	<b>Uomini (n. 293)</b>	<b>Donne (n. 140)</b>	<b>Totali (n. 433)</b>
MUAC <23,5 cm	19,0%	8,8%	15,7%
MUAC <22 cm	12,1%	5,1%	9,8%
MUAC <21 cm	6,6%	3,6%	5,6%
CALF-C <34 cm	55,7%	65,7%	58,9%
CALF-C <33 cm	47,8%	48,9%	48,1%
CALF-C <32 cm	39,8%	42,3%	41,3%
CALF-C <31 cm	31,8%	28,5%	32,9%

Abbreviazioni. BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva; MUAC: circonferenza braccio; CALF-C: circonferenza polpaccio. MUAC<21cm (Guigoz et al., 1996); 21<MUAC<22 cm (Guigoz et al., 1996); MUAC<23,5cm come indicatore proxy del BMI (Elia et al., 2003); CALF-C<31 cm (Guigoz et al., 1996) CALF-C<33 cm negli uomini e <32 cm nelle donne (Barazzoni et al.,2022); CALF-C≤34 cm negli uomini e ≤33 cm nelle donne (Barbosa-Silva et al., 2016)

Tabella 1.5

Caratteristiche generali, composizione corporea, variabili BIA tal quali, forza muscolare e variabili infiammatorie di 433 pazienti BPCO divisi in due gruppi in base alla bassa o normale circonferenza del braccio (MUAC).

	CIRCONFERENZA BRACCIO (MUAC)		p-value
	Normale (n. 366; M 238 - F 128)	Bassa (n. 67; M 55 - F 12)	
<b>Statura (cm)</b>	161,3±0,4	157,2±0,9	<0,001
<b>Peso (kg)</b>	70,3±0,8	47,1±1,8	<0,001
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,0±0,3	19,3±0,6	<0,001
<b>VEMS (%pred)</b>	42,8±1,0	32,2±2,4	<0,001
<b>VEMS/CVF</b>	54,4±0,5	49,6±1,3	0,001
<b>GOLD</b>	3 (2)	4 (1)	<0,001
<b>BODE</b>	6 (3)	8 (3)	<0,001
<b>mMRC</b>	4 (1)	4 (0)	0,072
<b>CALF-C (cm)</b>	34,0±0,2	27,4±0,4	<0,001
<b>FFM (kg)</b>	47,6±0,3	37,9±0,8	<0,001
<b>FFMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	18,2±0,1	15,3±0,2	<0,001
<b>FM (kg)</b>	22,7±0,5	9,2±1,1	<0,001
<b>%GC (%)</b>	31,5±0,4	18,5±0,9	<0,001
<b>PhA (gradi)</b>	4,81±0,52	3,93±0,12	<0,001
<b>IR</b>	0,811±0,002	0,837±0,004	<0,001
<b>HGS (kg)</b>	26,7±0,4	20,2±0,9	<0,001
<b>MIP (mm H<sub>2</sub>O)</b>	54,2±1,1	33,9±2,6	<0,001
<b>MEP (mm H<sub>2</sub>O)</b>	78,4±1,4	57,0±3,4	<0,001
<b>6MWD (m)</b>	2 (360)	0 (305)	0,029
<b>CONUT</b>	2 (3)	3 (3)	0,068
<b>Emoglobina (g/dL)</b>	13,4±0,1	12,7±0,2	0,011
<b>Albumina (g/dL)</b>	3,48±0,02	3,34±0,05	0,014
<b>Colesterolo (mg/dL)</b>	168,1±2,2	171,7±5,2	0,521
<b>Linfociti (n/mmc)</b>	2,10±0,51	1,97±0,12	0,344
<b>Neutrofili (n/mmc)</b>	5,28±0,13	5,57±0,30	0,223
<b>Fibrinogeno (mg/dL)</b>	343 (166)	358 (237)	0,126
<b>PCR (mg/L)</b>	1,92 (7,66)	6,26 (17,84)	0,036
<b>CAR</b>	1,05 (0,22)	1,18 (0,51)	0,050
<b>FAR</b>	0,10 (0,05)	0,11 (0,06)	0,034
<b>NLR</b>	2,28 (2,02)	2,79 (2,88)	0,106

Dati corretti per età e sesso e espressi come media±errore standard (ES) o mediana e intervallo interquartile (IQR). Normale: MUAC≥23,5; Basso: MUAC<23,5 (criterio MUST - Elia et al., 2003). Abbreviazioni: BMI: indice di massa corporea; VEMS (%pred): volume espiratorio massimo in un secondo; VEMS/CVF: rapporto volume espiratorio massimo in un secondo e capacità vitale forzata; FFM: massa magra alipidica; FFMI: indice di massa magra alipidica; FM: massa grassa; %GC: percentuale di grasso corporeo; CALF-C: circonferenza del polpaccio; PhA: angolo di fase a 50kHz; IR: rapporto multifrequenza 250kHz/5kHz; HGS: forza di presa della mano; MIP: massima pressione inspiratoria; MEP: massima pressione espiratoria; 6MWD: *six minute walking distance*; CONUT: *Controlling nutritional status*; PCR: proteina C reattiva; FAR: rapporto fibrinogeno-albumina; CAR: rapporto PCR-albumina; NLR: rapporto neutrofili-linfociti.

Tabella 1.6

Caratteristiche generali, composizione corporea, variabili BIA tal quali, forza muscolare e variabili infiammatorie di 433 pazienti BPCO divisi in due gruppi in base alla bassa o normale circonferenza del polpaccio CALF-C.

	CIRCONFERENZA POLPACCIO (CALF-C)		p-value
	Normale (n. 237; M 155 - F 82)	Bassa (n. 196; M 138 - F 58)	
<b>Statura (cm)</b>	161,8±0,5	159,6±0,5	0,002
<b>Peso (kg)</b>	76,0±0,9	55,8±1,0	<0,001
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29,0±0,3	22,0±0,3	<0,001
<b>VEMS (%pred)</b>	43,5±1,3	38,0±1,4	0,004
<b>VEMS/CVF</b>	55,2±0,7	51,7±0,7	0,001
<b>GOLD</b>	3 (1)	3 (2)	0,010
<b>BODE</b>	6 (3)	7 (4)	0,002
<b>mMRC</b>	4 (1)	4 (0)	0,237
<b>MUAC (cm)</b>	30,1±0,2	24,6±0,2	<0,001
<b>FFM (kg)</b>	49,9±0,4	41,7±0,4	<0,001
<b>FFMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	18,9±0,1	16,3±0,1	<0,001
<b>FM (kg)</b>	26,2±0,6	14,1±0,6	<0,001
<b>%GC (%)</b>	33,9±0,5	24,3±0,5	<0,001
<b>PhA (gradi)</b>	4,95±0,07	4,34±0,07	<0,001
<b>IR</b>	0,807±0,002	0,825±0,002	<0,001
<b>HGS (kg)</b>	27,5±0,5	23,5±0,5	<0,001
<b>MIP (mm H<sub>2</sub>O)</b>	57,3±1,4	44,0±1,6	<0,001
<b>MEP (mm H<sub>2</sub>O)</b>	81,3±1,8	67,9±2,0	<0,001
<b>6MWD (m)</b>	180 (390)	2 (337)	0,016
<b>CONUT</b>	2 (2)	3 (3)	0,034
<b>Emoglobina (g/dL)</b>	13,6±0,1	13,1±0,1	0,011
<b>Albumina (g/dL)</b>	3,51±0,03	3,40±0,03	0,006
<b>Colesterolo (mg/dL)</b>	165,0±2,7	173,1±3,0	0,047
<b>Linfociti (n/mmc)</b>	2,14±0,06	2,01±0,07	0,158
<b>Neutrofili (n/mmc)</b>	4,92±0,16	5,61±0,17	0,003
<b>Fibrinogeno (mg/dL)</b>	352 (160)	341 (188)	0,737
<b>PCR (mg/L)</b>	1,98 (7,08)	2,76 (12,07)	0,033
<b>FAR</b>	0,10 (0,04)	0,10 (0,06)	0,360
<b>CAR</b>	1,05 (0,21)	1,09 (0,41)	0,066
<b>NLR</b>	2,14 (1,46)	2,62 (2,44)	0,004

Dati corretti per età e sesso e espressi come media±errore standard (ES) o mediana e (IQR). Normale: CALF-C≥ 33 cm M e ≥32 cm F; Basso: CALF-C<33 cm M e <32 cm F (ESPEN-REC). Abbreviazioni: BMI: indice di massa corporea; VEMS (%pred): volume espiratorio massimo in un secondo; VEMS/CVF: rapporto volume espiratorio massimo in un secondo e capacità vitale forzata; GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; BODE: *Body-mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise*; mMRC: *Modified British Medical Research Council questionnaire*; MUAC: circonferenza del braccio; FFM: massa magra alipidica; FFMI: indice di massa magra alipidica; FM: massa grassa; %GC: percentuale di grasso corporeo; PhA: angolo di fase a 50kHz; IR: rapporto multifrequenza 250kHz/5kHz; HGS: forza di presa della mano; MIP: massima pressione inspiratoria; MEP: massima pressione espiratoria; 6MWD: *six minute walking distance*; CONUT: *Controlling nutritional status*; PCR: proteina C reattiva; FAR: rapporto fibrinogeno-albumina; CAR: rapporto PCR-albumina; NLR: rapporto neutrofili-linfociti.

Tabella 1.7

Correlazioni parziali del MUAC e del CALF-C con le differenti variabili nei 433 pazienti BPCO

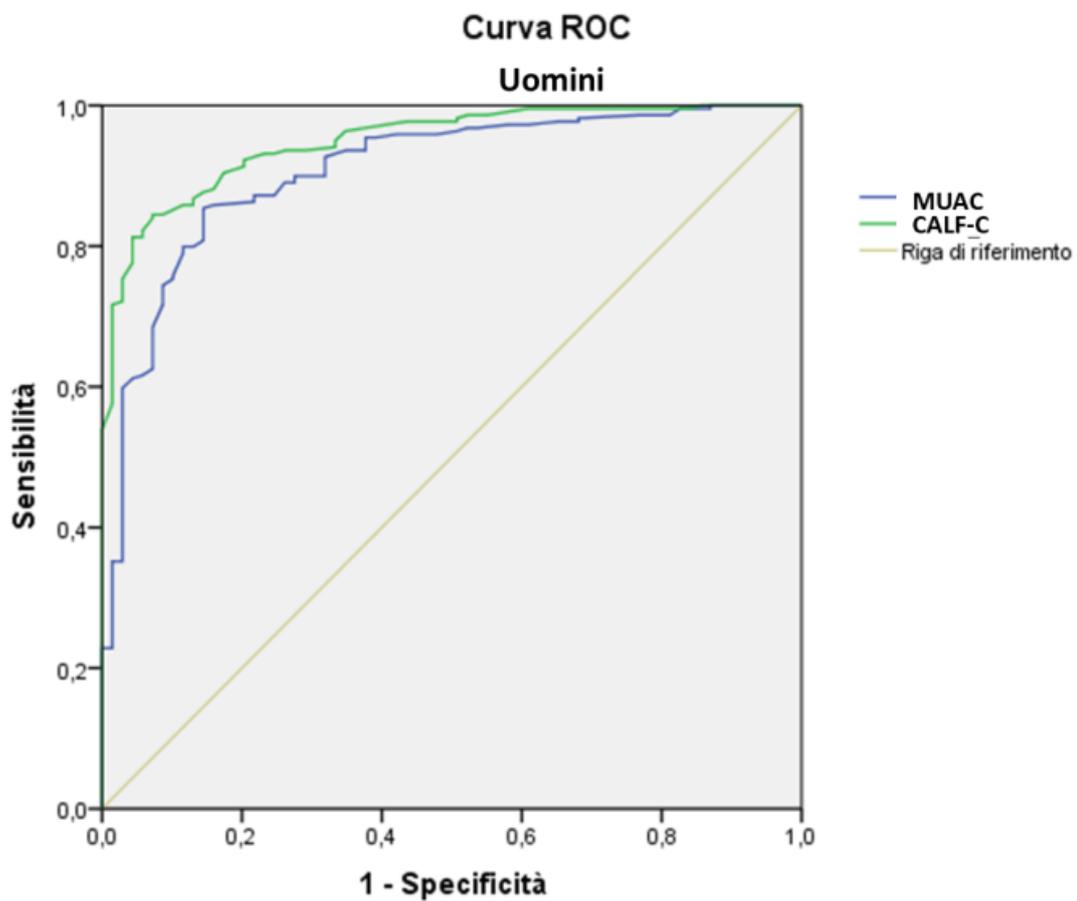
	MUAC	CALF-C
<b>Statura</b>	0,261 **	0,271 **
<b>Peso</b>	0,861 **	0,813 **
<b>BMI</b>	0,850 **	0,796 **
<b>VEMS (%pred)</b>	0,267 **	0,301 **
<b>VEMS/CVF</b>	0,292 **	0,254 **
<b>FFM</b>	0,785 **	0,800 **
<b>FFMI</b>	0,785 **	0,804 **
<b>FM</b>	0,854 **	0,770 **
<b>%GC</b>	0,801 **	0,711 **
<b>PhA</b>	0,388 **	0,429 **
<b>IR</b>	-0,342 **	-0,386 **
<b>HGS</b>	0,325 **	0,376 **
<b>MIP</b>	0,358 **	0,387 **
<b>MEP</b>	0,367 **	0,379 **
<b>6MWD</b>	0,065	0,147*
<b>Emoglobina</b>	0,222 **	0,220 **
<b>Albumina</b>	0,169 **	0,246 **
<b>Linfociti</b>	0,077	0,080
<b>Neutrofil</b>	-0,105 *	-0,172 **
<b>PCR</b>	-0,071	-0,130*
<b>Fibrinogeno</b>	-0,115 *	-0,067
<b>FAR</b>	-0,139 *	-0,118*
<b>CAR</b>	-0,077	-0,140*
<b>NLR</b>	-0,131 *	-0,169 **

\*\*p<0,001; \*p<0,05.

I dati sono corretti per età e per sesso.

Abbreviazioni: BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva; MUAC: circonferenza del braccio; CALF-C: circonferenza del polpaccio; BMI: indice di massa corporea; VEMS (%pred): volume espiratorio massimo in un secondo; VEMS/CVF: rapporto volume espiratorio massimo in un secondo e capacità vitale forzata; FFM: massa magra alipidica; FFMI: indice di massa magra alipidica; FM: massa grassa; %GC: percentuale di grasso corporeo; PhA: angolo di fase a 50kHz; IR: rapporto multifrequenza 250kHz/5kHz; HGS: forza di presa della mano; MIP: massima pressione inspiratoria; MEP: massima pressione espiratoria; 6MWD: *six minute walking distance*; PCR: proteina C reattiva; FAR: rapporto fibrinogeno-albumina; CAR: rapporto PCR-albumina; NLR: rapporto neutrofil-linfociti.

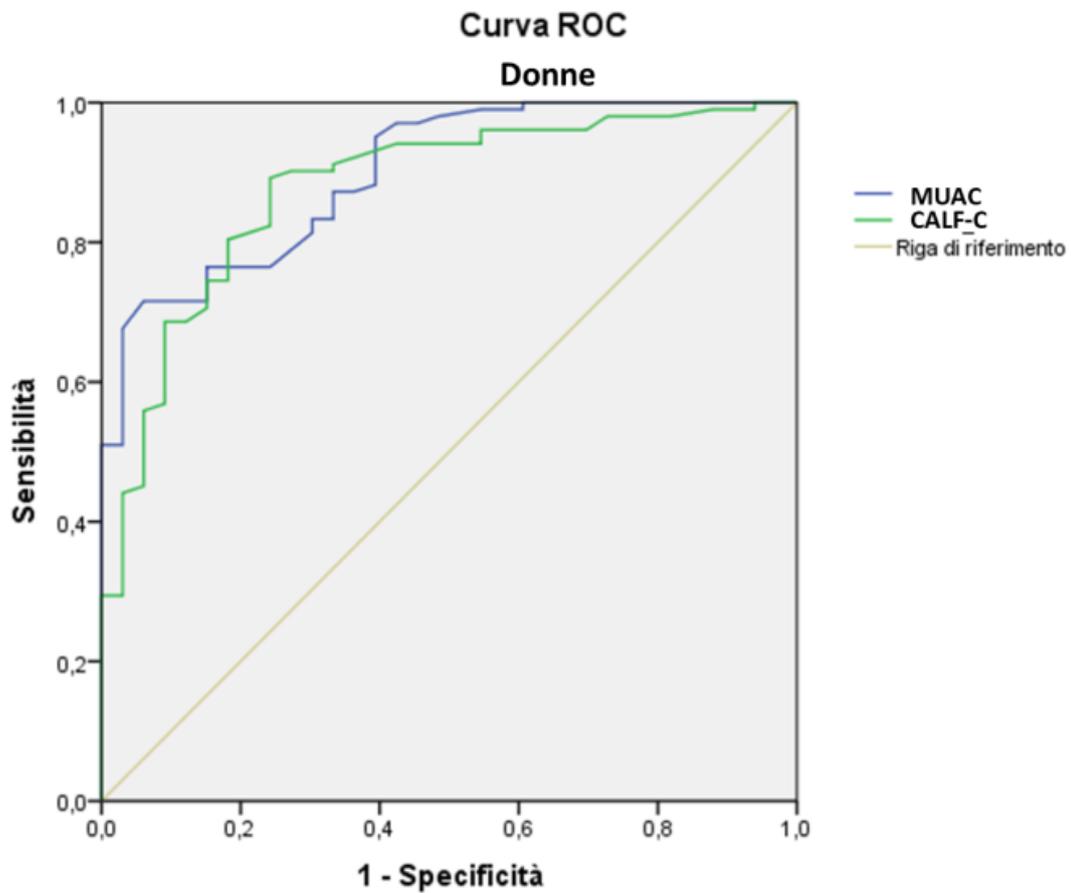
Tabella 1.8 e Figura analisi ROC per la FFMI negli uomini  
 Analisi ROC per la FFMI: generazione di cut-off di MUAC e CALF-C.



	Cut-off	Sensibilità	Specificità	AUC (95%IC)	Youden Index
<b>Uomini</b>					
<b>MUAC</b>	25,15 cm	0,854	0,855	0,908 (0,868-0,947)	0,709
<b>CALF-C</b>	31,15 cm	0,845	0,928	0,949 (0,925-0,973)	0,772

Abbreviazioni: AUC: area sotto la curva; IC: intervallo di confidenza; MUAC: circonferenza del braccio; CALF-C: circonferenza del polpaccio.

Tabella 1.8bis e Figura analisi ROC per la FFMI nelle donne  
 Analisi ROC per la FFMI: generazione di cut-off di MUAC e CALF-C.



	Cut-off	Sensibilità	Specificità	AUC (95%IC)	Youden Index
<b>Donne</b>					
<b>MUAC</b>	27,40 cm	0,716	0,939	0,899 (0,845-0,953)	0,655
<b>CALF-C</b>	30,60 cm	0,892	0,758	0,878 (0,811-0,945)	0,650

Abbreviazioni: AUC: area sotto la curva; IC: intervallo di confidenza; MUAC: circonferenza del braccio; CALF-C: circonferenza del polpaccio.

Tabella. 1.9

Caratteristiche generali, composizione corporea, variabili BIA tal quali, forza muscolare e variabili infiammatorie di 433 pazienti BPCO divisi in due gruppi in base al rischio di malnutrizione secondo il CONUT score.

	Rischio di malnutrizione		p-value
	Normale/Basso (N/B) (n. 367; M 244 - F 123)	Moderato/Alto (M/A) (n. 66; M 49 - F 17)	
Statura (cm)	160,6±0,3	161,0±0,8	0,689
Peso (kg)	67,0±0,8	64,0±1,8	0,146
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,0±0,3	24,6±0,7	0,066
VEMS (%pred)	41,8±0,9	39,0±2,1	0,227
VEMS/CVF	53,6±0,5	55,3±1,1	0,157
GOLD	3 (2)	3 (0,25)	0,793
BODE	6 (3)	7 (3,3)	0,052
mMRC	4 (1)	4 (0)	0,179
MUAC (cm)	27,8±0,2	26,4±0,5	0,019
CALF-C (cm)	33,3±0,2	31,6±0,5	0,003
FFM (kg)	46,1±0,3	45,2±0,8	0,350
FFMI (kg/m <sup>2</sup> )	17,7±0,1	17,4±0,2	0,185
FM (kg)	21,1±0,5	18,7±1,2	0,066
%GC (%)	30,2±0,4	27,2±1,0	0,005
PhA (gradi)	4,71±0,05	4,00±0,11	<0,001
IR	0,812±0,001	0,835±0,004	<0,001
HGS (kg)	25,9±0,3	22,2±0,8	<0,001
MIP (mm H <sub>2</sub> O)	51,4±1,1	44,9±2,6	0,019
MEP (mm H <sub>2</sub> O)	75,3±1,4	69,3±3,3	0,092
6MWD (m)	180 (375)	0 (324)	0,040
Emoglobina (g/dL)	13,5±0,1	12,7±0,3	0,003
Albumina (g/dL)	3,54±0,01	2,97±0,04	<0,001
Colesterolo (mg/dL)	174±1,8	141±4,3	<0,001
Linfociti (n/mmc)	2,14±0,04	1,50±0,10	<0,001
Neutrofili (n/mmc)	5,12±0,12	5,89±0,29	0,017
Fibrinogeno (mg/dL)	342 (170)	393 (249)	0,001
PCR (mg/L)	1,91 (6,71)	10,9 (28,6)	<0,001
FAR	0,09 (0,05)	0,11 (0,09)	<0,001
CAR	1,06 (0,20)	1,33 (1,16)	<0,001
NLR	2,18 (1,75)	3,94 (3,85)	<0,001

Dati corretti per età e sesso e espressi come media±errore standard (ES) o mediana e intervallo interquartile (IQR). Rischio di malnutrizione N/Basso: CONUT<5; rischio di malnutrizione M/A: CONUT≥5. Abbreviazioni: BMI: indice di massa corporea; VEMS (%pred): volume espiratorio massimo in un secondo; VEMS/CVF: rapporto volume espiratorio massimo in un secondo e capacità vitale forzata; GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; BODE: *Body-mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise*; mMRC: *Modified British Medical Research Council questionnaire*; MUAC: circonferenza del braccio; CALF-C: circonferenza del polpaccio; FFM: massa magra alipidica; FFMI: indice di massa magra alipidica; FM: massa grassa; %GC: percentuale di grasso corporeo; PhA: angolo di fase a 50kHz; IR: rapporto multifrequenza 250kHz/5kHz; HGS: forza di presa della mano; MIP: massima pressione inspiratoria; MEP: massima pressione espiratoria; 6MWD: *six minute walking distance*; PCR: proteina C reattiva; FAR: rapporto fibrinogeno-albumina; CAR: rapporto PCR-albumina; NLR: rapporto neutrofili-linfociti.

Tabella 1.9bis

Caratteristiche generali, composizione corporea, variabili BIA tal quali, forza muscolare e variabili infiammatorie di 122 pazienti BPCO di età  $\geq 75$  anni divisi in due gruppi in base al rischio di malnutrizione secondo il CONUT score.

	<b>Rischio di malnutrizione nei pazienti anziani (<math>\geq 75</math> anni)</b>		
	<b>Normale/Basso (N/B)</b> (n. 95; M 68 - F 27)	<b>Moderato/Alto (M/A)</b> (n. 27; M 22 - F 5)	<b>p-value</b>
<b>Statura (cm)</b>	159,3 $\pm$ 0,7	159,1 $\pm$ 1,4	0,933
<b>Peso (kg)</b>	65,7 $\pm$ 1,7	61,9 $\pm$ 3,2	0,301
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,0 $\pm$ 0,6	24,3 $\pm$ 1,2	0,232
<b>VEMS (%pred)</b>	47,7 $\pm$ 2,1	44,2 $\pm$ 4,0	0,434
<b>VEMS/CVF</b>	56,3 $\pm$ 1,1	54,6 $\pm$ 2,0	0,451
<b>GOLD</b>	3 (1)	3 (1)	0,378
<b>BODE</b>	6 (3)	7 (3,5)	0,044
<b>mMRC</b>	4 (1)	4 (0)	0,208
<b>MUAC (cm)</b>	27,4 $\pm$ 0,5	25,6 $\pm$ 0,9	0,078
<b>CALF- C (cm)</b>	33,0 $\pm$ 0,4	30,6 $\pm$ 0,8	0,014
<b>FFM (kg)</b>	46,2 $\pm$ 0,7	44,4 $\pm$ 1,3	0,216
<b>FFMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	18,1 $\pm$ 0,2	17,5 $\pm$ 0,5	0,217
<b>FM (kg)</b>	19,5 $\pm$ 1,1	17,5 $\pm$ 2,1	0,400
<b>%GC (%)</b>	28,6 $\pm$ 1,0	26,0 $\pm$ 1,9	0,220
<b>PhA (gradi)</b>	4,53 $\pm$ 0,09	3,60 $\pm$ 0,18	<0,001
<b>IR</b>	0,823 $\pm$ 0,003	0,846 $\pm$ 0,006	<0,001
<b>HGS (kg)</b>	23,4 $\pm$ 0,6	20,7 $\pm$ 1,2	0,045
<b>MIP (mm H<sub>2</sub>O)</b>	50,7 $\pm$ 2,0	40,6 $\pm$ 4,0	0,026
<b>MEP (mm H<sub>2</sub>O)</b>	71,9 $\pm$ 2,6	65,8 $\pm$ 5,1	0,287
<b>6MWD (m)</b>	0 (360)	0 (341)	0,202
<b>Emoglobina (g/dL)</b>	13,2 $\pm$ 0,2	12,6 $\pm$ 0,4	0,199
<b>Albumina (g/dL)</b>	3,52 $\pm$ 0,04	3,06 $\pm$ 0,08	<0,001
<b>Colesterolo (mg/dL)</b>	165,7 $\pm$ 4,2	140,4 $\pm$ 8,1	0,007
<b>Linfociti (n/mmc)</b>	2,04 $\pm$ 0,09	1,41 $\pm$ 0,18	0,002
<b>Neutrofili (n/mmc)</b>	5,10 $\pm$ 2,23	5,21 $\pm$ 0,43	0,819
<b>Fibrinogeno (mg/dL)</b>	344 (170)	390 (254)	0,007
<b>PCR (mg/L)</b>	2,13 (5,76)	3,86 (18,43)	0,020
<b>FAR</b>	0,09 (0,05)	0,10 (0,07)	0,002
<b>CAR</b>	1,07 (0,02)	1,11 (0,90)	0,057
<b>NLR</b>	2,55 (2,02)	4,05 (3,90)	<0,001

Dati corretti per età e sesso e espressi come media $\pm$ errore standard (ES) o mediana e intervallo interquartile (IQR). Rischio di malnutrizione N/Basso: CONUT<5; rischio di malnutrizione M/A: CONUT $\geq$ 5. Abbreviazioni: BMI: indice di massa corporea; VEMS (%pred): volume espiratorio massimo in un secondo; VEMS/CVF: rapporto volume espiratorio massimo in un secondo e capacità vitale forzata; GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; BODE: *Body-mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise*; mMRC: *Modified British Medical Research Council questionnaire*; MUAC: circonferenza del braccio; CALF-C: circonferenza del polpaccio; FFM: massa magra alipidica; FFMI: indice di massa magra alipidica; FM: massa grassa; %GC: percentuale di grasso corporeo; PhA: angolo di fase a 50kHz; IR: rapporto multifrequenza 250kHz/5kHz; HGS: forza di presa della mano; MIP: massima pressione inspiratoria; MEP: massima pressione espiratoria; 6MWD: *six minute walking distance*; PCR: proteina C reattiva; FAR: rapporto fibrinogeno-albumina; CAR: rapporto PCR-albumina; NLR: rapporto neutrofili-linfociti.

Tabella 1.10

Correlazioni parziali del CONUT score con le differenti variabili nei 433 pazienti BPCO

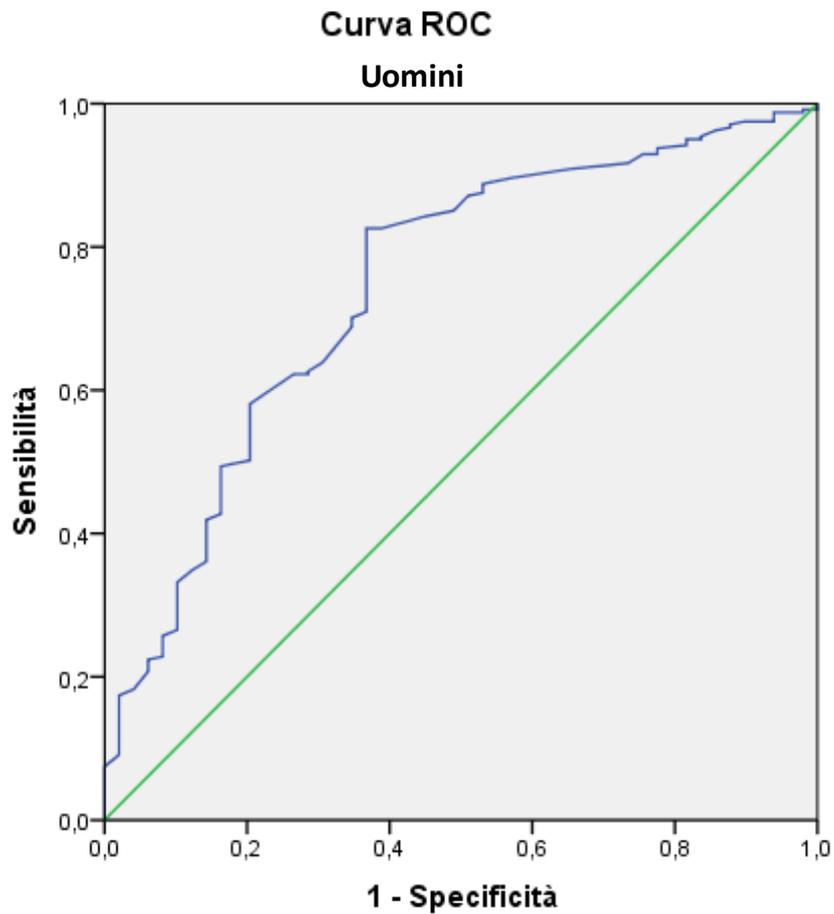
	CONUT
<b>Età</b>	0,146 *
<b>Statura</b>	-0,015
<b>Peso</b>	-0,063
<b>BMI</b>	-0,057
<b>VEMS (%pred)</b>	-0,008
<b>VEMS/CVF</b>	0,121 *
<b>MUAC</b>	-0,125 *
<b>CALF-C</b>	-0,148 *
<b>FFM</b>	-0,035
<b>FFMI</b>	-0,028
<b>FM</b>	-0,081
<b>%GC</b>	-0,115 *
<b>PhA</b>	-0,401 **
<b>IR</b>	0,406 **
<b>HGS</b>	-0,284 **
<b>MIP</b>	-0,224 **
<b>MEP</b>	-0,169 **
<b>6MWD</b>	-0,265 **
<b>Emoglobina</b>	-0,349 **
<b>Albumina</b>	-0,743 **
<b>Linfociti</b>	-0,396 **
<b>PCR</b>	0,256 **
<b>Fibrinogeno</b>	0,143 *
<b>FAR</b>	0,349 **
<b>CAR</b>	0,295 **
<b>NLR</b>	0,419 **

\*\*p<0,001; \*p<0,05.

I dati sono corretti per sesso.

Abbreviazioni: BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva; BMI: indice di massa corporea; VEMS (%pred): volume espiratorio massimo in un secondo; VEMS/CVF: rapporto volume espiratorio massimo in un secondo e capacità vitale forzata; MUAC: circonferenza del braccio; CALF-C: circonferenza del polpaccio; FFM: massa magra alipidica; FFMI: indice di massa magra alipidica; FM: massa grassa; %GC: percentuale di grasso corporeo; PhA: angolo di fase a 50kHz; IR: rapporto multifrequenza 250kHz/5kHz; HGS: forza di presa della mano; MIP: massima pressione inspiratoria; MEP: massima pressione espiratoria; 6MWD: *six minute walking distance*; PCR: proteina C reattiva; FAR: rapporto fibrinogeno-albumina; CAR: rapporto PCR-albumina; NLR: rapporto neutrofili-linfociti.

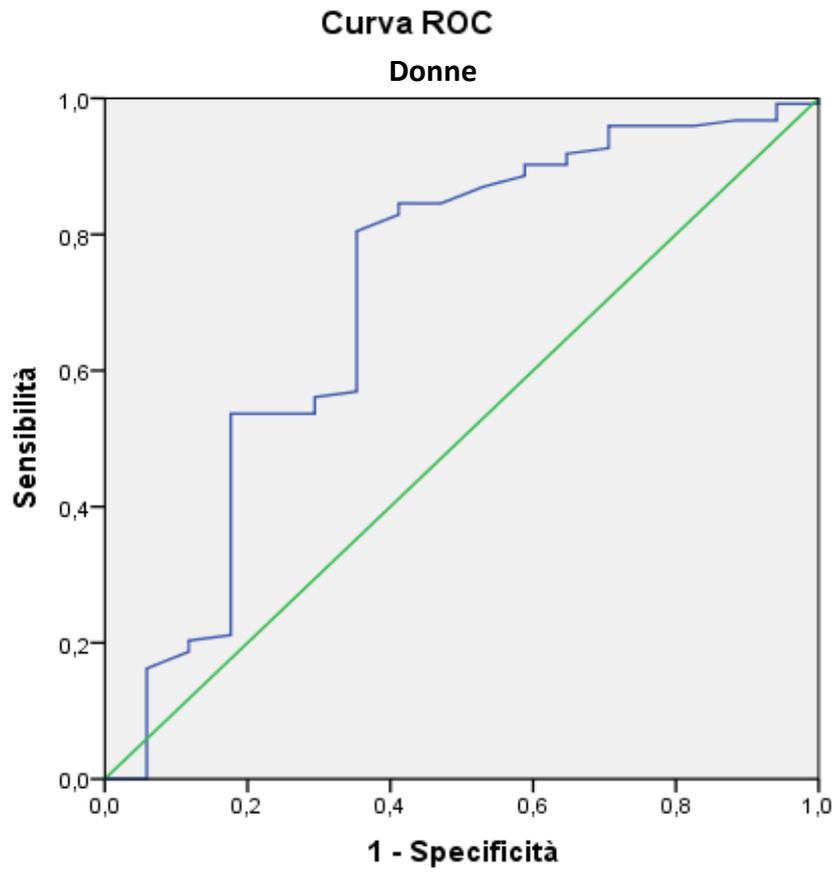
Tabella 1.11 e Figura analisi ROC per il CONUT negli uomini  
 Analisi ROC per il CONUT: generazione di cut-off di PhA



	Cut-off	Sensibilità	Specificità	AUC (95%IC)	Youden Index
<b>Uomini</b>					
<b>PhA</b>	3,95 °	0,826	0,633	0,744 (0,667-0,822)	0,458

Abbreviazioni: AUC: area sotto la curva; IC: intervallo di confidenza; PhA: angolo di fase.

Tabella 1.11bis e Figura analisi ROC per il CONUT nelle donne  
 Analisi ROC per il CONUT: generazione di cut-off di PhA



	Cut-off	Sensibilità	Specificità	AUC (95%IC)	Youden Index
<b>Donne</b>					
<b>PhA</b>	3,63 °	0,805	0,647	0,908 (0,868-0,947)	0,452

Abbreviazioni: AUC: area sotto la curva; IC: intervallo di confidenza; PhA: angolo di fase.

Figura 1.1  
Prevalenza di sottopeso, normopeso, sovrappeso e obesità in 433 pazienti BPCO (293U-140D) divisi per sesso.

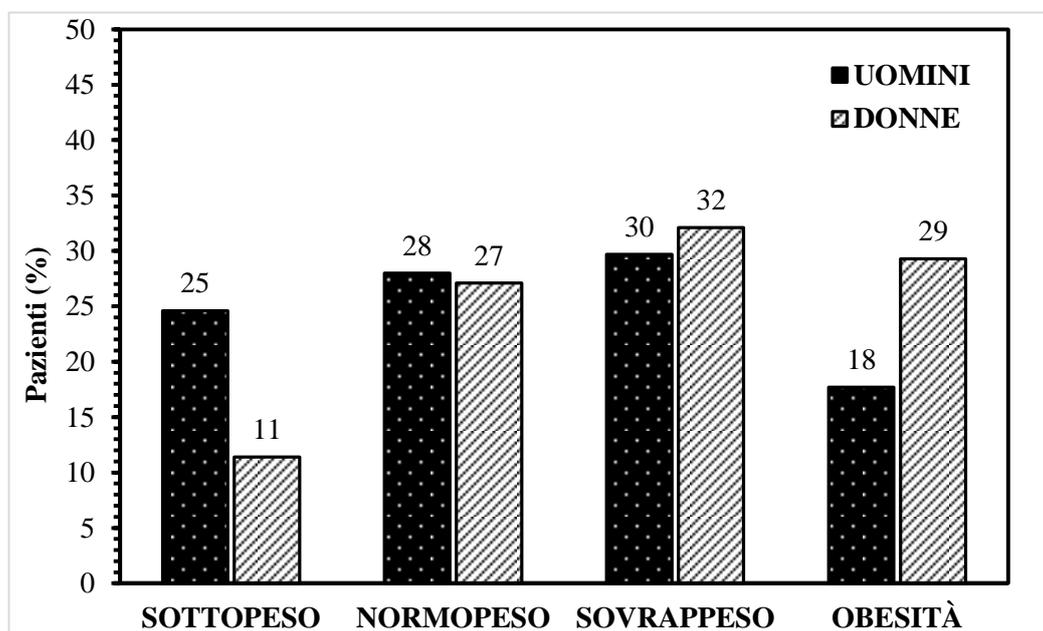


Figura 1.2  
Prevalenza stadi GOLD in 433 pazienti BPCO (293U-140D) divisi per sesso.

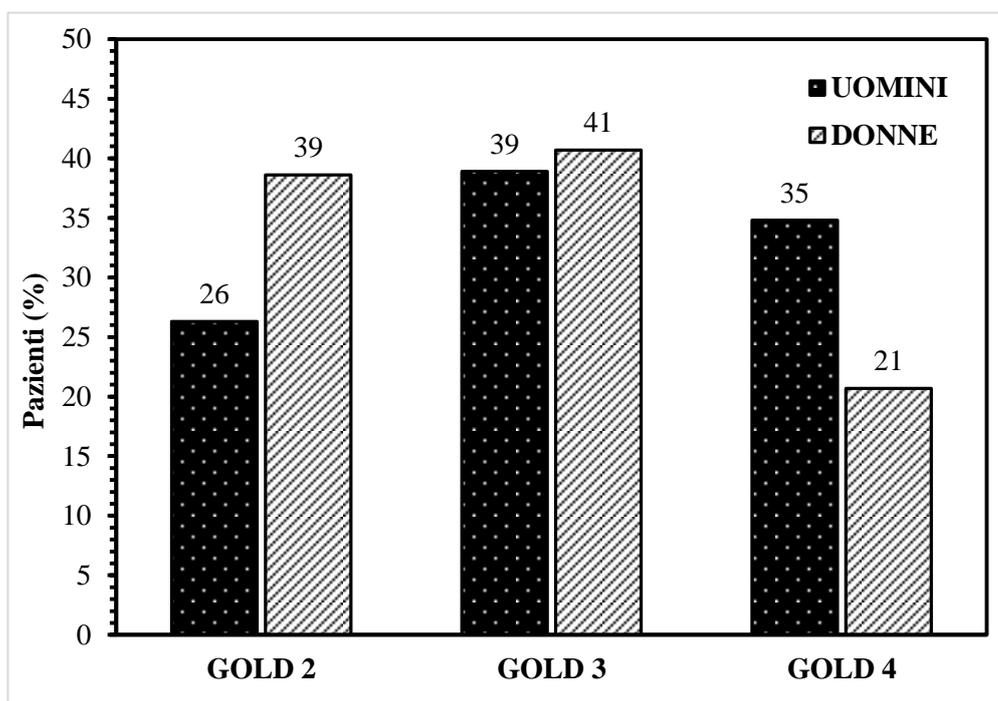


Figura 1.3  
Prevalenza punteggio BODE in 433 pazienti BPCO (293U-140D) divisi per sesso.

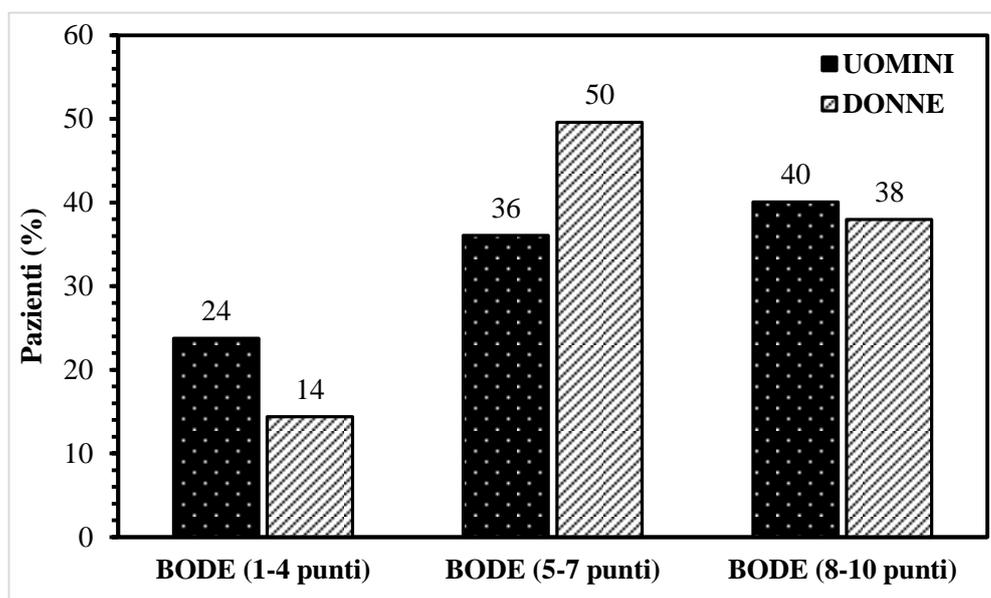


Figura 1.4  
Prevalenza punteggi BODE in 433 pazienti BPCO (293U-140D) divisi per sesso.

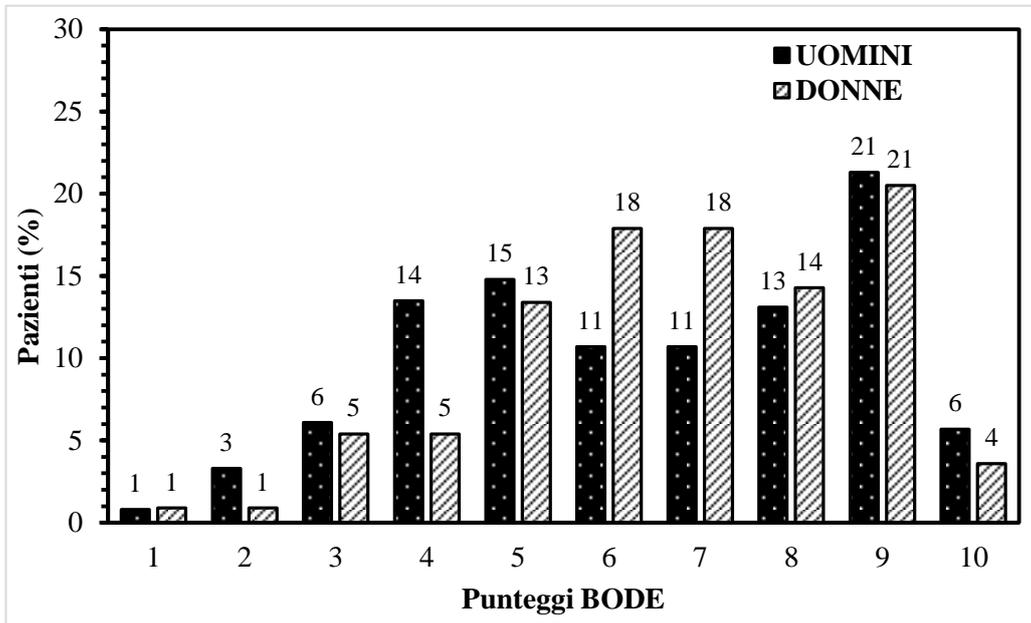


Figura 1.5  
 Variazioni della FFMI nei 433 pazienti BPCO divisi per sesso.

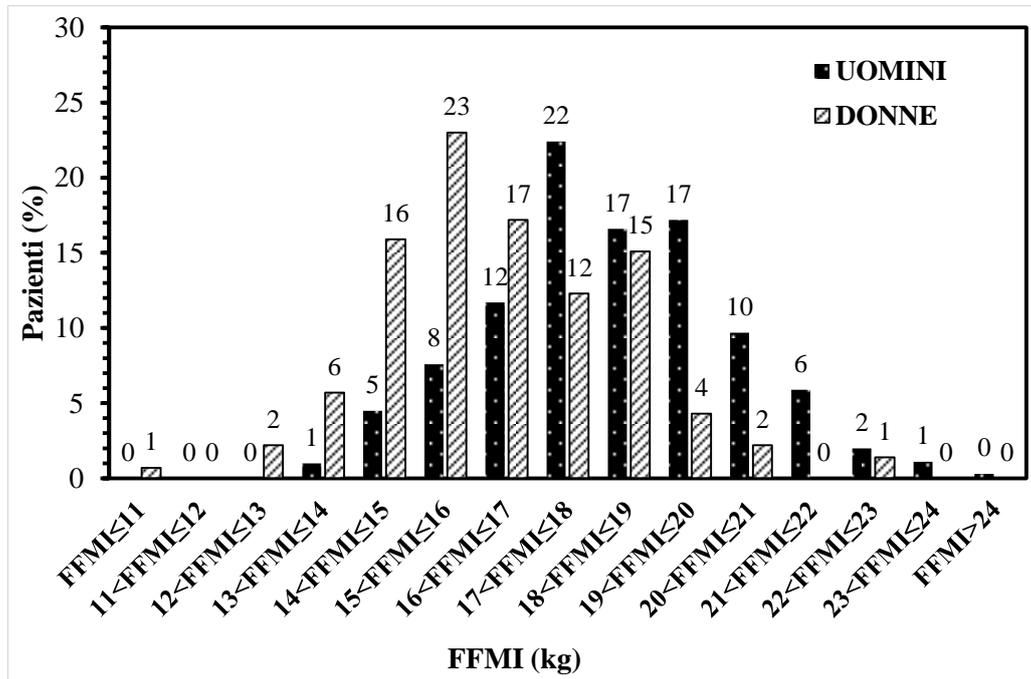


Figura 1.6  
Prevalenza punteggio BODE in 433 pazienti BPCO (293U-140D) divisi per sesso.

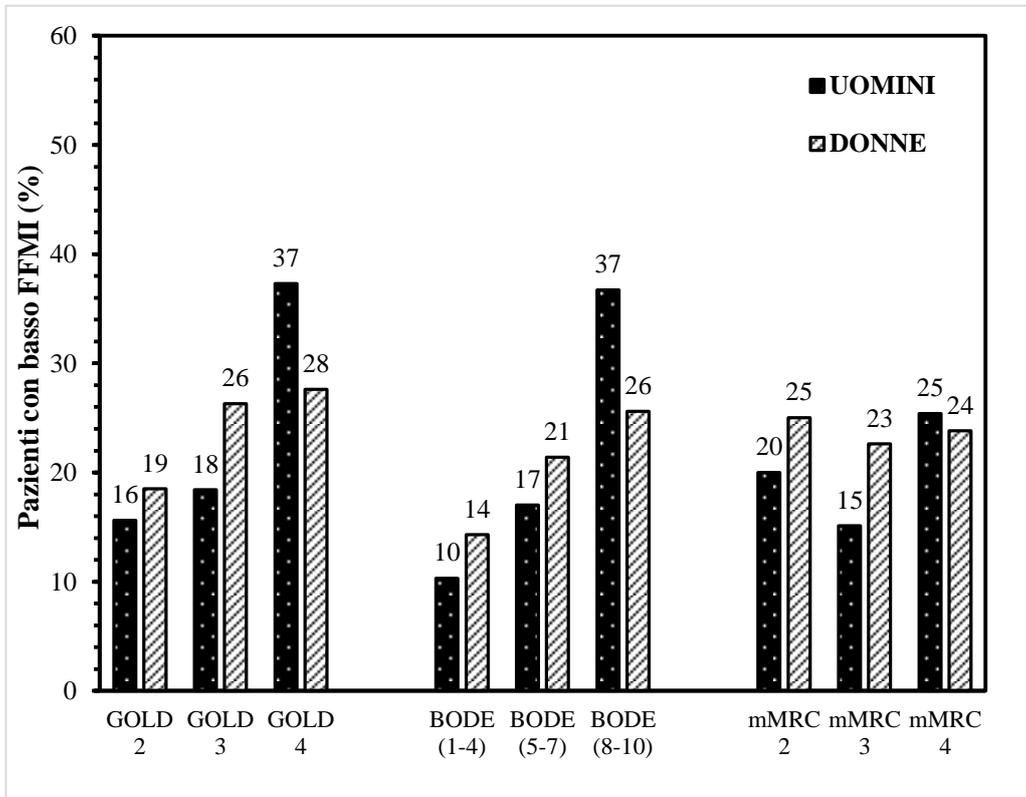


Figura 1.7  
Scatterplot relazione PhA e IR in 433 pazienti BPCO (293U-140D) divisi per sesso.

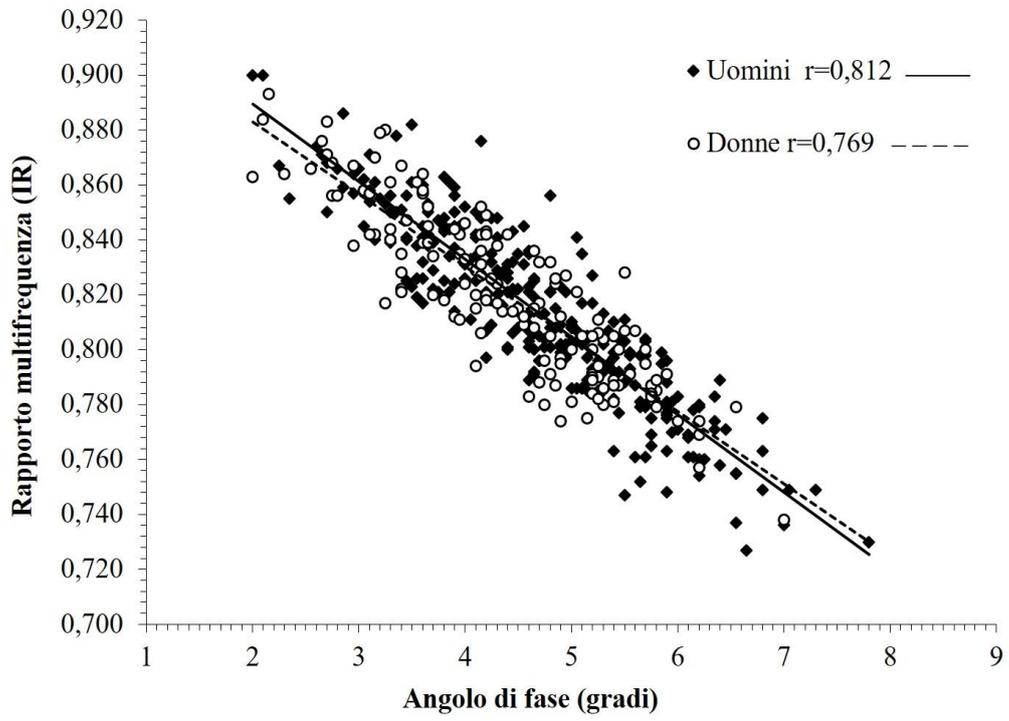


Figura 1.8  
Variazioni dell'HGS nei 433 pazienti BPCO divisi per sesso.

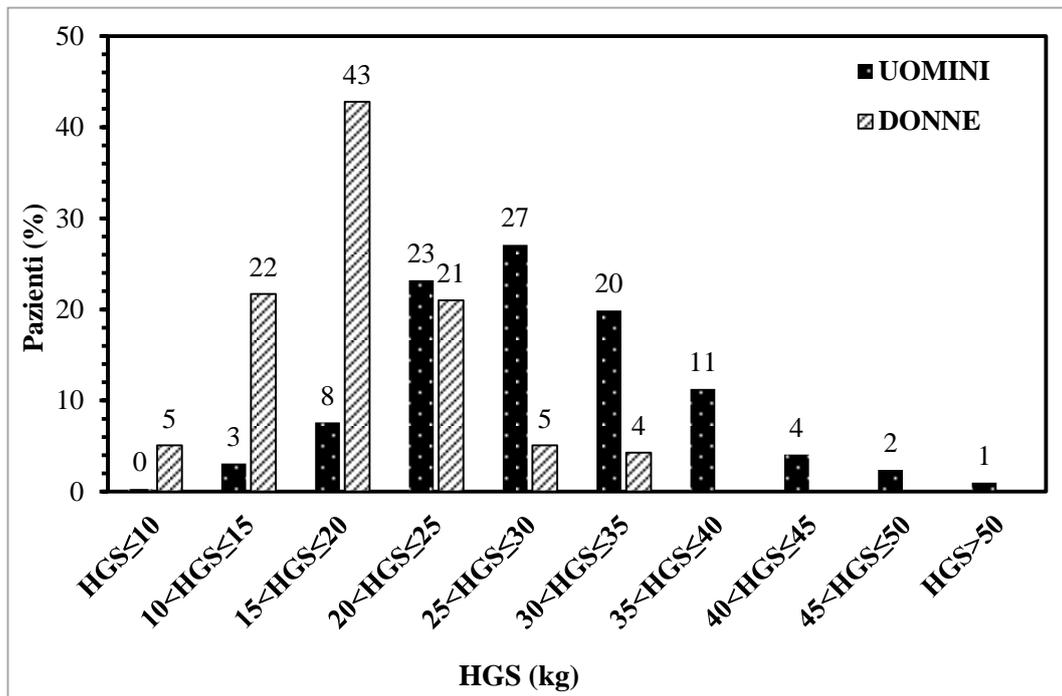


Figura 1.9  
Variazioni della PCR nei 433 pazienti BPCO (293U-140D) divisi per sesso.

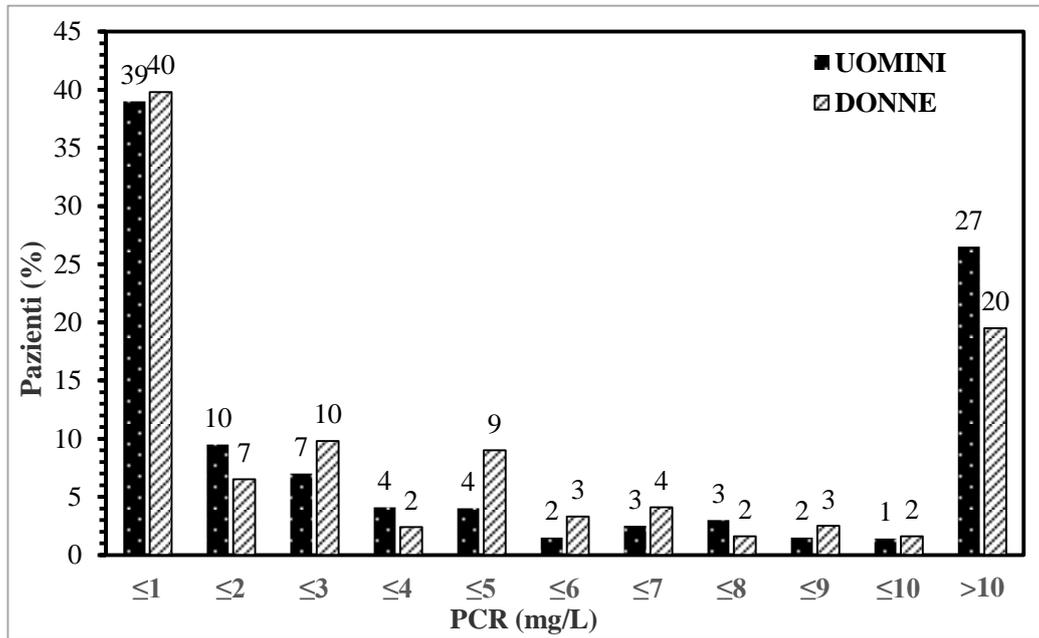


Figura 1.10  
Variazioni del Fibrinogeno nei 433 pazienti BPCO (293U-140D) divisi per sesso.

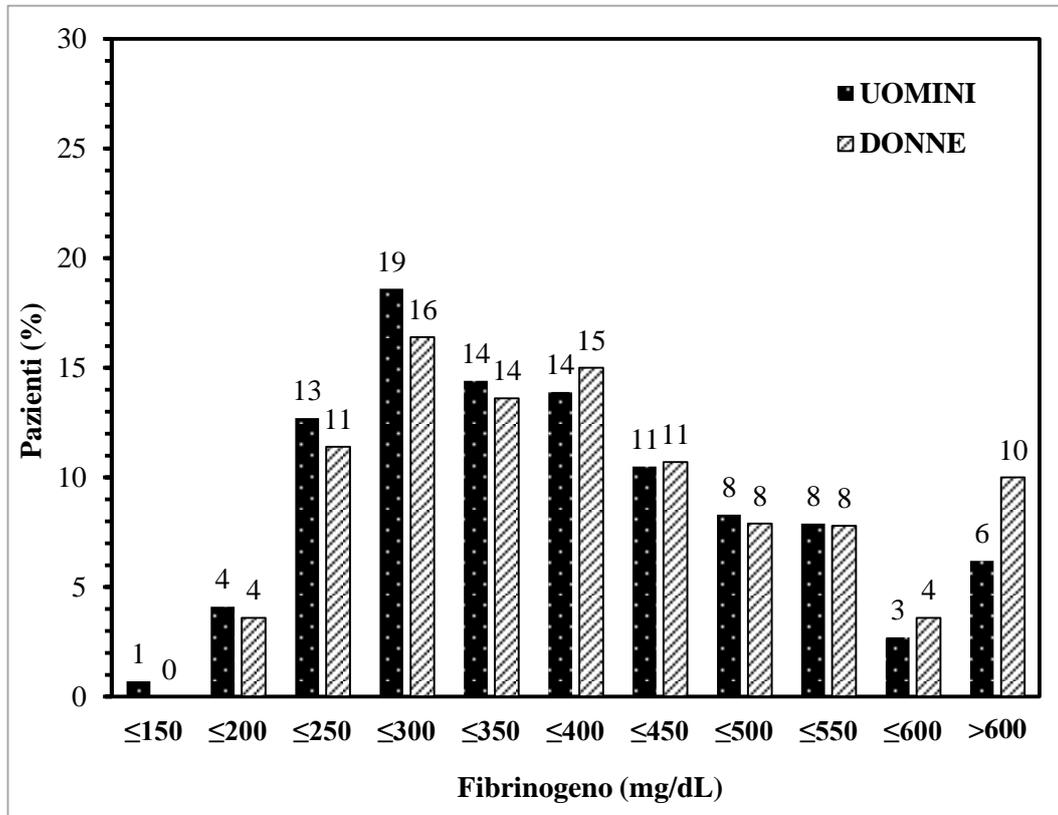


Figura 1.11  
 Distribuzione della circonferenza del braccio (MUAC) nei 433 pazienti BPCO (293U-140D)  
 divisi per sesso

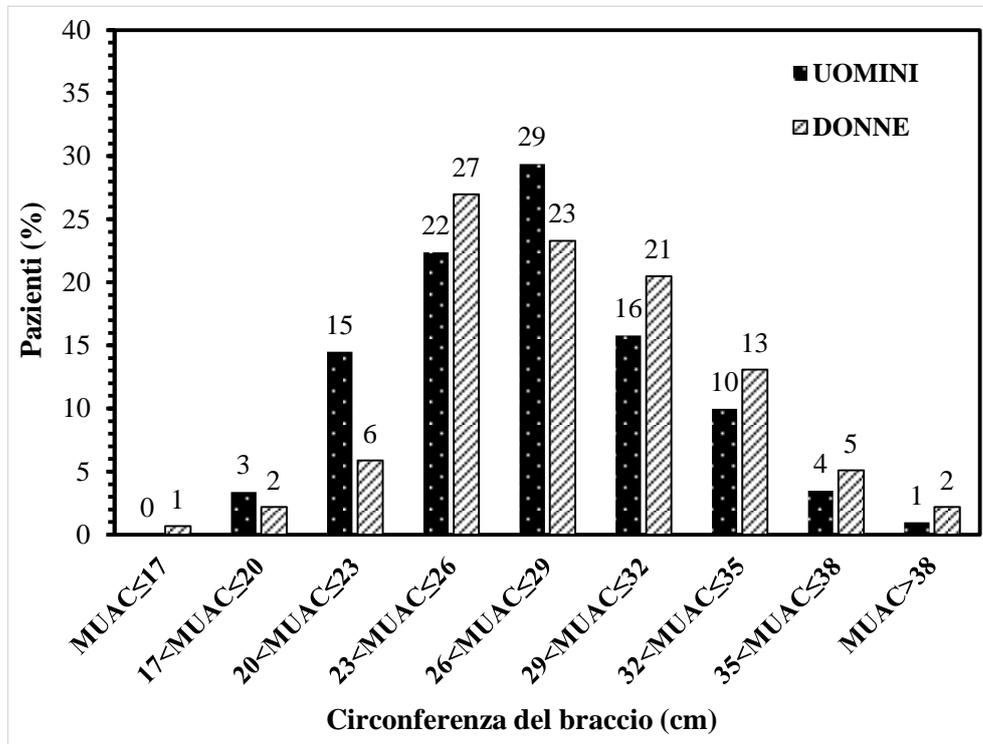


Figura 1.12  
 Distribuzione della circonferenza del polpaccio (CALF-C) nei 433 pazienti BPCO (293U-140D) divisi per sesso

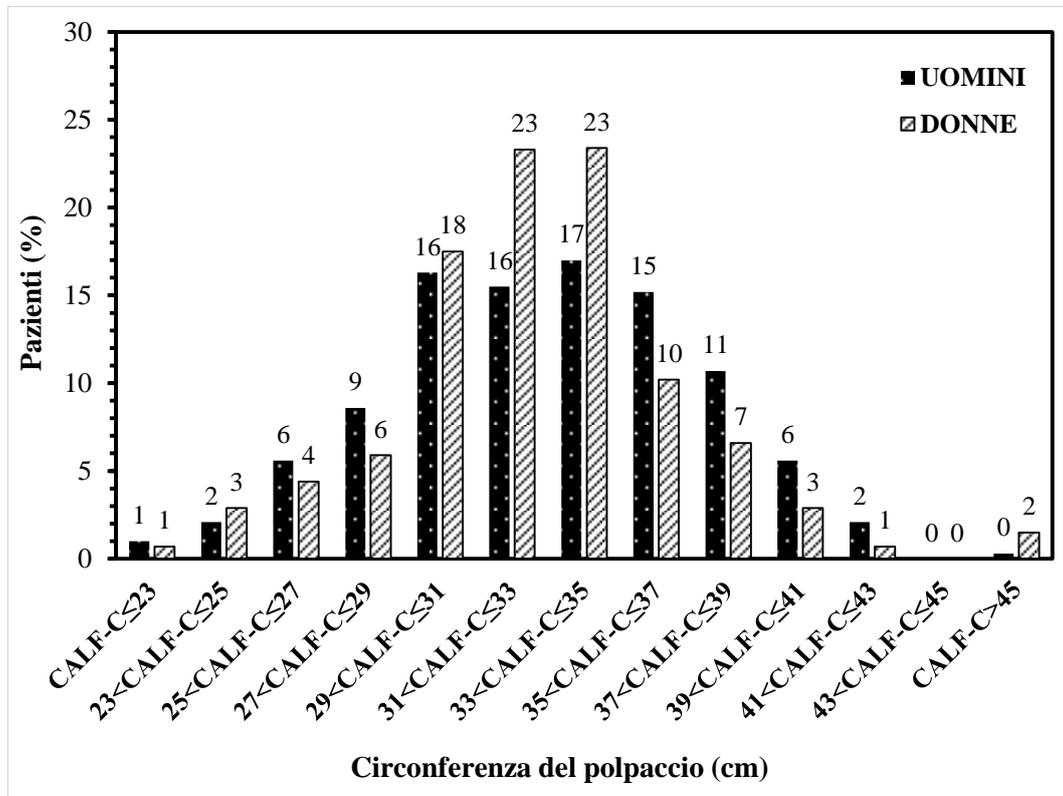


Figura 1.13

Grafico di correlazione tra la circonferenza del polpaccio e la circonferenza del braccio in 433 pazienti BPCO (293U-140D) divisi per sesso.

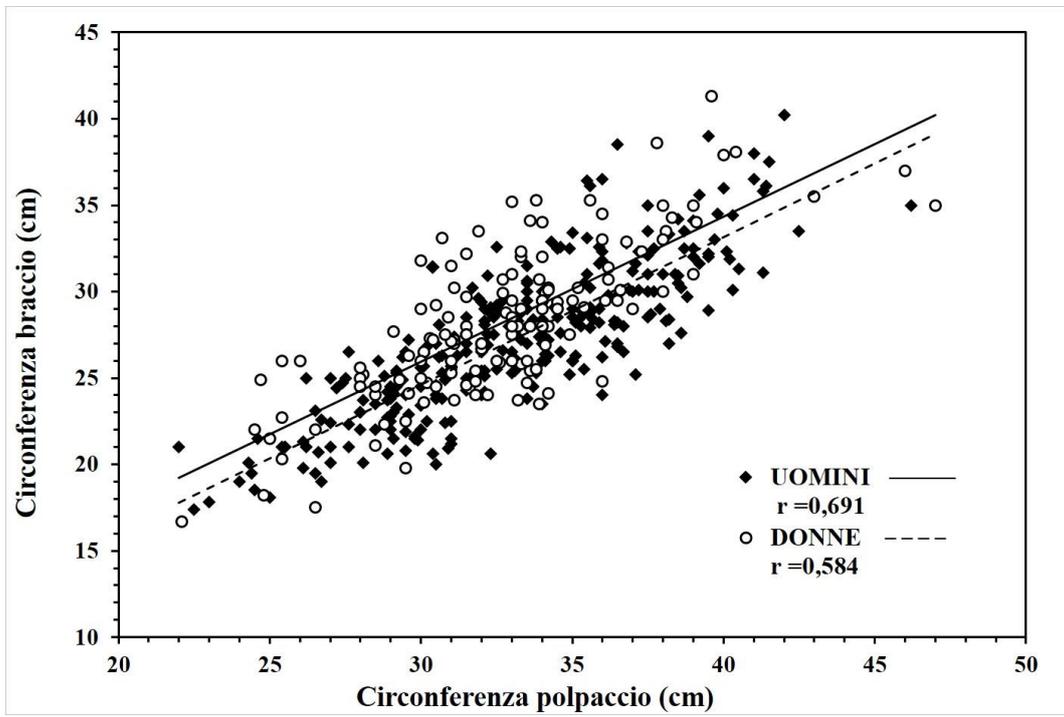


Figura 1.14  
Prevalenza dei punteggi CONUT nei 433 pazienti BPCO (293U-140D) divisi per sesso.

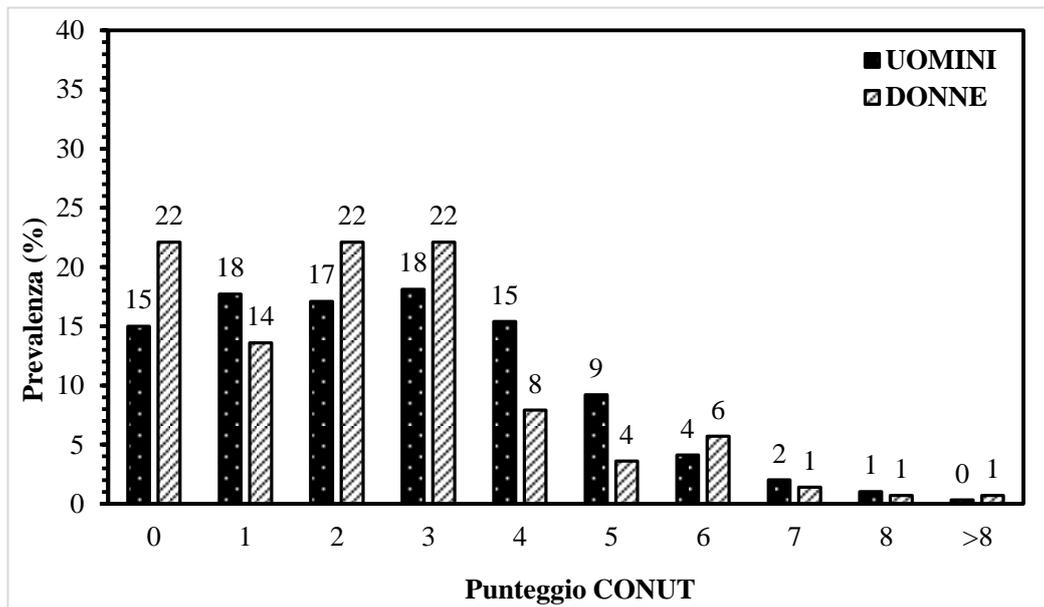


Figura 1.15  
Prevalenza dei punteggi CONUT nei 433 pazienti BPCO (293U-140D) divisi per sesso.

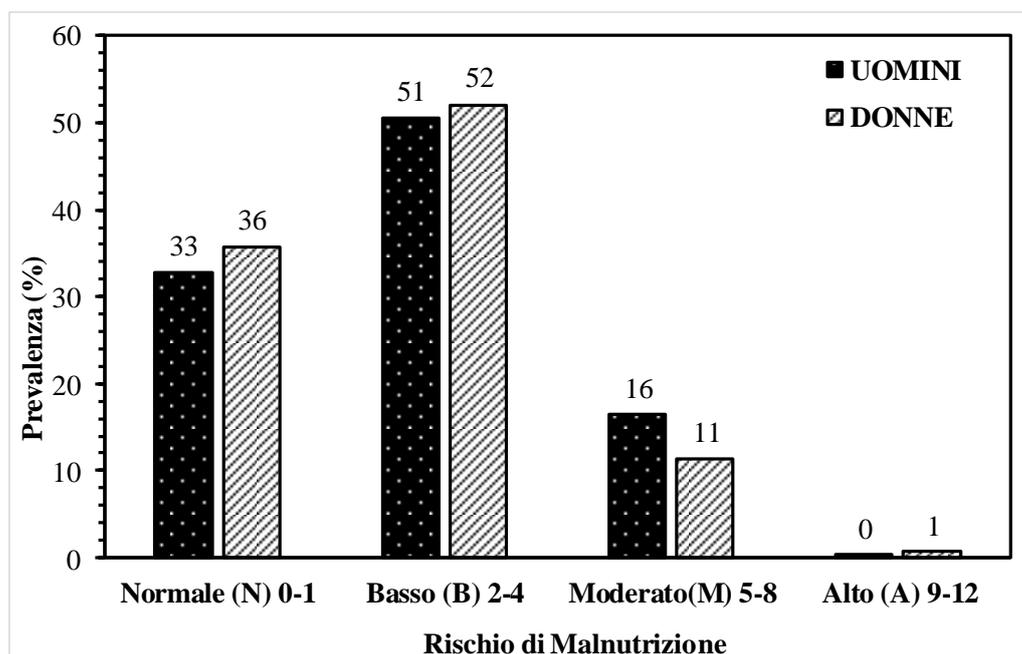


Figura 1.16  
Prevalenza del rischio di malnutrizione secondo il punteggio CONUT nei pazienti con BPCO divisi per età e per sesso.

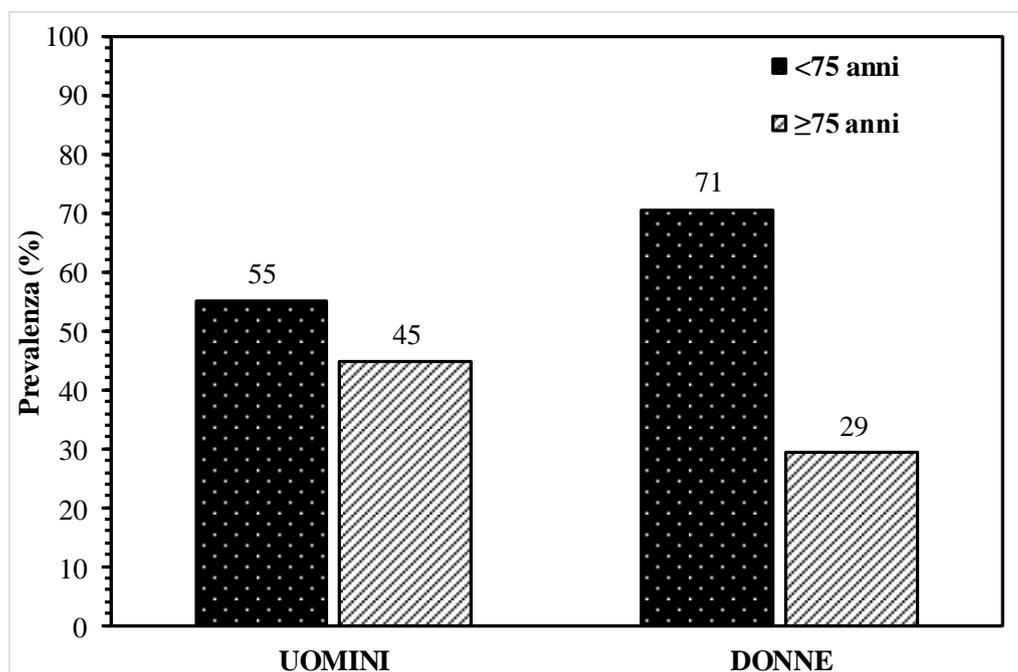


Figura 1.17  
Prevalenza di dinamopenia secondo il rischio nutrizionale nei 433 pazienti con BPCO (M293 – F140) divisi per sesso .

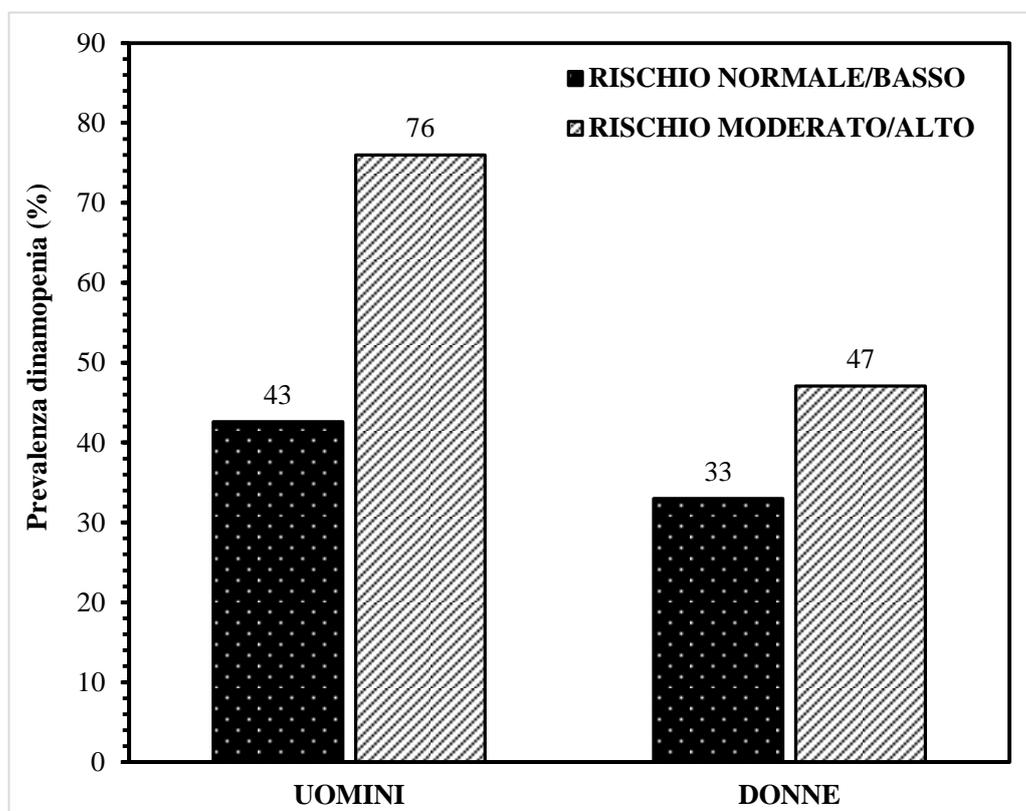


Figura 1.18

Prevalenza di dinamopenia secondo il rischio di malnutrizione in pazienti di età inferiore o uguale e superiore a 75 anni divisi per sesso

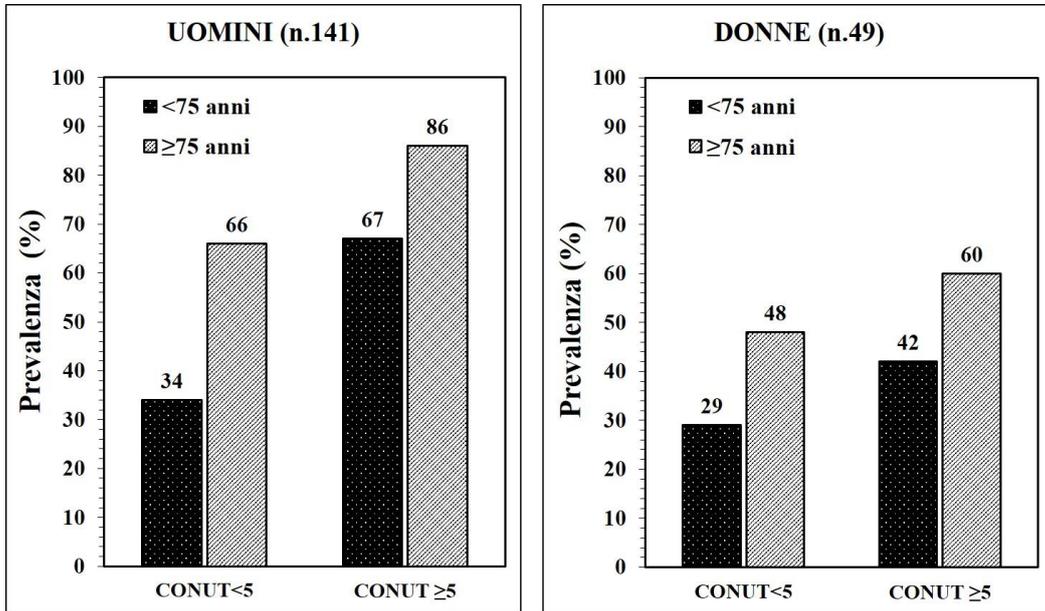
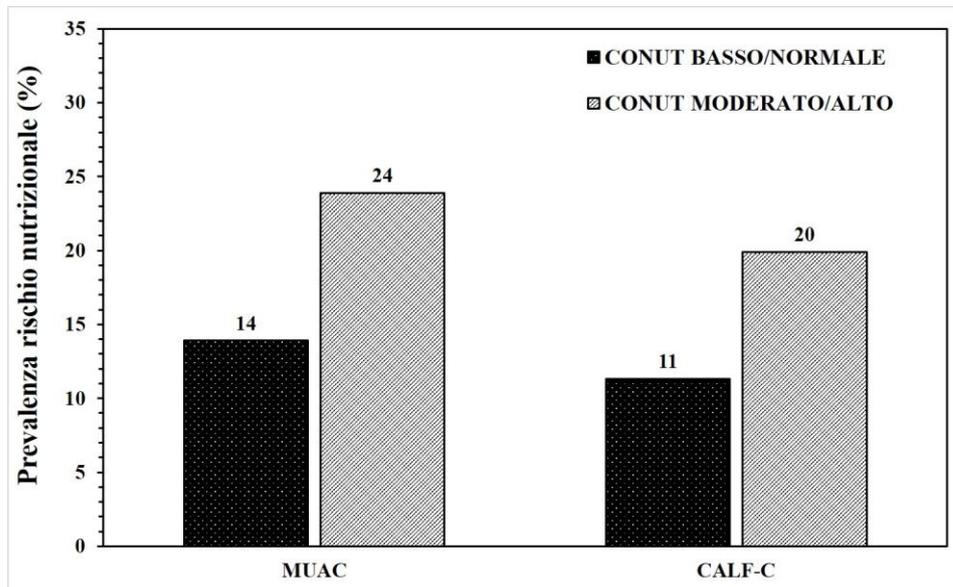


Figura 1.19  
Prevalenza del rischio di malnutrizione secondo il punteggio CONUT nei pazienti con BPCO divisi per basso MUAC e basso CALF-C.



# **FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA (IPF)**

## **LA DINAMOPENIA NEI PAZIENTI CON FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA (IPF)**

## **DYNAPENIA IN PATIENTS WITH ADVANCED IDIOPATHIC PILMONARY FIBROSIS (IPF)**

## ABBREVIAZIONI

- 6MWT:** Test del cammino dei 6 minuti  
**6MWD:** Distanza percorsa nel 6MWT  
**%GC:** Percentuale di grasso corporeo  
**ALM:** Massa magra appendicolare  
**ALMI:** Indice di massa magra appendicolare  
**ASM:** Massa scheletrica appendicolare  
**ASMI:** Indice di massa scheletrica appendicolare  
**ASPEN:** *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*  
**AWGS:** *Asian Working Group on Sarcopenia*  
**AWGS2019:** *Asian Working Group on Sarcopenia-Revisione*  
**BAPEN:** *British Association for Parenteral and Enteral Nutrition*  
**BCM:** Massa cellulare metabolicamente attiva  
**BIA:** Analisi bioimpedenziometrica  
**BMI:** Indice di massa corporea  
**BODE:** *BMI, airflow Obstruction, Dyspnea, Exercise capacity*  
**BPCO:** Broncopneumopatia cronica ostruttiva  
**CALF-C:** Circonferenza del polpaccio  
**CAR:** Rapporto Proteina C reattiva/Albumina  
**CAT :** *COPD Assessment test*  
**CFR:** Capacità Funzionale Residua  
**CI:** Capacità Inspiratoria  
**CONUT:** *CONtrolling NUtritional status*  
**COVID-19:** *CORonaVirus Disease 2019*  
**CPT:** Capacità Polmonare Totale  
**CV:** Capacità Vitale  
**CVF:** Capacità Vitale Forzata  
**DLCO:** DLCO: Capacità di diffusione del polmone per monossido di carbonio  
**D:** Emilato dominante  
**D-HGS:** Forza di presa della mano emilato dominante  
**DS:** Deviazione standard  
**DXA:** Assorbimetria a raggi X a doppia energia  
**ECW:** Acqua extracellulare  
**ES:** Errore standard  
**ESPEN:** Società Europea di Nutrizione Clinica e Metabolismo  
**EWGSOP:** *European Working Group on Sarcopenia in Older People*  
**EWGSOP-2:** *European Working Group on Sarcopenia in Older People-Revisione*  
**FAR:** Rapporto Fibrinogeno/Albumina  
**FFM:** Massa magra alipidica  
**FFMI:** Indice di massa magra alipidica  
**FM:** Massa grassa  
**GNRI:** *Geriatric Nutritional Risk Index*  
**GOLD:** *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*  
**GLIM:** *Global Leadership Initiative on Malnutrition*  
**HGS:** Forza di presa della mano  
**ICU:** Unità di terapia intensiva  
**ICW:** Acqua intracellulare  
**ILD:** Patologia polmonare interstiziale  
**IPF:** Fibrosi polmonare idiopatica  
**IR:** Rapporto multifrequenza  
**HGS massimo:** Valore massimo HGS delle sei misurazioni;  
**MEP:** Massima Pressione Espiratoria  
**MIP:** Massima Pressione Inspiratoria  
**mMRC:** Modified British Medical Research Council questionnaire  
**MNA:** *Mini Nutritional Assessment*  
**MNA-SF:** *Mini Nutritional Assessment- Short Form*  
**MRI:** Risonanza magnetica

**MUAC:** Circonferenza del braccio  
**MUST:** *Malnutrition Universal Screening Tool*  
**NCP:** *Nutrition Care Process*  
**ND:** Emilato non dominante;  
**ND-HGS:** Forza di presa della mano massima emilato non dominante  
**NLR:** Rapporto Neutrofili/Linfociti  
**NRS-2002:** *Nutritional Risk Screening 2002*  
**PCR:** Proteina C reattiva  
**PhA:** Angolo di fase  
**PNI:** *Prognostic Nutritional Index*  
**ROC:** *Receiver Operating Characteristic*  
**SGA:** *Subjective Global Assessment*  
**SM:** Massa muscolare scheletrica  
**SMI:** Indice di massa muscolare scheletrica  
**TBW:** Acqua corporea totale  
**TC:** Tomografia Computerizzata  
**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:** Organizzazione mondiale della Sanità  
**Z:** Impedenza

## RIASSUNTO

**BACKGROUND:** la composizione corporea e la forza muscolare sono aspetti emergenti nella valutazione clinica della fibrosi polmonare idiopatica (IPF). L'obiettivo del presente studio è stato quello di studiare le relazioni della forza di presa della mano (HGS) con le variabili antropometriche, la composizione corporea e la stadiazione della malattia e di valutare la prevalenza della dinamopenia in 102 pazienti con IPF clinicamente stabili (M 70; età media: 69,4 anni).

**METODI:** La massa magra (FFM) e il muscolo scheletrico (SM) sono stati stimati con l'analisi bioimpedenziometrica (BIA). L'HGS è stata misurata con un dinamometro digitale gli emilati dominante e non dominante. La dinamopenia è stata identificata secondo sei serie di criteri riconosciuti.

**RISULTATI:** L'indice di massa corporea (BMI) medio era pari a  $28,2 \pm 4,7$  kg/m<sup>2</sup>, con una prevalenza di sovrappeso ( $25 < \text{BMI} < 30$  kg/m<sup>2</sup>) e obesità ( $\text{BMI} \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) del 35,3% e 37,3%, rispettivamente. La FFM e la SM erano maggiori negli uomini, mentre la percentuale di grasso corporeo (%GC) era più alta nelle donne. L'HGS era più alto e diminuiva con l'età in modo lievemente più rapido negli uomini, mostrando una correlazione più forte con FFM e SM. La prevalenza della dinamopenia variava dal 20,6% al 56,9%, a seconda dei criteri utilizzati, ed era più frequente nei pazienti più anziani e negli stadi più avanzati della malattia.

**CONCLUSIONI** Vi è un'elevata prevalenza di dinamopenia nell'IPF e l'HGS è un promettente marcatore proxy della funzione muscolare da utilizzare nella valutazione clinica e nei programmi di follow-up.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Body composition and muscle strength are emerging aspects in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) clinical assessment. We aimed to study the relationships of handgrip strength (HGS) with anthropometric variables, body composition, and disease staging, and to evaluate the prevalence of dynapenia in 102 clinically stable IPF patients (70 M; mean age: 69.4 years).

**METHODS:** Fat-free mass (FFM), skeletal muscle (SM) were estimated with bioimpedance analysis. HGS was measured with a digital handle dynamometer for both dominant and non-dominant body sides. Dynapenia was identified according to six recognized criteria sets.

**RESULTS:** Mean body mass index (BMI) was  $28.2 \pm 4.7$  kg/m<sup>2</sup>, with a prevalence of overweight (BMI > 25 and < 30 kg/m<sup>2</sup>) and obesity (BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) of 35,3% and 37,3%, respectively. FFM and SM were greater in males, whereas body fat percentage was higher in women. HGS was higher and declined with age slightly more rapidly in men, showing a stronger correlation with FFM and SM. Dynapenia prevalence ranged from 20.6% to 56.9%, depending on the criteria used, and was more frequent in older patients and advanced disease.

**CONCLUSIONS:** Dynapenia is highly prevalent in IPF. HGS is a promising proxy marker of muscle function to be used in clinical evaluation and follow-up programs.

## **PREMESSA**

La valutazione dello stato nutrizionale è un aspetto importante per la cura dei pazienti affetti da varie malattie croniche. Per quanto riguarda le malattie polmonari, numerosi studi presenti in letteratura hanno dimostrato che in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) le alterazioni della composizione corporea e una compromissione della funzione muscolare e dell'autonomia motoria influiscono negativamente sulla funzione polmonare, e sono causa di comorbidità, ospedalizzazione, mortalità, ecc. (Long et al., 2018; Raad et al., 2019).

La fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è una malattia polmonare interstiziale (ILD) cronica, progressiva a prognosi sfavorevole, dalle cause sconosciute, la cui incidenza è in costante aumento, variando dai 2,8 ai 19 casi ogni 100.00 persone/anno, in Europa e in Nord America (Raghu et al., 2018; Hutchinson et al., 2015). Il decorso della malattia è molto variabile, e le comorbidità associate hanno un rilevante impatto sulla prognosi (Kreuter et al., 2016). Sebbene le terapie disponibili siano ancora non risolutive, l'attuale disponibilità di farmaci antifibrotici, come nintedanib e pirfenidone, ha contribuito in una qualche misura ad aumentare l'aspettativa di vita e a migliorare la qualità della vita riducendo il declino della funzionalità polmonare nel tempo, nonché la frequenza di ospedalizzazioni e di riacutizzazioni (Maher e Streck, 2019).

Secondo una recente consensus, ad oggi sono relativamente pochi gli articoli della letteratura che hanno fornito informazioni sullo stato nutrizionale dei pazienti con IPF (Faverio et al., 2020). Da notare che la perdita di peso corporeo è risultata essere un fattore predittivo indipendente di ridotta sopravvivenza (Faverio et al., 2020; Jouneau et al., 2020), con un basso indice di massa corporea (BMI) associato ad un aumento della mortalità (Kim et al., 2012). D'altra parte, esistono evidenze circa una sopravvivenza migliore nei pazienti con BMI >30 kg/m<sup>2</sup> rispetto a quelli con un BMI inferiore (Alakhras et al., 2007).

Per quel che riguarda la composizione corporea, un recente studio ha riscontrato che circa un terzo dei pazienti con IPF erano malnutriti e presentavano una bassa massa magra alipidica (FFM - fat free mass) (Jouneau et al., 2019). Un ulteriore studio ha dimostrato che una maggiore FFM era indice di una migliore sopravvivenza (Nishiyama et al., 2017), mentre una prognosi peggiore era associata a una ridotta area della sezione trasversale del muscolo erettore spinale (Suzuki et al., 2018).

Per quanto riguarda la funzione muscolare, la dinamopenia (bassa forza muscolare) è definita come la perdita di forza muscolare associata all'invecchiamento (o anche a malattie legate alla nutrizione) non causata da fattori neurologici o disturbi muscolari (Clark and Manini, 2012). Di fatto, una bassa forza di presa della mano (HGS), un indicatore proxy

della forza muscolare corporea e una componente importante della definizione di sarcopenia (Cruz-Jentoft et al., 2019), è stata correlata negli anziani alla mortalità per tutte le cause e specifica per malattia, alla densità minerale ossea, alle fratture, a disfunzioni cognitive, depressione e problemi associati al ricovero ospedaliero (Bohannon et al., 2019). La forza muscolare è di frequente presa in considerazione ai fini della prognosi nella BPCO (Massierer et al., 2020) mentre solo pochi studi hanno valutato l'HGS nei pazienti con IPF o malattie interstiziali polmonari (Kozu et al., 2014; Hanada et al., 2016; Guler et al., 2019), senza peraltro fornire informazioni sulla diagnosi formale di dinamopenia (Clark and Manini, 2012). Kozu et al. (2014) hanno dimostrato che esisteva una correlazione inversa altamente significativa tra HGS e il grado di dispnea, mentre nel lavoro di Guler et al. (2019) è stato riportato che nell' IPF la forza muscolare era inversamente correlata all'età e direttamente al peso. In uno studio recente, preliminare, in un piccolo gruppo di pazienti con IPF, è stato osservato un basso HGS rispetto ai valori di riferimento (Kanjrawi et al., 2021). La riduzione della massa muscolare scheletrica, valutata mediante tomografia computerizzata (TC), nei pazienti con IPF si è visto essere associata all'HGS, alla performance fisica, alla dispnea e alla sopravvivenza (Ebihara et al., 2021; Moon et al., 2019; Nakano et al., 2020). Infine, la ridotta attività fisica era correlata alla gravità della malattia (Massierer et al., 2020) e anche a una peggiore prognosi (Nishiyama et al., 2018; Nolan et al., 2018).

## **OBIETTIVO DELLO STUDIO**

Partendo da queste premesse, la valutazione dello stato nutrizionale, della composizione corporea e la forza muscolare sono state inserite nella valutazione clinica di routine dei pazienti con IPF.

Gli obiettivi della presente tesi in 102 pazienti con IPF è stato quello di analizzare in un contesto di vita reale:

- la variazione del HGS e dei suoi fattori determinanti;
- la prevalenza della dinamopenia utilizzando diversi criteri diagnostici;
- la relazione di HGS e dinamopenia con variabili antropometriche, composizione corporea, funzione polmonare, gravità della malattia e terapie antifibrotiche.

## **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 102 pazienti (M 69, F 33) 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.

## **METODI DI VALUTAZIONE DELL'EFFICIENZA FISICA**

### ***HGS***

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 (D=dominante e ND=non dominante), 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 era poi trascritto, con approssimazione a 0,1 kg. Per l'analisi statistica sono stati utilizzati i valori massimi per ciascun emilato (D-HGS e ND-HGS) e l'HGS massimo derivato come valore più alto dei sei valori registrati (Roberts et al., 2011; Gerodimos et al., 2017).

Tempo di somministrazione: 5 min.

Attrezzatura: Un dinamometro portatile ben calibrato

## **6MWT**

Il test del cammino di sei minuti è stato eseguito da personale ospedaliero addestrato secondo le linee guida in quei pazienti con una saturazione basale periferica di ossigeno >90% nell'aria ambiente (Suzuki et al.,2021). La scala di Borg è stata utilizzata per valutare il livello di dispnea e affaticamento muscolare all'inizio e alla fine della prova.

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

## **PARAMETRI RESPIRATORI**

La spirometria, la misurazione dei volumi polmonari e la determinazione della capacità polmonare di diffusione del monossido di carbonio (DLCOsb) regolata per l'emoglobina (Hb) sono state eseguite utilizzando uno spirometro computerizzato (Quark PFT 2008 Suite Version Cosmed Ltd, Roma, Italia) secondo gli standard internazionali (Strandkvist et al.,2020; Lauretani et al.,2003; Suzuki et al.,2021).

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 (VEMS), Capacità Inspiratoria (CI), Capacità Polmonare Totale (CPT) e il Volume Residuo (VR).

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 mobilita 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 (VEMS) corrisponde al volume di aria espirata nel primo secondo di un'espirazione 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 VEMS 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'espirazione, ma non nella stessa proporzione del VEMS. Tipicamente, in queste malattie la VEMS 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 espirazione 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 respirato 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**

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, statura, BMI e circonferenze di braccio e polpaccio.

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.

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 altimetro e uno stadiometro (SECA 711 and SECA 220, rispettivamente; Hamburg - Germany).

Come indice staturponderale 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):

- $18,5 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$  per i normopeso;
- $25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$  per i sovrappeso;
- $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$  per l'obesità.

Per i sottopeso, è stata presa in considerazione la definizione ESPEN con BMI correlato all'età:  $\text{BMI} < 20 \text{ kg/m}^2$  in  $< 70$  anni o  $\text{BMI} < 22 \text{ kg/m}^2$  in  $\geq 70$  anni (Cederholm et al., 2015).

### ***Biompedenziometria (BIA)***

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 Human ImTouch analyzer (© DS Medica S.r.l., Milano, Italia), ed elettrodi di contatto monouso. Le letture di impedenza (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 reperi 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 reperi 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 prossimalmente rispetto alle articolazioni metacarpo-falangee;
- piede: superficie dorsale del piede, circa sulla linea mediana, appena prossimalmente rispetto alle articolazioni metatarso-falangee.
- Gli elettrodi sensori sono stati disposti come segue:
  - polso: sulla superficie dorsale, in corrispondenza della bisettrice fra le prominente distali del radio e dell'ulna;
  - caviglia: sulla superficie dorsale, in corrispondenza della bisettrice fra il malleolo mediale e il malleolo laterale.

L'IR Z alto 250 kHz e quello basso 5 kHz e l'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).

I valori di Z sono normalmente indicizzati alle misure di lunghezza del conduttore.

La FFM e la FFMI ( $FFMI \text{ kg/m}^2 = FFM/\text{statura}^2$ ) 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):  $FFM \text{ (kg)} = -11,81 + 0,245 P + 0,298 Ht^2/R + 0,148 Ht$  (+ 5,284 se uomini). La FM (kg) è stata calcolata come il peso corporeo totale meno la FFM e il FMI ( $\text{kg/m}^2$ ) come  $FM/\text{statura}^2$ . La presenza di deplezione della FFM è definita da valori soglia del FFMI pari a  $<17 \text{ kg/m}^2$  per uomini e a  $<15 \text{ kg/m}^2$  per le donne (Vestbo et al., 2006; Schols et al., 2014).

L'SM e l'SMI ( $SM/\text{statura}^2 = \text{kg/m}^2$ ), 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):  $SM \text{ (kg)} = (Ht^2/R \times 0,401) + (3,825 \text{ se uomini}) - (0,071 \times \text{età}) + 5,102$ . La presenza di deplezione della SM è definita da valori soglia del SMI pari a  $<10,76 \text{ kg/m}^2$  per gli uomini e a  $<6,76 \text{ kg/m}^2$  per le donne (Cruz-Jentoft et al., 2010).

## 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) (Tabella in basso).

Tabella - Principali cut-off per la dinamopenia descritti in letteratura		
CRITERI	UOMINI	DONNE
EWGSOP-2 (2019)	$< 27,0 \text{ kg}$	$< 16,0 \text{ kg}$
TESSIER (2019)	$< 33,1 \text{ kg}$	$< 20,4 \text{ kg}$
ALLEY-1 (2014)	$< 26,0 \text{ kg}$	$< 16,0 \text{ kg}$
ALLEY-2 (2014)	$< 1,0$ (calcolato come HGS/BMI)	$< 0,56$ (calcolato come HGS/BMI)
LAURETANI (2003)	$< 30,0 \text{ kg}$	$< 20,0 \text{ kg}$
FRIED (2001)	$BMI \leq 24 \text{ kg/m}^2$ ; HGS $< 29 \text{ kg}$	$BMI \leq 23 \text{ kg/m}^2$ ; HGS $< 17 \text{ kg}$
	$BMI > 24 \text{ to } 26 \text{ kg/m}^2$ ; HGS $< 30 \text{ kg}$	$BMI > 23 \text{ to } 26 \text{ kg/m}^2$ ; HGS $< 17.3 \text{ kg}$
	$BMI > 26 \text{ to } 28 \text{ kg/m}^2$ ; HGS $< 30 \text{ kg}$	$BMI > 26 \text{ to } 29 \text{ kg/m}^2$ ; HGS $< 18 \text{ kg}$
	$BMI > 28 \text{ kg/m}^2$ ; HGS $< 32 \text{ kg}$	$BMI > 29 \text{ kg/m}^2$ ; HGS $< 21 \text{ kg}$

## METODI DI VALUTAZIONE DELLA GRAVITÀ DELLA MALATTIA

### **GAP**

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 informare ulteriormente l'assistenza ai pazienti. (Figura in basso)

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 complessità della malattia che tiene conto delle comorbidità che influiscono sulla prognosi dell'IPF (Miller et al.,2005; Wanger et al.,2021). A ciascuna variabile presa in considerazione dal modello vengono assegnati dei 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. (Figura in basso)



## 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>,  
Marties 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>DLco % 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

I valori sono stati riportati come media±deviazione standard (DS) se non diversamente specificato. L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando SPSS versione 28.0. I confronti tra i gruppi sono stati condotti mediante analisi della varianza (ANOVA) e il modello lineare generalizzato. Coefficiente di correlazione di Pearson e correlazione parziale sono stati usati per valutare l'associazione tra variabili. Regressione multipla e regressione logistica sono state scelte per le analisi multivariate.

## **RISULTATI**

### **DATI DEMOGRAFICI E CARATTERISTICHE CLINICHE**

Le principali caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti partecipanti allo studio sono riassunte nella Tabella 2.1. Non erano presenti differenze tra pazienti uomini e donne in termini di età; peso (+16,7%) e statura (+9,7%) erano maggiori per il sesso maschile, mentre il BMI medio è risultato leggermente più alto nel sesso femminile (+3,2%). La prevalenza di pazienti sottopeso (BMI <21 kg/m<sup>2</sup>) era del 7,8%, mentre quella dei pazienti in sovrappeso (BMI >25 e <30 kg/m<sup>2</sup>) e obesi (BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup>) erano rispettivamente il 35,3% e il 37,3% dell'intero gruppo di studio. Il 70,2% e il 5,1% dei pazienti erano rispettivamente ex o attuali fumatori, questi ultimi con un valore medio di 25 pacchetti fumati all'anno (intervallo interquartile 10–48). Ipertensione arteriosa sistemica (54,0%), reflusso gastroesofageo (27,1%) e diabete di tipo II (21,8%) erano le comorbidità più diffuse nel gruppo nel suo insieme, senza differenze di sesso. La malattia cardiovascolare ischemica era più prevalente nei maschi (23,2 vs 5,8%, p <0,05) e le malattie della tiroide nelle donne (20,7 vs 3,4%, p <0,01), mentre l'ipertensione polmonare (14,2% dei casi) era solo leggermente più frequente nei maschi (16,4 vs. 9,2%; p=non significativo). La durata mediana della malattia è stata di 14 mesi (intervallo interquartile 6-32), con la maggior parte dei pazienti in trattamento antifibrotico con pirfenidone (n = 44) o nintedanib (n = 49). Come mostrato nella Tabella 2.1, li pazienti erano classificabili soprattutto negli stadi GAP II e III (malattia da lieve a moderata) e nello stadio TORVAN III (in entrambi i casi senza significative differenze tra sessi).

I dati relativi alla funzione polmonare sono riassunti per tutti i pazienti e nei due generi nella Tabella 2.2. È stata rilevata una condizione respiratoria restrittiva da lieve a moderata con un deficit simile di capacità polmonare di diffusione del monossido di carbonio (DLCOsb) a respiro singolo, senza differenze clinicamente significative tra i pazienti e le pazienti. La 6MWD era disponibile in 92 pazienti con una mediana complessiva della distanza percorsa pari a 363 m (intervallo interquartile 233–528 m). I pazienti di sesso maschile (63) percorrevano una distanza maggiore rispetto alle donne (29), con valori medi di 424 m (intervallo interquartile 264–528 m) per gli uomini contro 330 m (intervallo interquartile 189–461) delle donne.

### **COMPOSIZIONE CORPOREA**

I valori medi di FFM (+39,6%), FFMI (+15,8%), SM (+ 64,7%) e SMI (+ 38,4%) erano più elevati nei pazienti che nelle pazienti (Tabella 2.3), mentre % grasso corporeo era più alta nelle donne (+41,6%). Tutte queste variabili non variavano significativamente tra gli stadi

GAP o TORVAN. Valori significativamente bassi di FFMI e SMI sono stati osservati nell'8,8% e nel 6,8% del campione. Infine, la composizione corporea non era correlata ad alcun parametro della funzionalità polmonare e non sono emerse differenze significative confrontando i pazienti trattati con nintedanib con quelli trattati con pirfenidone.

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

La Tabella 2.3 mostra che i valori medi di HGS massimo (+ 71,8%), D-HGS (+ 71,7%) e ND-HGS (+ 72,1%) erano più elevati nel sesso maschile rispetto a quello femminile ( $p < 0,001$ ). In entrambi i casi, i valori del lato D sono risultati più alti rispetto a quelli del lato ND. L'HGS massimo diminuisce con l'età in modo leggermente più rapido negli uomini (- 0,50 kg/anno) rispetto alle donne (- 0,41 kg/anno), e  $r$  pari a  $30,2 \pm 9,8$  kg contro  $26,4 \pm 8,8$  kg nei pazienti d'età  $< 75$  anni e  $\geq 75$  anni, rispettivamente ( $p < 0,001$ ). Le differenze tra sessi e gruppi di età persistevano anche dopo correzione per peso, BMI o composizione corporea (dati non mostrati).

Le associazioni dell'HGS con le variabili antropometriche e la composizione corporea sono riassunte nella Tabella 2.4. L'HGS massimo, così come D-HGS e ND-HGS, erano direttamente correlati al peso e al BMI e ancora più strettamente con FFM e SM. Per quanto riguarda la funzione polmonare, l'HGS massimo era correlato alla capacità polmonare totale ( $r = 0,355$ ,  $p < 0,001$ ), ma non alla capacità vitale forzata (CVF), al DLCOsb e alla 6MWD. Inoltre, né la dispnea né la fatica muscolare, stimati con la scala di Borg all'inizio e alla fine del 6MWT, erano correlati con l'HGS (dati non mostrati).

L'analisi di regressione multipla ha mostrato che la combinazione di sesso ( $\beta = 0,588$ ), età ( $\beta = 0,343$ ) e peso ( $\beta = 0,269$ ) arrivava al 67,0% della varianza totale per l'HGS massimo ( $SEE = 5,53$  kg;  $p < 0,001$ ) mentre la statura e il BMI non erano riconosciuti come predittori significativi. Per quanto riguarda la composizione corporea, la SM ( $\beta = 0,462$ ) è emerso come il predittore più importante insieme al sesso ( $\beta = 0,293$ ) e all'età ( $\beta = -0,318$ ), con  $R$  aggiustato = 0,660 ( $SEE = 5,61$  kg;  $p < 0,001$ ).

Rispetto ai restanti pazienti, l'HGS massimo, espresso come media  $\pm$  errore standard (ES), era inferiore nei pazienti con IPF che erano sottopeso ( $24,8 \pm 3,0$  kg vs.  $29,5 \pm 1,0$  kg,  $p < 0,05$ ) e anche in quelli con basso FFMI ( $23,5 \pm 3,0$  kg contro  $29,7 \pm 1,0$  kg,  $p < 0,05$ ). Inoltre, dopo l'aggiustamento per sesso, l'HGS massimo (media  $\pm$  ES) era più alto nei pazienti nello stadio GAP I rispetto agli altri ( $30,8 \pm 1,1$  vs.  $27,9 \pm 1,0$  kg,  $p < 0,05$ ), e lo stesso accadeva quando lo stadio TORVAN I è stato confrontato con gli stadi TORVAN II-III ( $32,3 \pm 1,4$  vs.  $28,2 \pm 0,8$  kg,  $p < 0,05$ ); queste differenze scompaiono quando i dati vengono corretti anche per età. Al contrario, non sono emerse differenze confrontando i pazienti trattati con nintedanib rispetto ai pazienti trattati con pirfenidone.

## DINAMOPENIA

Per identificare i pazienti dinamopenici sono stati utilizzati sei diversi set di criteri (vedi metodi). La prevalenza della dinamopenia è risultata più elevata utilizzando i criteri di TESSIER (56,9%), di LAURETANI (39,2%) o di FRIED (39,2%), rispetto al 23,5% dell'EWGSOP-2, al 20,6% di ALLEY-1 e al 21,6% di ALLEY-2 (Figura 2.1). La percentuale di pazienti dinamopenici non differiva tra i sessi con i criteri dell'EWGSOP-2 (22,9% vs. 25,0%), di TESSIER (51,4% vs. 68,8%), di ALLEY-1 (18,6% vs. 25,0%) o di ALLEY-2 (20,0% vs. 25,0%), ma era più alta nelle donne rispetto agli uomini utilizzando i criteri di LAURETANI (28,6% vs. 62,5%,  $p < 0,05$ ) o di FRIED (31,4% vs. 56,3%,  $p < 0,05$ ). Una maggiore prevalenza di dinamopenia è stata osservata nei pazienti con BMI basso solo utilizzando i criteri di TESSIER.

Quelli con un FFMI basso hanno utilizzato solo i criteri di TESSIER o di LAURETANI (dati non mostrati). Al contrario, in tutti i casi (eccetto ALLEY-2) la dinamopenia era molto più prevalente nei pazienti con IPF di età  $\geq 75$  anni (Figura 2.2), ad esempio, 46,4 vs. 15,9% con i criteri dell'EWGSOP-2 e 78,6 vs. 48,6% con i criteri di TESSIER.

La prevalenza della dinamopenia era maggiore ( $p < 0,05$ ) negli stadi GAP II-III rispetto allo stadio GAP I con EWGSOP-2 (32,7 vs. 13,0%), TESSIER (63,6 vs. 47,8%) e ALLEY-1 (27,3 vs. 13,0%) e negli stadi II-III di TORVAN rispetto allo stadio I di TORVAN con i criteri EWGSOP-2 (27,6 vs. 12,0%), LAURETANI (43,4 vs. 24,0%), FRIED (43,4 vs. 24,0%), ALLEY-1 (26,3 vs. 4,0%) e ALLEY-2 (26,3 vs. 4,0%). Infine, non sono emerse differenze nella prevalenza della dinamopenia confrontando i pazienti trattati con nintedanib e quelli trattati con pirfenidone, ad eccezione della piccola percentuale di casi con lievi effetti collaterali gastrointestinali (14%). Inoltre, nessun paziente ha riportato una perdita di peso  $>5\%$  nei tre mesi precedenti la visita.

## DISCUSSIONE

Al meglio delle conoscenze disponibili, questo è il primo lavoro che affronta da un punto di vista clinico la presenza della dinamopenia (cioè della bassa forza muscolare) nei pazienti con IPF. Il presente lavoro, ha valutato sistematicamente l'HGS in questa popolazione, mostrando valori più bassi nei pazienti sottopeso o con bassa FFM. La dinamopenia era altamente prevalente, ancor più nei pazienti di età >75 anni. Tuttavia, la percentuale di dinamopenia variava a seconda dei criteri utilizzati.

L'IPF è una malattia polmonare interstiziale cronica e progressiva ad eziologia sconosciuta (Raghu et al., 2018; Guler et al., 2019), caratterizzata da un graduale declino della funzione respiratoria fino alla morte. Gestione e terapia di questi pazienti sono ancora complesse e non completamente definite (Sgalla et al., 2018; Millan-Billi et al., 2018). La progressione della malattia può variare ampiamente nei differenti pazienti: alcuni peggiorano rapidamente subito dopo la diagnosi, altri mantengono una condizione stabile per anni e altri ancora mostrano un rapido declino dopo un periodo di stabilità (Nakatsuka, et al., 2018). Alterazioni dello stato nutrizionale e/o della composizione corporea, che possono influenzare negativamente i muscoli scheletrici, sono state raramente descritte tra le manifestazioni sistemiche dell'IPF (Gea et al., 2018). Ad oggi, il BMI è stato valutato nei pazienti con IPF con risultati preliminari e talvolta contraddittori (Faverio et al., 2020); i risultati di questo studio sono coerenti con i dati precedenti provenienti dai paesi europei e dagli Stati Uniti che indicavano che il valore medio del BMI nei pazienti con IPF era >25 kg/m<sup>2</sup>. Infatti, la maggior parte dei pazienti studiati erano in sovrappeso o obesi (nessuno con BMI >40 kg/m<sup>2</sup>), mentre quelli sottopeso rappresentavano solo il 7,8% dell'intero campione di studio. Al contrario, la prevalenza stimata di un basso FFMI, pari a circa l'8,0%, era inferiore a quella riportata in un recente articolo di Jouneau et al. 2019; gli autori di questo studio non hanno fornito informazioni sull'equazione della bioimpedenziometria (BIA) utilizzata per la stima della FFM, mentre nel presente studio è stata scelta un'equazione ben validata per i pazienti con BPCO (Rutten et al., 2010). Come informazione in parte sorprendente e aggiuntiva, non è stata riscontrata alcuna relazione tra FFM e SM con sistemi di stadiazione clinica della malattia come GAP o TORVAN.

Sebbene sia ben noto che la funzione muscolare è correlata a morbilità, mortalità, ospedalizzazione, qualità della vita, ecc. negli anziani e a varie malattie, ad esempio la BPCO (Bohannon et al., 2019; Massierer et al., 2020), solo pochi studi hanno valutato l'HGS nei pazienti con IPF (Guler et al., 2019; Hanada et al. 2016, Kozu et al., 2014), mostrando correlazioni significative di HGS, inversa con età e diretta con il peso (Guler et al., 2019).

Inoltre, il valore medio di HGS è stato trovato, in vari studi, inferiore nei pazienti più gravi (Hanada et al. 2016, Kozu et al., 2014).

Molto recentemente, è stato osservato in via preliminare un HGS basso (rispetto ai valori previsti) in un piccolo gruppo di pazienti con IPF (Kanjrawi et al., 2021). Da notare che i valori di HGS variavano ampiamente nei differenti studi, mentre, in questi pazienti non è mai stata presa in considerazione l'associazione dell'HGS con la composizione corporea, né è mai stata diagnosticata la dinamopenia. Sfortunatamente, non disponiamo di informazioni dirette, nella nostra popolazione locale, sulla dinamopenia. Di particolare interesse è il confronto dei nostri risultati sull'HGS con quelli forniti nell'articolo di Dodds et al. (2014) che fornisce i valori di riferimento dell'HGS nella popolazione generale. Valutando i percentili presentati nel lavoro di Dodds et al. (2014), il 28% degli uomini e il 25% delle donne del nostro campione presentavano un HGS al di sotto del 10° percentile (per età e sesso) mentre il 53% degli uomini e il 63% delle donne avevano un HGS al di sotto del 25° percentile; questi risultati ci suggeriscono quindi che nel presente campione in studio vi era una bassa forza muscolare. È interessante notare che, il nostro gruppo di lavoro ha in passato ricavato dalla popolazione generale locale (età compresa tra 20 e 60 anni) percentili per l'HGS che sono molto simili a quelli del lavoro di Dodds et al. (2014).

Un'interessante osservazione è che la prevalenza di dinamopenia negli IPF con il criterio EWGSOP-2 (23,5%) è molto più bassa rispetto alla prevalenza di dinamopenia (43,9%) valutata con lo stesso criterio in pazienti con BPCO (vedi primo capitolo della presente tesi).

I risultati del nostro studio consentono di valutare le relazioni di HGS con vari potenziali predittori. In linea con quanto osservato nella popolazione generale (Dodds et al., 2014) e nei pazienti con BPCO (de Blasio et al., 2017), l'HGS ha mostrato una correlazione inversa con l'età, come già riportato (Guler et al., 2019), una correlazione diretta con il peso, la FM e (leggermente più forte) con la FFM e SM. Queste osservazioni sono state confermate dall'analisi di regressione multipla. I modelli che includono sesso, età e peso oppure in alternativa sesso, età e FFM spiegano circa il 70% della varianza totale; in altre parole, non è stato osservato alcun aumento del potere predittivo sostituendo la FFM al peso. È anche importante sottolineare che l'HGS era inferiore nei pazienti con IPF sottopeso o in quelli con bassa FFM o basso SM. Abbiamo anche valutato se la forza muscolare potesse essere influenzata dalla gravità della malattia; abbastanza sorprendentemente, in linea con i risultati sulla composizione corporea (vedi sopra), abbiamo scoperto che l'HGS non variava a seconda degli stadi GAP o TORVAN, questo risultato è stato ulteriormente confermato dalla debole associazione riscontrata tra HGS e funzione polmonare.

La dinamopenia è definita come la perdita di forza muscolare associata all'invecchiamento (o anche a malattie a componente nutrizionale) non causata da disturbi neurologici o muscolari (Clark et al., 2012); la riduzione della forza muscolare non è necessariamente legata o causata da una diminuzione della massa muscolare scheletrica (Sampaio et al., 2020).

Da un punto di vista clinico, la dinamopenia (normalmente riconosciuta come bassa HGS) è associata a una ridotta capacità di svolgere le attività della vita quotidiana, a un aumento della morbilità e della mortalità così come a una peggiore qualità della vita (Cruz-Jentoft et al., 2019; Bohannon et al., 2019). Secondo la recente consensus EWGSOP-2 (Cruz-Jentoft et al., 2019;), la dinamopenia è il primo criterio da considerare per la diagnosi di sarcopenia. Considerando le malattie polmonari croniche, ci sono pochi studi sulla prevalenza di dinamopenia nei pazienti BPCO (Martinez et al., 2017; Strandkvist et al. 2020) e nessuno nei pazienti con IPF. Partendo da queste premesse, uno degli obiettivi principali di questo studio è stato quello di valutare la prevalenza della dinamopenia nei pazienti con IPF secondo vari cut-off proposti dalla letteratura; in tutti i casi, un soggetto/paziente è dinamopenico se il suo HGS scende al di sotto di un valore soglia ben definito. I valori limite sono stati derivati in modi diversi: ad esempio, la recente consensus del 2019 EWGSOP-2 (Kozu et al., 2014) ha fissato valori soglia basati sui dati pubblicati da Dodds et al. (2014) come HGS medio dei giovani adulti meno 2,5 deviazioni standard (DS), mentre Lauretani et al. (2003) si riferiva alla capacità dell'HGS di discriminare gli individui anziani con mobilità ridotta. Di conseguenza, anche se esiste una certa somiglianza, i limiti selezionati variano da 26 a 33,1 kg per gli uomini e da 16 a 21 kg per le donne (vedi sezione "Metodi").

A una prima visione, i valori medi di HGS dei pazienti con IPF sembravano essere bassi; in effetti, la prevalenza della dinamopenia era elevata, ma variava notevolmente a seconda dei criteri selezionati sia nei pazienti di sesso maschile (dal 20,0 al 51,4%) che nelle pazienti di sesso femminile (dal 25,0 al 68,8%), con una tendenza verso valori più elevati in queste ultime. È particolarmente evidente come l'età influisca sulla dinamopenia; infatti, la dinamopenia è stata osservata più spesso nei pazienti di età  $\geq 75$  anni, qualsiasi fosse il criterio utilizzato; ad esempio, la prevalenza è aumentata dal 15,9 al 46,4% con i criteri EWGSOP-2 e dal 48,6 al 78,6% con i criteri TESSIER. Questi risultati non sono inaspettati poiché il declino dell'HGS con l'invecchiamento è un fenomeno ben noto (Cruz-Jentoft et al., 2019; Alley et al., 2014). Interessante è, infatti, notare che anche nel paragrafo su pazienti BPCO, della presente tesi, i pazienti più anziani ( $\geq 75$  anni) presentavano una maggiore prevalenza di dinamopenia (65,6% vs. 35,4%) rispetto ai pazienti più giovani.

Ritornando al presente campione di pazienti con IPF, vale la pena notare che nella maggior parte dei casi, la prevalenza della dinamopenia non differiva nei pazienti sottopeso

o in quelli con bassa FFM. Infine, nel confronto relativo alla gravità della malattia, vi era una maggiore prevalenza di dinamopenia negli stadi più avanzati di GAP o di TORVAN. Nel complesso, come affermato di recente (Kanjrawi et al., 2021), e sulla base di quanto noto per la BPCO, è probabile che la compromissione della funzione muscolare nei pazienti con IPF sia multifattoriale e dovuta a scarsa funzionalità muscolare, ipossiemia, infiammazione, stress ossidativo, ecc. La dinamopenia sembra essere un problema clinico rilevante soprattutto nei pazienti più anziani.

È da notare che la popolazione del presente studio comprendeva pazienti valutati in diversi momenti della malattia (non tutti al momento della diagnosi) e la maggior parte di loro era già in terapia antifibrotica. Sfortunatamente, l'improvviso verificarsi della pandemia da COVID-19 ha impedito qualsiasi sforzo di reclutamento e follow-up di nuovi casi.

Studi longitudinali aiuteranno a comprendere l'impatto della dinamopenia e dell'alterata composizione corporea sulla comparsa della malattia e sulla progressione/sopravvivenza della malattia, magari in combinazione con la valutazione della qualità della vita. Un'ulteriore limitazione del nostro studio è la mancanza di dati sull'attività fisiche. Certamente, gli sforzi futuri aiuteranno ad affrontare anche questo problema. Anche eventuali interazioni con le terapie antifibrotiche meritano di essere ulteriormente approfondite. Rispetto a questo argomento, anche se non abbiamo trovato associazioni di composizione corporea, HGS, e dinamopenia con i farmaci attualmente utilizzati, nintedanib e pirfenidone, per quanto ne sappiamo, il presente studio rappresenta il primo tentativo di esplorare quest'area. Recentemente, Jouneau et al. (2021) hanno dimostrato, valutando retrospettivamente i dati aggregati dei due studi Inpulsis, che il tasso di declino della CVF era maggiore nei pazienti con un BMI basale basso e in quelli con una perdita di peso >5% nell'arco di 52 settimane. È interessante notare che il nintedanib ha ridotto il declino della funzionalità polmonare indipendentemente dal BMI e ha avuto un effetto maggiore nei pazienti con perdita di peso >5% (Jouneau et al., 2021). Inoltre, Suzuki et al (2021) hanno dimostrato in due serie di casi retrospettivi che i pazienti con IPF in terapia antifibrotica presentavano perdita di muscolo scheletrico e che la sarcopenia era un fattore prognostico di ridotta sopravvivenza (Suzuki et al., 2021).

## CONCLUSIONI

In conclusione, il presente studio ha valutato sistematicamente l'HGS nell'IPF, mostrando valori più bassi nei pazienti sottopeso o con bassa FFM. L'HGS variava, almeno in parte, a seconda del peso, della composizione corporea e soprattutto dell'età. Il declino della forza muscolare correlato all'età persisteva anche dopo correzione per la composizione corporea. Da un punto di vista clinico, la dinamopenia è risultata altamente prevalente, ancor più nei pazienti di età >75 anni, sebbene la stimata variasse a seconda dei criteri utilizzati. Nel complesso, la prevalenza della dinamopenia tendeva ad essere più elevata negli stadi GAP II-III rispetto allo stadio GAP I e negli stadi TORVAN II-III rispetto allo stadio TORVAN I. Infine, non sono emerse differenze nell'HGS o nella prevalenza della dinamopenia confrontando i pazienti trattati con nintedanib a coloro che assumevano pirfenidone.

Sulla base delle prove raccolte, la misurazione dell'HGS sembra essere un promettente indice proxy della funzione muscolare nei pazienti con IPF. Sono necessari ulteriori studi per comprendere meglio come questa variabile possa essere utilizzata al meglio nella gestione clinica della malattia e nell'identificare quella parte di pazienti che richiede particolare attenzione in termini di nutrizione applicata e riabilitazione motoria.

Endpoint di particolare interesse sarebbero, oltre alla sopravvivenza, anche l'attività fisica, la qualità della vita, la progressione della malattia e le terapie antifibrotiche.

**TABELLE E FIGURE DINAMOPENIA NEI PAZIENTI CON  
FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA (IPF)**

Tabella 2.1

Caratteristiche demografiche e cliniche dei 102 pazienti con fibrosi polmonare idiopatica (IPF) che hanno partecipato allo studio.

	Pazienti con IPF		
	Totali (n=102)	Uomini (n=69)	Donne (n=33)
<b>Età (anni)</b>	69,4±7,8	69,5±8,8	69,1±5,4
<b>Statura (cm)*</b>	162,0±9,7	166,6±6,7	151,9±7,3
<b>Peso (kg)*</b>	73,9±13,6	77,4±12,9	66,3±12,2
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	28,2±4,7	27,9±4,3	28,8±5,4
<b>Stato ponderale, numero di pazienti e (%)</b>			
<b>Sottopeso (BMI&lt;21 kg/m<sup>2</sup>)</b>	8 (8)	5 (7)	3 (9)
<b>Normopeso (BMI &gt;21 and &lt;25 kg/m<sup>2</sup>)</b>	20 (20)	13 (20)	7 (20)
<b>Sovrappeso (BMI &gt;25 and &lt;30 kg/m<sup>2</sup>)</b>	36 (35)	27 (39)	9 (27)
<b>Obesi (BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup>)</b>	38 (37)	24 (34)	14 (44)
<b>Fumatori/ex fumatori/non fumatori, numero</b>	5/71/26	1/59/9	4/12/17
<b>(% Fumatori/ex fumatori/ non fumatori)</b>	(5/69/26)	(1/86/13)	(12/36/51)
<b>Durata della malattia (mesi)</b>	14,0 (6,3-31,8)	15,5 (9,0-32,5)	10,5 (5,0-29,0)
<b>Terapia con antifibrotici (numero di pazienti)</b>	93	66	27
<i>Pirfenidone</i>	43	28	15
<i>Nintedanib</i>	49	35	14
<b>Stadi GAP numero pazienti</b>	47/44/11	25/35/10	22/9/1
<b>(% stadio I/II/III)</b>	(46/43/11)	(36/50/14)	(69/28/3)
<b>Stadi TORVAN numero pazienti</b>	26/20/41/15	20/13/26/11	6/7/15/4
<b>(% stadio I/II/III/IV)</b>	(25/20/40/15)	(29/19/37/16)	(19/22/47/13)

I dati sono espressi come media±DS, valore mediano (e IQR) o frequenza, se del caso.

\*p < 0,05 tra i sessi.

Abbreviazioni: BMI = indice di massa corporea; GAP = sesso-età-fisiologia.

Tabella 2.2

Funzionalità polmonare nei 102 pazienti con fibrosi polmonare idiopatica (IPF) che hanno partecipato allo studio.

	Pazienti con IPF		
	Totali (n=102)	Uomini (n=69)	Donne (n=33)
Pressione parziale di ossigeno (mmHg) <sup>^</sup>	71,2 ±13,4	70,5 ±13,6	72,7 ±13,2
Saturazione arteriosa di ossigeno (%) <sup>^</sup>	94,4 ±3,7	94,4 ±3,7	94,7 ±3,6
Capacità vitale forzata (% pred)*	75,0 ±23,7	72,5 ±22,0	80,4 ±26,8
Capacità polmonare totale (% pred)*	64,5 ±17,0	65,9 ±16,3	60,9 ±18,3
Volume residuo (% pred)*	59,0 ±22,5	60,3 ±20,8	55,9 ±26,4
DLCO <sub>sb</sub> (% pred)	51,5 ±18,8	53,0 ±17,8	48,6 ±20,7

I dati sono espressi come media±DS.

<sup>^</sup>Misurato a riposo; \*p<0,05 tra i sessi.

Abbreviazioni: DLCO<sub>sb</sub> = Capacità polmonare di diffusione a respiro singolo per il monossido di carbonio.

Tabella 2.3

Composizione corporea e forza di presa della mano in 102 pazienti con fibrosi polmonare idiopatica (IPF) che hanno partecipato allo studio.

	Pazienti con IPF		
	Totali (n=102)	Uomini (n=69)	Donne (n=33)
<b>FFM (kg)*</b>	50,1±9,1	55,0±5,6	39,4±5,1
<b>FFMI (kg/m<sup>2</sup>)*</b>	19,0±2,2	19,8±1,8	17,1±1,9
<b>SM (kg)*</b>	24,6±6,0	28,0±3,3	17,0±2,7
<b>SMI (kg/m<sup>2</sup>)*</b>	9,2±1,7	10,1±1,2	7,3±1,0
<b>FM (kg)*</b>	23,8±8,0	22,4±7,7	26,9±7,8
<b>%GC (%)*</b>	31,8±7,8	28,1±5,7	39,8±5,6
<b>HGS massimo (kg)*</b>	29,1±9,6	33,5±7,8	19,5±5,0
<b>D-HGS (kg)*</b>	28,5±9,7	32,8±8,2	19,1±4,9
<b>ND-HGS (kg)*</b>	26,8±9,3	30,8±7,9	17,9±4,9

I dati sono espresso come media±DS

\*p < 0,05 tra i sessi.

Abbreviazioni: FFM = massa magra alipidica; FFMI = indice di massa magra alipidica; SM = massa muscolare; SMI = indice di massa muscolare; FM = massa grassa; %GC = percentuale di grasso corporeo; HGS = forza di presa della mano; HGS massimo = valore massimo di HGS delle sei misurazioni; D-HGS = HGS massimo emilato dominante; ND-HGS = HGS massimo emilato non dominante

Tabella 2.4

Correlazione parziale (aggiustata per sesso) della forza di presa della mano con le variabili antropometriche generali e la composizione corporea nei 102 pazienti con fibrosi polmonare idiopatica (IPF) che hanno partecipato allo studio.

		<b>Età</b>	<b>Statura</b>	<b>Peso</b>	<b>BMI</b>	<b>FFM</b>	<b>FFMI</b>	<b>SM</b>	<b>SMI</b>	<b>FM</b>	<b>% GC</b>
<b>HGS massimo</b>	<i>r</i>	-0,540	0,317	0,439	0,278	0,465	0,224	0,466	0,235	0,389	0,313
	<i>p</i>	<0,001	<0,001	<0,001	0,005	<0,001	0,025	<0,001	0,018	<0,001	<0,001
<b>D-HGS</b>	<i>r</i>	-0,526	0,322	0,425	0,259	0,455	0,207	0,458	0,222	0,373	0,298
	<i>p</i>	<0,001	0,001	<0,001	0,009	<0,001	0,038	<0,001	0,026	<0,001	0,002
<b>ND-HGS</b>	<i>r</i>	-0,568	0,308	0,409	0,251	0,421	0,179	0,411	0,180	0,371	0,307
	<i>p</i>	<0,001	0,002	<0,001	0,011	<0,001	0,073	<0,001	0,072	<0,001	0,002

I valori in corsivo indicano risultati statisticamente significativi.

Abbreviazioni: HGS = forza di presa della mano; HGS massimo = valore massimo di HGS delle sei misurazioni; D-HGS = HGS massimo emilato dominante; ND-HGS = HGS massimo emilato non dominante; FFM = massa magra alipidica; FFMI = indice di massa magra alipidica; SM = massa muscolare; SMI = indice di massa muscolare; FM = massa grassa; %GC = percentuale di grasso corporeo.

Figura 2.1

Prevalenza di dinamopenia (secondo i sei differenti criteri) nei 102 pazienti con fibrosi polmonare idiopatica (IPF), divisi per sesso, che hanno preso parte allo studio

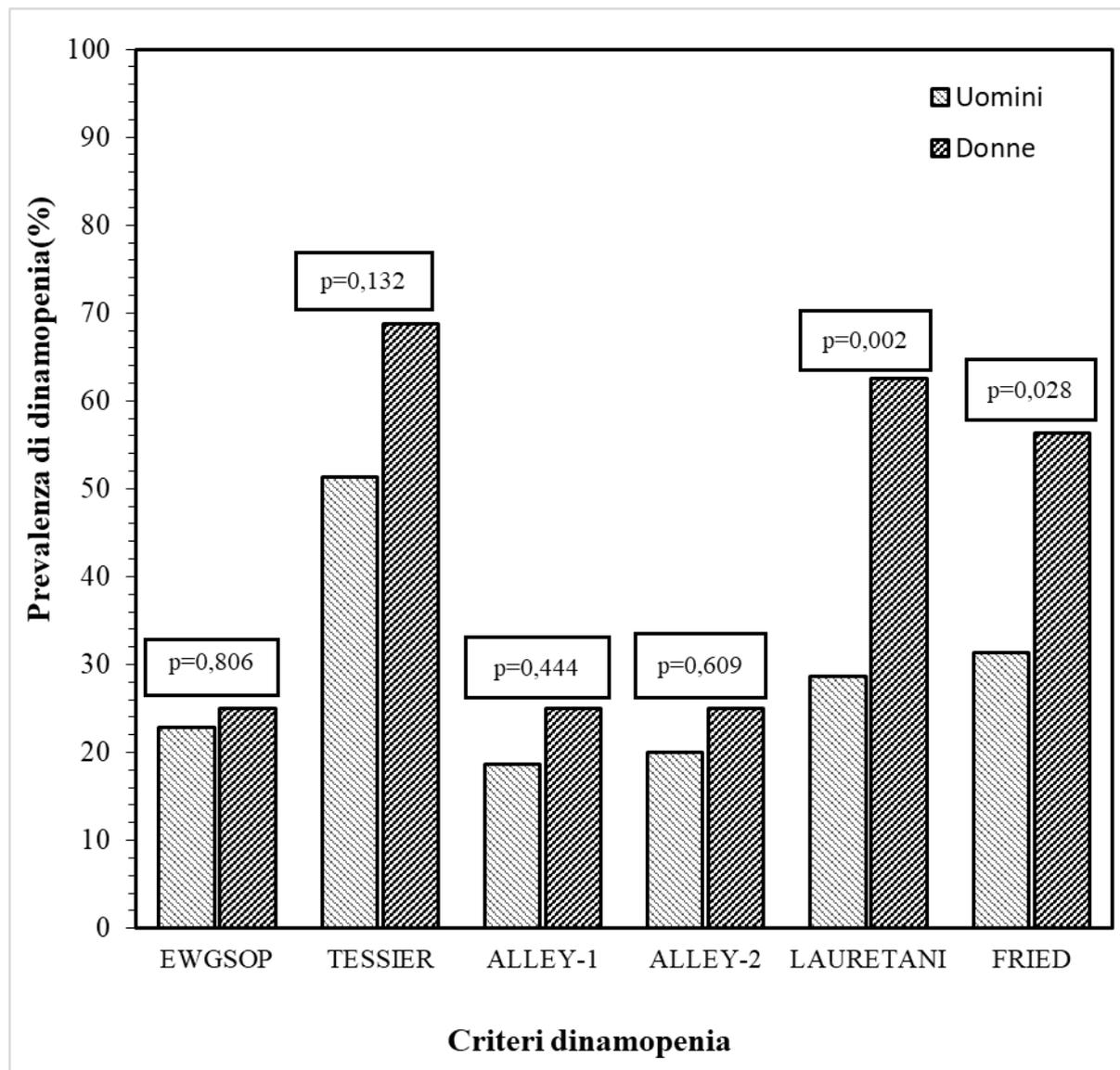
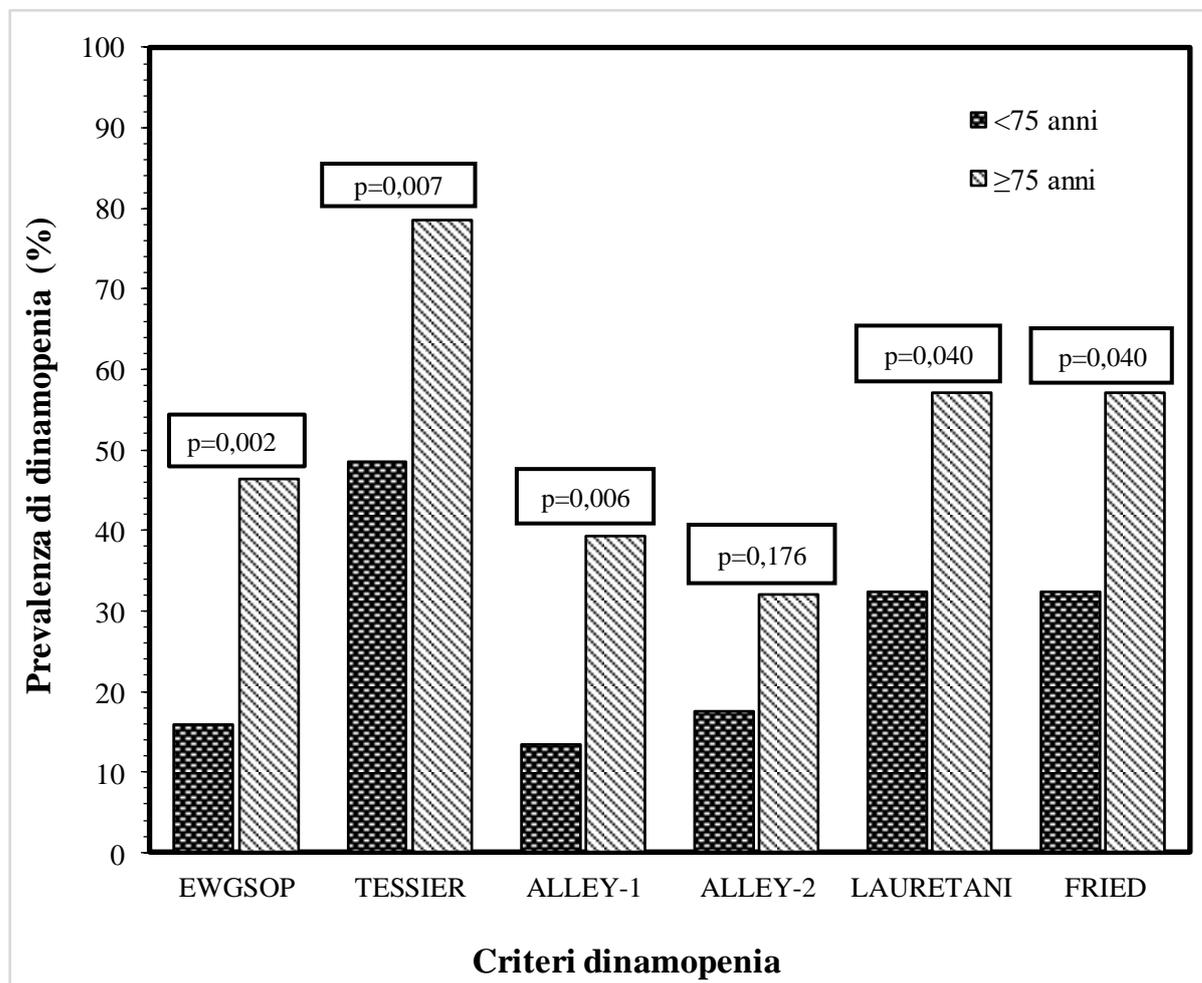


Figura 2.2

Prevalenza di dinamopenia (secondo i sei differenti criteri) nei 102 pazienti con fibrosi polmonare idiopatica (IPF), divisi per età, che hanno preso parte allo studio.



**MALATTIA DA CORONAVIRUS-2019 IN FASE  
POST ACUTA (POST COVID-19)**

**STATO NUTRIZIONALE E DINAMOPENIA IN PAZIENTI  
AFFETTI DA COVID-19 IN FASE POST-ACUTA**

**NUTRITIONAL STATUS AND DYNAPENIA IN PATIENTS  
WITH POST ACUTE COVID-19**

## ABBREVIAZIONI

- 6MWT:** Test del cammino dei 6 minuti  
**6MWD:** Distanza percorsa nel 6MWT  
**%GC:** Percentuale di grasso corporeo  
**ALM:** Massa magra appendicolare  
**ALMI:** Indice di massa magra appendicolare  
**ASM:** Massa scheletrica appendicolare  
**ASMI:** Indice di massa scheletrica appendicolare  
**ASPEN:** *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*  
**AWGS:** *Asian Working Group on Sarcopenia*  
**AWGS2019:** *Asian Working Group on Sarcopenia-Revisione*  
**BAPEN:** *British Association for Parenteral and Enteral Nutrition*  
**BCM:** Massa cellulare metabolicamente attiva  
**BIA:** Analisi bioimpedenziometrica  
**BMI:** Indice di massa corporea  
**BODE:** *BMI, airflow Obstruction, Dyspnea, Exercise capacity*  
**BPCO:** Broncopneumopatia cronica ostruttiva  
**CALF-C:** Circonferenza del polpaccio  
**CAR:** Rapporto Proteina C reattiva/Albumina  
**CAT :** *COPD Assessment test*  
**CFR:** Capacità Funzionale Residua  
**CI:** Capacità Inspiratoria  
**CONUT:** *COntrolling NUtritional status*  
**COVID-19:** *COronaVirus Disease*  
**CPT:** Capacità Polmonare Totale  
**CV:** Capacità Vitale  
**CVF:** Capacità Vitale Forzata  
**DLCO:** DLCO: Capacità di diffusione del polmone per monossido di carbonio  
**D:** Emilato dominante  
**D-HGS:** Forza di presa della mano emilato dominante  
**DS:** Deviazione standard  
**DXA:** Assorbimetria a raggi X a doppia energia  
**ECW:** Acqua extracellulare  
**ES:** Errore standard  
**ESPEN:** Società Europea di Nutrizione Clinica e Metabolismo  
**EWGSOP:** *European Working Group on Sarcopenia in Older People*  
**EWGSOP-2:** *European Working Group on Sarcopenia in Older People-Revisione*  
**FAR:** Rapporto Fibrinogeno/Albumina  
**FFM:** Massa magra alipidica  
**FFMI:** Indice di massa magra alipidica  
**FM:** Massa grassa  
**GNRI:** *Geriatric Nutritional Risk Index*  
**GOLD:** *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*  
**GLIM:** *Global Leadership Initiative on Malnutrition*  
**HGS:** Forza di presa della mano  
**ICU:** Unità di terapia intensiva  
**ICW:** Acqua intracellulare  
**ILD:** Patologia polmonare interstiziale  
**IPF:** Fibrosi polmonare idiopatica  
**IR:** Rapporto multifrequenza  
**HGS massimo:** Valore massimo HGS delle sei misurazioni;  
**MEP:** Massima Pressione Espiratoria  
**MIP:** Massima Pressione Inspiratoria  
**mMRC:** Modified British Medical Research Council questionnaire  
**MNA:** *Mini Nutritional Assessment*  
**MNA-SF:** *Mini Nutritional Assessment- Short Form*  
**MRI:** Risonanza magnetica  
**MUAC:** Circonferenza del braccio  
**MUST:** *Malnutrition Universal Screening Tool*  
**NCP:** *Nutrition Care Process*

**ND:** Emilato non dominante;  
**ND-HGS:** Forza di presa della mano massima emilato non dominante  
**NLR:** Rapporto Neutrofili/Linfociti  
**NRS-2002:** *Nutritional Risk Screening 2002*  
**PCR:** Proteina C reattiva  
**PhA:** Angolo di fase  
**PNI:** *Prognostic Nutritional Index*  
**ROC:** *Receiver Operating Characteristic*  
**SGA:** *Subjective Global Assessment*  
**SM:** Massa muscolare scheletrica  
**SMI:** Indice di massa muscolare scheletrica  
**TBW:** Acqua corporea totale  
**TC:** Tomografia Computerizzata  
**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:** Organizzazione mondiale della Sanità  
**Z:** Impedenza

## RIASSUNTO

**Premessa:** Un cattivo stato nutrizionale è una condizione multifattoriale che è stata associata a ricovero ospedaliero, a necessità di terapia intensiva e a mortalità nei pazienti acuti con malattia da Coronavirus-2019 (COVID-19). La malnutrizione, in differenti categorie di pazienti, variava tra il 5 e il 69% a seconda dei diversi strumenti diagnostici utilizzati. Allo stesso modo, per quanto riguarda la composizione corporea (BC) e la funzione muscolare, bassi valori di angolo di fase (PhA) e forza di presa (HGS) sono stati associati a esiti sfavorevoli della malattia. In letteratura, sono ancora pochi i lavori nei pazienti con COVID-19 in fase post-acuta.

**Obiettivo:** Qual'è lo stato nutrizionale rispetto alla composizione corporea, alla forza muscolare e alle caratteristiche cliniche nella fase post-acuta di pazienti POST COVID-19?

**Metodi:** Questo studio trasversale ha incluso 144 pazienti affetti da COVID-19 in fase post-acuta (età media 64,8 anni; M 95), di cui il 37% allettato (M 60%), sottoposto a riabilitazione presso un centro riabilitativo dopo dimissione dall'ospedale. Lo stato nutrizionale è stato valutato con il Mini-Nutritional Assessment (MNA) e il Controlling Nutritional status (CONUT). La massa magra alipidica (FFM), la massa muscolare scheletrica (SM) e le variabili BIA tal quali, cioè l'PhA e il rapporto multifrequenza (IR), sono state stimate con l'analisi bioimpedenziometrica (BIA). L'HGS è stato misurato con un dinamometro digitale sia per l'emilato dominante che per quello non dominante. La dinamopenia è stata identificata secondo i criteri del 2019 EWGSOP-2.

**Risultati:** Utilizzando l'MNA come strumento, il 18% dei pazienti era malnutrito mentre il 62% era a rischio di malnutrizione. Per quanto riguarda il CONUT, il 21% dei casi presentava un rischio di malnutrizione moderato/alto (M/A) e il 58% un rischio di malnutrizione basso (B). Nel complesso, la malnutrizione era altamente prevalente nei pazienti più anziani con più comorbidità. Importanti anomalie di PhA e HGS erano più frequenti nei pazienti allettati o malnutriti e con basse FFM o SM. I pazienti dinamopenici erano per il 65% del sesso maschile e per il 47% del sesso femminile.

**Conclusioni:** Malnutrizione, rischio di malnutrizione, alterazioni della BC e basso HGS erano evidenti nei pazienti con COVID-19 in fase post-acuta. Un cattivo stato nutrizionale era più frequente nei pazienti allettati. Gli studi futuri aiuteranno ad adattare gli strumenti di screening per la valutazione dello stato nutrizionale ai processi di cura e alle strategie di riabilitazione appropriati.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Poor nutritional status is a multi-factorial condition that has been associated with hospitalization, need of intensive care, and mortality in acute Coronavirus disease-2019 (COVID-19) patients. Estimates of malnutrition range between 5 and 69% according to different diagnostic tools in different patient categories. Similarly, with respect to body composition (BC) and muscle function, low values of phase angle (PhA) and handgrip strength (HGS) have been associated with poor disease outcomes. Conversely, only little evidence is available in post-acute COVID-19 patients.

**Research question:** Which is the nutritional status with respect to body composition, muscle strength and clinical features in post-acute COVID-19?

**Study design and methods:** This cross-sectional real-life study included 144 post-acute COVID-19 patients (mean age 64.8-yrs; M=95), of which 37% bedridden (M=60%), referred to a rehabilitation center after hospital discharge. Nutritional status was evaluated with the Mini-Nutritional Assessment (MNA) and Controlling Nutritional status (CONUT) scores. Fat-free mass (FFM), skeletal muscle (SM), and raw variables, i.e. PhA, were estimated with bioelectrical impedance analysis. HGS was measured with a digital handle dynamometer for both dominant and non-dominant body sides. Dynapenia was identified according to the 2019 EWGSOP-2 criteria.

**Results:** With reference to MNA, 18% of patients were malnourished while 62% were at risk of malnutrition. As for CONUT, 21% of cases had moderate-severe malnutrition and 58% light malnutrition. Overall, malnutrition was highly prevalent in older patients with more comorbidities. Marked abnormalities of PhA and HGS were more frequent in bedridden patients or in those malnourished, and when FFM or SM were low. Dynapenic patients were 65% males and 47% females.

**Interpretation:** Malnutrition, BC alterations, and low HGS occur in post-acute COVID-19 patients. Poor nutritional status was more prevalent in bedridden patients. Future studies will help to tailor screening algorithms for full nutritional status assessment to appropriate care processes and rehabilitation strategies.

## PREMESSA

La malattia da coronavirus-2019 (COVID-19 - Coronavirus disease 2019) è una malattia multiorgano che colpisce principalmente il polmone, dovuta all'infezione acuta da sindrome respiratoria acuta grave-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). In un'elevata percentuale di pazienti si osservano postumi di COVID-19 su tutti gli apparati del corpo (la cosiddetta sindrome post-acuta COVID-19) (Nalbandian et al., 2021). Molteplici fattori possono determinare alterazioni dello stato di nutrizione nei pazienti COVID-19, tra cui l'infiammazione, l'ipercatabolismo, l'aumentato lavoro dei muscoli respiratori, disturbi metabolici/endocrini e terapie specifiche (van der Meij et al., 2021; Fedele et al., 2021; Anker et al., 2021). Utilizzando diversi strumenti e criteri per lo screening/diagnosi nutrizionale, diversi studi hanno stimato la prevalenza di malnutrizione tra il 5% e il 69% e il rischio di malnutrizione tra il 39% e l'86%, (van der Meij et al., 2021). La malnutrizione tra i pazienti più anziani affetti da COVID-19 è stata direttamente associata a outcome come ospedalizzazione prolungata (Yu et al., 2021), ricovero in unità di terapia intensiva (ICU) e decessi ospedalieri (Damayanthi et al., 2021).

La valutazione della composizione corporea (BC) e della funzione muscolare gioca un ruolo importante nella definizione di stato nutrizionale nei pazienti in fase acuta e post-acuta. L'analisi bioimpedenziometrica (BIA) è una metodologia non invasiva di frequente impiego in ambito clinico, già utilizzata nei pazienti con COVID-19. La BIA fornisce informazioni sulla stima della massa magra alipidica (FFM – fat-free mass) e su altri compartimenti dell'organismo come la massa muscolare scheletrica (SM - skeletal muscle mass) (Del Giorno et al., 2020; Gobbi et al., 2021). In aggiunta, le variabili BIA tal quali, fornite direttamente dall'analizzatore BIA (PhA=angolo di fase e IR= rapporto multifrequenza), forniscono informazioni sulle caratteristiche elettriche intrinseche della FFM e/o della massa muscolare che possono in qualche modo essere correlate alla massa cellulare corporea metabolicamente attiva (BCM) e al rapporto tra acqua extracellulare e acqua corporea totale (rapporto ECW/TBW). Basi valori di PhA sono stati osservati in diverse categorie di pazienti affetti da COVID-19 ospedalizzati e sono stati correlati alla gravità della malattia, alla durata dell'ospedalizzazione e alla mortalità (Moonen et al., 2020; Osuna et al., 2021; Pareja et al., 2021). D'altra parte, sono disponibili solo pochi dati su piccoli campioni di pazienti COVID-19 in fase post-acuta (Gobbi et al., 2021; Kellnar et al., 2021).

Per quanto riguarda la funzione muscolare, la forza di presa della mano (HGS), un indicatore proxy della forza muscolare e un marcatore di sarcopenia, è stato

inversamente associata alla mortalità per tutte le cause e specifica per malattia, alla densità minerale ossea, a fratture, depressione e ospedalizzazione (Cruz-Jentoft et al., 2019). Nei pazienti COVID-19 in terapia intensiva, l'atrofia muscolare e la diminuzione della forza muscolare si sono osservati precocemente e rapidamente (de Andrade-Junior et al., 2021) e persistevano ancora dopo 3 mesi dalla dimissione (Rousseau et al., 2021); osservazioni simili sono state riferite anche a pazienti con pregresso COVID-19 in condizioni della malattia da lievi a moderate (Tanriverdi et al., 2021). Inoltre, nei pazienti COVID-19, fragilità muscolare, l'affaticamento e la scarsa capacità di esercizio possono essere correlati a scarsa qualità muscolare e basso HGS (Greco et al., 2021), mentre un più basso HGS è un fattore di rischio indipendente per la gravità della malattia (Cheval et al., 2021; Wilkinson et al., 2021), ospedalizzazione più lunga (Gil et al., 2021) e mortalità (Ho et al., 2020).

## **OBIETTIVO DELLO STUDIO**

A causa della scarsità di dati riguardanti lo stato nutrizionale nella fase post-acuta del COVID-19, lo scopo di questo paragrafo della tesi era quello di valutare la frequenza della malnutrizione, valutata da diversi strumenti e criteri, in una popolazione di pazienti affetti da COVID-19 che si sono rivolti ad un centro di riabilitazione dopo dimissione ospedaliera. Lo stato nutrizionale è stato determinato utilizzando strumenti di valutazione del rischio nutrizionale e dello stato di malnutrizione (il Mini-Nutritional Assessment - MNA e il Controlling Nutritional status - CONUT), insieme a variabili BIA tal quali, stime della BC (derivate dalla BIA) e HGS. Inoltre, un altro obiettivo della presente tesi è stato quello di valutare le differenze tra pazienti allettati e non allettati.

## **MATERIALI E METODI**

### **INDIVIDUI**

La presente Tesi fa riferimento a uno studio osservazionale trasversale in 144 pazienti clinicamente stabili affetti da polmonite correlata a COVID-19 dimessi dai reparti ospedalieri e ricoverati, presso l'Unità di Riabilitazione Polmonare – Clinic Center S.p.A, Napoli, Italia. I pazienti sono stati ammessi a sottoporsi a un protocollo di riabilitazione polmonare completo di 4-6 settimane

#### ***Criteri d'inclusione***

- Età  $\geq$  18 anni.
- Ambedue i sessi (M – F).
- Precedente infezione da SARS-CoV-2 in base al risultato positivo del test di reazione a catena della polimerasi con trascrittasi inversa (RT-PCR) su tampone nasofaringeo.
- Evidenza radiologica di polmonite durante il precedente ricovero.
- Due risultati negativi consecutivi al RTPCR SARS-CoV-2 alla dimissione ospedaliera.

#### ***Criteri d'esclusione***

- Criteri di esclusione erano disturbi osteomuscolari e neurologici o la presenza di un pacemaker/defibrillatore cardioverter impiantabile. Dati demografici, principali dati clinici e parametri di laboratorio di interesse per lo studio sono stati raccolti in modo anonimo in un database dedicato.

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 CORPOREA**

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, statura, BMI e circonferenze di braccio e polpaccio.

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.

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 altimetro e uno stadiometro (SECA 711 and SECA 220, rispettivamente; Hamburg - Germany).

Come indice staturponderale 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):

- $18,5 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$  per i normopeso;
- $25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$  per i sovrappeso;
- $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$  per l'obesità.

Per i sottopeso, è stata presa in considerazione la definizione ESPEN con BMI correlato all'età:  $\text{BMI} < 20 \text{ kg/m}^2$  in  $< 70$  anni o  $\text{BMI} < 22 \text{ kg/m}^2$  in  $\geq 70$  anni (Cederholm et al., 2015).

## ***DIAGNOSI DI MALNUTRIZIONE E DEL RISCHIO DI MALNUTRIZIONE***

La diagnosi di malnutrizione 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:

- $\text{BMI} < 18,5 \text{ kg/m}^2$
- $\text{BMI}$  tra  $18,5 \text{ kg/m}^2$  e  $22 \text{ kg/m}^2$  combinati con un basso FFMI ( $< 17 \text{ kg/m}^2$  per gli uomini e  $< 15 \text{ kg/m}^2$  per le donne).

## **CONUT**

Il CONUT score (Controlling Nutritional Status. de Ulíbarri et al., 2005) è uno screening nutrizionale per la valutazione del rischio di malnutrizione, che consente una valutazione rapida dello stato nutrizionale di tutti i pazienti sottoposti ad analisi di routine. È calcolato dall'albumina sierica, dalla conta totale dei linfociti periferici e dal colesterolo sierico totale. In base ai valori riscontrati nel paziente viene attribuito un punteggio per ciascuno dei tre parametri. Sulla base del punteggio totale, il rischio di malnutrizione (Figura in basso) risulta normale (N) (punteggio 0-1), basso (B) (2-4), moderato (M) (5-8) o alto (A) (9-12). Inoltre abbiamo diviso i pazienti in due gruppi in base al punteggio CONUT in rischio di malnutrizione Normale/Basso (N/B): CONUT score < 5 e rischio di malnutrizione Moderato/Alto (M/A): CONUT score ≥ 5.

**Table I**  
Assessment of undernutrition degree by CONUT

Parameter	Undernutrition Degree			
	Normal	Light	Moderate	Severe
Serum Albumin (g/dl)	3.5 - 4.5	3.0 - 3.49	2.5 - 2.9	< 2.5
Score	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>6</b>
Total Lymphocytes/ml	> 1600	1200-1599	800-1199	< 800
Score	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Cholesterol (mg/dl)	> 180	140-180	100-139	< 100
Score	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Screening Total Score	<b>0 - 1</b>	<b>2 - 4</b>	<b>5 - 8</b>	<b>9 - 12</b>

Nutr. Hosp. (2005) 20 (1) 38-45

J. Ignacio de Ulíbarri y cols.

## MNA

Sviluppato dalla Swiss Nestlé Research Center nel 1994 in collaborazione con geriatri di fama internazionale, il Mini Nutritional Assessment (MNA) ha lo scopo di individuare i soggetti malnutriti o a rischio di malnutrizione in ambiente ospedaliero o comunitario (Metz et al., 2018). L'MNA è lo strumento più utilizzato per la valutazione nutrizionale del paziente geriatrico e si caratterizza per la semplicità d'utilizzo, l'economicità e la riproducibilità. Il questionario completo comprende 18 quesiti di cui i primi 6 fanno parte della fase di screening (MNA-SF): perdita di appetito, perdita di peso, mobilità, presenza di stress acuto, demenza o depressione e BMI. I successivi 12 quesiti riguardano la valutazione globale che include: stile di vita, farmaci, presenza di ulcere, la valutazione dietetica (numero di pasti, tipo di alimenti consumati, quantità di liquidi ingeriti e autonomia nel consumare i pasti), la valutazione soggettiva (auto percezione dello stato di salute e di nutrizione) e la raccolta di alcuni dati antropometrici (circonferenza del braccio e del polpaccio).

Al termine del questionario:

- un punteggio >23,5 punti indica uno stato nutrizionale normale,
- un punteggio compreso tra 17 e 23,5 indica che vi è un rischio di malnutrizione,
- un punteggio <17 punti è indice di malnutrizione.

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

### ***HGS***

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 è stato considerato il valore medio (la media aritmetica dei sei valori registrati per l'emilato D e ND) (Roberts et al., 2011; Gerodimos et al., 2017).

Tempo di somministrazione: 5 min.

Attrezzatura: Un dinamometro portatile ben calibrato

### **DIAGNOSI DI DINAMOPENIA**

La dinamopenia è stata individuata come riduzione dell'HGS secondo i criteri dell'European Working Group on Sarcopenia in Older People EWGSOP-2 (Cruz-Jentoft et al., 2019). 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).

### **ANALISI STATISTICA**

I valori sono stati riportati come media±deviazione standard (DS) se non diversamente specificato. L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando SPSS versione 28.0. I confronti tra i gruppi sono stati condotti mediante analisi della varianza (ANOVA) e il modello lineare generalizzato. Coefficiente di correlazione di Pearson e correlazione parziale sono stati usati per valutare l'associazione tra variabili. Regressione multipla e regressione logistica sono state scelte per le analisi multivariate.

## **RISULTATI**

### **DATI DEMOGRAFICI E CARATTERISTICHE CLINICHE**

I principali dati demografici e le caratteristiche cliniche dei pazienti sono riassunti nella Tabella 3.1. L'età variava tra i 45 e gli 85 anni (n105 pazienti  $\geq$  60 anni) con un valore mediano di 65 anni. La prevalenza complessiva di pazienti sottopeso, sovrappeso e obesi era rispettivamente del 4% (n. 6), 32% (n. 46) e 28% (n. 40). L'80% dei pazienti COVID-19 studiati aveva almeno una comorbidità; le più comuni erano ipertensione arteriosa sistemica e diabete mellito di tipo II (Tabella 3.1), mentre il 37% dei pazienti era allettato (60% maschi).

La durata media del ricovero precedente (ospedaliero) è stata di 27 giorni (IQR=18–39), senza differenze di sesso. In totale, 53 pazienti (37%) provenivano da un'unità di terapia subintensiva respiratoria e i restanti da reparti ospedalieri. I pazienti sono stati indirizzati direttamente dall'ospedale all'unità di riabilitazione entro 2 giorni dai due risultati negativi consecutivi alla RT-PCR SARS-CoV-2 (tamponi).

Durante il ricovero ospedaliero precedente, tutti i pazienti erano stati trattati con corticosteroidi sistemici. Al momento del ricovero, il 68% dei pazienti stava ancora ricevendo steroidi orali a basso dosaggio. Nella metà dei casi, la PCR sierica era superiore a 5 mg/L. Nel 38% dei casi era ancora necessaria la supplementazione continua di ossigeno.

### **RISCHIO DI MALNUTRIZIONE E MALNUTRIZIONE**

Secondo il punteggio MNA ( $20,4 \pm 3,8$  negli uomini e  $20,4 \pm 4,0$  nelle donne), il 18% (n. 26) dei pazienti era malnutrito e il 62% (n. 89) erano a rischio di malnutrizione (Figura 3.1A). Quando è stato applicato il CONUT, il 21% (n. 31) dei pazienti ha mostrato un rischio Moderato-Alto (M/A) di malnutrizione e il 58% (n. 83) presentava un Basso (B) rischio di malnutrizione (Figura 3.1B) per quanto riguarda i componenti del CONUT è stata riscontrata una bassa albumina sierica nel 57% dei pazienti (n. 82), basso colesterolo sierico totale nel 71% (n. 102) dei pazienti e bassa conta assoluta dei linfociti nel sangue nel 30% (n. 43) dei pazienti.

### **VARIABILI BIA TAL QUALI**

Come mostrato nella Tabella 3.2, le pazienti di sesso femminile avevano una massa magra inferiore (-21%), FFMI (-7%), SM (-16%) e SMI (-20%) rispetto agli uomini, ma una percentuale di grasso corporeo %GC più elevata (+25%). Per la FFMI e la SMI erano osservati, rispettivamente, valori bassi nel 17% (n. 24) e nel 30% (n. 43)

dell'intero campione; queste variabili erano basse soprattutto nei pazienti malnutriti identificati mediante MNA (36% e 56%).

Per quanto riguarda le variabili BIA tal quali (Tabella 3.2), l'PhA varia da 1,50 a 6,35 gradi (min/max) e IR200/5 da 0,757 a 0,919. Sia l'PhA ( $-0,047$  grado/anno) che l'IR200/5 ( $+0,002$ /anno) variavano con l'età ( $p < 0,001$ ) ma in modo simile in entrambi i sessi. Quando confrontato rispetto ai dati di riferimento locali, valori di PhA inferiori al 1° percentile sono stati osservati nel 92% dei pazienti di sesso maschile e nell'80% delle pazienti di sesso femminile, mentre quelli di IR200/5 superiori al 99° percentile sono stati riscontrati nel 50% e 53%, rispettivamente.

Dopo aggiustamento per sesso ed età, le variabili BIA tal quali differivano ( $p < 0,001$ ) nei pazienti con SMI basso rispetto ai pazienti con SMI nella norma, l'PhA  $3,35 \pm 0,01$  vs  $4,17 \pm 0,01$  gradi e l'IR200/5  $0,852 \pm 0,005$  vs.  $0,829 \pm 0,003$ , rispettivamente (media $\pm$ ES). Inoltre, come mostrato nelle tabelle 3.3 e 3.4, l'PhA era nettamente inferiore e l'IR maggiore nei pazienti malnutriti secondo l'MNA e nei pazienti a rischio di malnutrizione secondo il punteggio CONUT.

## **DINAMOPENIA**

La forza di presa della mano era maggiore del 72% nel sesso maschile (min 8,6 kg, max 46,4 kg) rispetto al sesso femminile (min 5,6 kg, max 29,8 kg) (Tabella 3.2), tale differenza persisteva anche dopo aggiustamento per età e composizione corporea (dati non mostrati). Secondo i criteri del 2019 EWGSOP-2, i pazienti dinamopenici erano il 65% (n. 62) degli uomini e il 47% (n. 23) delle donne. Inoltre, il 76% (n. 110) dei pazienti maschi e il 60% (n. 29) delle pazienti femmine avevano l'HGS inferiori al 1° percentile dei valori di riferimento locali. L'HGS era più basso nei pazienti con basso FFMI o basso SMI e era più basso del 37% nei pazienti malnutriti secondo l'MNA rispetto ai pazienti in stato nutrizionale normale (dati non mostrati).

Nell'analisi bivariata, dopo aggiustamento per sesso, l'HGS era correlato ( $p < 0,001$ ) con l'PhA ( $r=0,727$ ), l'IR100/5 ( $r=-0,654$ ), e l'IR200/5 ( $r=-0,626$ ), mentre un'associazione meno forte era osservata con l'FFM ( $r=0,386$ ) e l'SM ( $r=0,502$ ) e vi erano deboli correlazioni dell'HGS con peso ( $r=0,278$ ), BMI ( $r=0,197$ ) e con PCR ( $r=-0,181$ ). Nella Figura 3.2 sono mostrate le relazioni dell' HGS con l'PhA (Figura 3.2 A) e con l'IR200/5 (Figura 3.2 B) in entrambi i sessi. Inoltre, l'HGS è anche risultato correlato all'MNA ( $r=0,502$ ,  $p > 0,001$ ) e al punteggio CONUT ( $r=-0,217$ ,  $p < 0,05$ ).

## **PAZIENTI ALLETTATI**

I pazienti allettati erano più anziani e avevano peso e BMI inferiori rispetto ai soggetti non allettati (Tabella 3.5), inoltre avevano una maggiore prevalenza di basso FFMI (16/53 vs. 8/91 pazienti, 30 vs. 9%) e di basso SMI (32/53 vs. 12/91 pazienti, 60

vs. 13%). Come mostrato nelle Figure 3.3 A e B, i pazienti allettati risultavano più a rischio di malnutrizione secondo il CONUT e più malnutriti secondo l'MNA rispetto ai non allettati. Anche dopo aggiustamento per sesso, età e FFM, l'PhA era inferiore e l'IR era maggiore nei pazienti allettati rispetto ai non allettati ( $p < 0,01$ , dati non mostrati). Allo stesso modo, l'HGS era inferiore del 33% nei pazienti allettati rispetto ai non allettati ( $p < 0,001$ ).

## DISCUSSIONE

Il presente paragrafo della tesi ha combinato la valutazione dello stato nutrizionale, la BC e la forza muscolare in una coorte di pazienti affetti da COVID-19 che si sono rivolti ad un centro di riabilitazione dopo la dimissione dall'ospedale. In questi pazienti è stata osservata un'elevata prevalenza di malnutrizione. I pazienti hanno mostrato marcate anomalie delle variabili BIA tal quali e dell'HGS, che erano ancora maggiori nei soggetti allettati o quando vi erano una bassa FFM o una bassa SM.

Uno stato nutrizionale deficitario dei pazienti affetti da COVID-19 può essere dovuto a molteplici fattori quali infiammazione, ipercatabolismo, aumento del lavoro dei muscoli respiratori, ecc. (Anker et al, 2021; Fedele et al., 2021; van der Meij et al, 2021) finora, utilizzando strumenti e criteri diversi, il rischio di malnutrizione è stato stimato tra il 39 e l'86%, e la prevalenza della malnutrizione tra il 5 e il 69% (van der Meij et al., 2021; Bedock et al., 2020). Nei pazienti che abbiamo studiato, la valutazione nutrizionale è stata eseguita con due diversi strumenti, MNA e CONUT, che sono già stati correlati al ricovero ospedaliero, agli esiti avversi e alla mortalità nella malattia COVID-19 (Wei et al., 2020; Bengelloun et al., 2021; Haraj et al. 2021; Kananen et al., 2021; Liu et al., 2021; Song et al., 2021; Yu et al., 2021; Zhou et al., 2021); Per coerenza all'interno del campione, l'MNA è stato applicato anche in pazienti di età <60 anni (27% del totale). Secondo il full-MNA, il 62% dei pazienti erano a rischio di malnutrizione e il 18% era malnutrito, in accordo con i dati di Haray et al. 2021 in pazienti COVID-19 in terapia intensiva, ma non con quelli di Kananen et al. 2021, che ha utilizzato l'MNA-SF nei pazienti anziani ospedalizzati con COVID-19. Secondo il punteggio CONUT, il rischio di malnutrizione M/A è stato rilevato nel 21% dei nostri pazienti, una prevalenza inferiore a quello precedentemente osservato nei pazienti acuti ospedalizzati (Bengelloun et al, 2021; Wei et al, 2020). È interessante notare che il 33% dei pazienti è stato identificato come malnutrito da uno dei due strumenti, ma solo il 6% da entrambi, suggerendo una bassa concordanza tra MNA e CONUT. Infine, la prevalenza della malnutrizione era correlata al numero di comorbidità solo per l'MNA ma non per il CONUT (dati non mostrati), in parziale disaccordo con studi precedenti (Bengelloun et al, 2021; Wei et al, 2020). Per quanto riguarda la BC, mentre l'obesità e l'aumento della FM sono stati spesso associati alla gravità della malattia, alla durata della degenza ospedaliera, al ricovero in terapia intensiva e alla mortalità (Fedele, et al 2021; Gil et al., 2021; Bunnell et al., 2021; Freuer et al., 2021; Kottlors et al., 2020; McGovern et al., 2021; Peters et al., 2021; van Gassel et al., 2021; Watanabe et al., 2020), solo pochi studi hanno fornito dati sull'atrofia muscolare, sulla bassa FFM e sulla massa muscolare scheletrica appendicolare nei pazienti con COVID-19 (Anker et

al., 2021, Del Giorno et al.,2020; Gobbi et al., 2021; de Andrade-Junior et al., 2021); ad esempio, un'area del muscolo pettorale bassa è risultata essere un predittore di prognosi sfavorevole in questi pazienti (Ufuk et al., 2020). Secondo i dati di questo studio, un FFMI basso e un basso SMI (secondo la BIA) sono stati osservati rispettivamente nel 17% e nel 31% dell'intero campione (non sono disponibili prove precedenti in letteratura), essendo più comuni nei pazienti malnutriti secondo l'MNA. Ciò non sorprende alla luce dell'impatto atteso di una grave malattia catabolica sulla massa muscolare.

Le variabili BIA tal quali misurate direttamente possono essere considerate come indici di BCM e rapporto ECW/TBW; l'interesse a valutare l'PhA e l'IR sono quindi giustificati dall'idea di ottenere ulteriori informazioni in ambito clinico sulle caratteristiche intrinseche e sulla composizione della FFM (Lukaski et al.,2017; Di Vincenzo et al., 2021). Un basso PhA è già stato osservato nei pazienti ricoverati per COVID-19 ed è stato dimostrato essere correlato alla gravità della malattia e alla prognosi (Osuna-Padilla et al.,2021; Moonen et al., 2021; Cornejo-Pareja et al., 2021), con pochi studi su pazienti post COVID-19 in fase post-acuta (Gobbi et al, 2021; Kellnar et al., 2021) e nessuno studio sugli IR, mentre sono già state segnalate anomalie sia nel PhA che negli IR dal nostro gruppo in pazienti malnutriti con broncopneumopatia cronico ostruttiva (BPCO) (de Blasio et al., 2018).

Il PhA o gli IR variavano ampiamente nei nostri pazienti, ma in effetti differivano chiaramente dai valori riportati nella popolazione generale (Kuchina et al., 2017, Mattiello et al., 2020) e anche nei pazienti con BPCO con normale stato di nutrizione (de Blasio et al., 2019). Per quanto riguarda le caratteristiche dei pazienti, abbiamo riscontrato un cambiamento significativo sia dell'PhA che degli IR con l'età, il che è in linea con quanto osservato nella popolazione generale (Kuchina et al., 2017, Mattiello et al., 2020). Inoltre, un basso PhA e IR più alti erano più comuni nei pazienti con basso SMI, nei soggetti malnutriti (come identificato da MNA o CONUT) e in quelli con valori di PCR più elevati, quest'ultimo risultato è in accordo con le precedenti evidenze nella fase acuta della malattia (Cornejo-Pareja et al.,2021).

Per quanto riguarda la funzione muscolare, vale la pena ricordare che in pazienti con COVID-19 in terapia intensiva in condizioni critiche, l'atrofia muscolare e la diminuzione della forza muscolare si sono verificati precocemente e rapidamente (de Andrade-Junior et al., 2021) e sono persistiti a 3 mesi dalla dimissione (Rousseau et al., 2021), con osservazioni simili anche in malattia da lieve a moderata (Tanriverdi et al., 2021). Il COVID-19 può accelerare il processo di invecchiamento degli anziani istituzionalizzati (Greco et al., 2021), mentre un HGS inferiore è un fattore di rischio

indipendente per la gravità della malattia (Cheval et al., 2021, Wilkinson et al., 2021), la degenza ospedaliera (Gil et al., 2021) e mortalità (Ho et al., 2020).

Nei pazienti con post COVID-19 post-acute studiati nella presente tesi, l'HGS era maggiore nei maschi rispetto alle femmine, come già riportato in altri studi (Gobbi et al., 2021 ; Tuzun et al., 2021) e inferiore nei pazienti più anziani. Utilizzando il criterio per la dinamopenia EWGSOP-2, la percentuale di pazienti dinamopenici era del 65% negli uomini e del 47% nelle donne; questa prevalenza è molto più elevata rispetto a quella determinata dal nostro gruppo in pazienti con BPCO o in pazienti con fibrosi polmonare idiopatica (IPF) (Bocchino et al., 2021). L'HGS era maggiormente correlato con l'PhA e l'IR rispetto alla BC, confermando che le variabili BIA tal quali sono potenziali marcatori della funzione muscolare.

Inoltre, l'HGS era inferiore nei pazienti malnutriti rispetto ai pazienti malnutriti nei restanti solo quando è stato utilizzato MNA (non con CONUT), evidenziando una differenza tra questi due strumenti che merita ulteriori indagini. Da notare che l'idea che l'infiammazione acuta possa avere un impatto sulla forza muscolare è stata confermata dalla correlazione inversa tra HGS e PCR.

Infine, per quanto riguarda le caratteristiche cliniche, mentre nei pazienti ipertesi la BC non era significativamente diversa, nei pazienti diabetici vi erano PhA e HGS più bassi e IR più alti. Ancora più interessante, lo stato allettato era chiaramente associato a uno stato nutrizionale scarso, con una maggiore prevalenza di malnutrizione e bassi valori di FFMI o di SMI, nonché PhA e HGS inferiori e IR più elevati. Ciò è probabilmente dovuto ai complessi effetti dell'inattività fisica sui muscoli, ad esempio alla ridotta stimolazione della sintesi proteica muscolare da parte degli aminoacidi.

Sono evidenti le limitazioni del presente paragrafo della tesi. In primo luogo, poiché i pazienti sono stati valutati al momento del ricovero in un'unità di riabilitazione, non erano rappresentativi di tutti i pazienti COVID-19 ospedalizzati alla dimissione. Non erano disponibili dati comparativi per il periodo di ricovero perché gli sforzi necessari per gestire il COVID-19 insieme alle restrizioni volte a contenere la diffusione dell'infezione hanno reso difficile effettuare studi specifici durante la fase attiva della malattia. La BC è stata valutata con un metodo sul campo e non con un metodo standardizzato come l'assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA), che in effetti non può essere facilmente applicata in un contesto del genere. Gli effetti della posizione supina sulla misurazione dell'HGS non possono essere facilmente valutati; infatti, l'HGS è stato determinato con il gomito teso e completamente esteso in tutti i pazienti.

## **CONCLUSIONI**

Concludendo si può affermare che in una coorte di pazienti con COVID-19 post-acuti, indirizzati a un centro di riabilitazione vi era un'alta prevalenza di malnutrizione, marcate anomalie della composizione corporea e delle variabili BIA tal quali e un basso HGS. Il cattivo stato nutrizionale era più diffuso nei pazienti allettati. Ulteriori studi aiuteranno a identificare i fattori associati alla malnutrizione, a definire un approccio appropriato per valutare la composizione e la funzione muscolare e ad adattare tali informazioni ai processi di cura nutrizionale e alle strategie di riabilitazione.

**TABELLE E FIGURE STATO NUTRIZIONALE E  
DINAMOPENIA IN PAZIENTI AFFETTI DA COVID-19 IN  
FASE POST-ACUTA**

Tabella 3.1

Caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione oggetto dello studio

	Pazienti		
	Totale (n=144)	Maschi (n=95)	Femmine (n=49)
<b>Età</b>	64,8±10,7	64,3±10,7	65,±10,8
<b>Altezza (cm)*</b>	167,6±9,6	171,9±8,0	159,1±6,3
<b>Peso (kg)**</b>	80,7±17,6	82,8±17,8	76,±16,6
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)**</b>	28,7±5,8	27,9±5,1	30,±6,7
<b>Stato ponderale:</b>			
<b>Sottopeso (BMI&lt;21 kg/m<sup>2</sup>)</b>	6 (4)	6 (6)	0
<b>Normopeso (BMI &gt;21 and &lt;25 kg/m<sup>2</sup>)</b>	52 (36)	29 (30)	23 (47)
<b>Sovrappeso (BMI &gt;25 and &lt;30 kg/m<sup>2</sup>)</b>	46 (32)	36 (38)	10 (20)
<b>Obesi (BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup>)</b>	40 (28)	24 (25)	16 (33)
<b>Stato fumatori (%):</b>			
<b>fumatori</b>	64 (44)	34 (36)	30 (61)
<b>ex-fumatori</b>	13 (9)	12 (13)	1 (2)
<b>non fumatori</b>	67 (46)	49 (52)	18 (37)
<b>Comorbidità (%):</b>			
<b>Diabete di tipo 2</b>	35 (24)	27 (28)	8 (16)
<b>Ipertensione arteriosa sistemica</b>	89 (62)	55 (58)	34 (69)
<b>Malattie cardiovascolari</b>	28 (19)	18 (19)	10 (2)
<b>Malattia renale cronica</b>	9 (6)	6 (6)	3 (6)
<b>Malattie della Tiroide</b>	14 (10)	7 (7)	7 (14)
<b>Asma Bronchiale**</b>	13 (9)	5 (5)	8 (16)
<b>Allettato (number of patients)</b>	53 (37)	32 (34)	21 (43)

I dati sono espressi come la media ± la deviazione standard (SD).

\* p&lt;0.001; \*\*p&lt;0.05

Abbreviazione: BMI= indice di massa corporea

Tabella 3.2

Composizione corporea e forza di presa della mano nei pazienti post-acuti POST COVID-19

	Pazienti		
	Totale (n=144)	Maschi (n=95)	Femmine (n=49)
<b>FFM (kg)*</b>	52,3 ±9,3	55,7±8,0	44,1±6,7
<b>SM (kg)*</b>	23,3±6,0	26,1±4,8	17,7±3,7
<b>%GC *</b>	34,8±8,2	31,8±6,9	42,1±6,2
<b>FFMI (kg/m<sup>2</sup>)*</b>	18,5±2,1	18,9±1,9	17,6±2,5
<b>SMI (kg/m<sup>2</sup>)*</b>	8,2±1,6	8,8±1,3	7,0±1,4
<b>PhA at 50 kHz (gradi)*</b>	3,92±1,12	4,10±1,13	3,58±1,03
<b>IR Z 100 kHz/Z 5 kHz*</b>	0,878±0,034	0,871±0,034	0,890±0,029
<b>IR Z 200 kHz/Z 5 kHz*</b>	0,821±0,040	0,814±0,040	0,835±0,035
<b>HGS massimo *</b>	23,3±9,8	27,2±8,9	15,8±6,4
<b>D-HGS *</b>	22,6±10,0	26,6±9,1	14,9±6,2
<b>ND-HGS *</b>	21,6±9,4	25,0±8,9	15,0±6,5

I dati sono espressi come la media ± la deviazione standard (SD).

\*p<0,001 tra i sessi per tutti le variabili.

*Abbreviazioni:* COVID-19= Malattia da Coronavirus-2019; FFM = massa magra alipidica; FFMI = indice di massa magra alipidica; SM = massa muscolare; SMI = indice di massa muscolare; FM = massa grassa; %GC = percentuale di grasso corporeo; HGS = forza di presa della mano; HGS massimo = valore massimo di HGS delle sei misurazioni; D-HGS = HGS massimo emilato dominante; ND-HGS = HGS massimo emilato non dominante, PhA= Angolo di fase, IR= Rapporto Multifrequenza.

Tabella 3.3

Variazioni dell'PhA e dell'IR secondo il Mini Nutritional Assessment (MNA) in 144 pazienti POST COVID-19 in fase post-acuta

<b>MNA pazienti COVID-19 in fase post-acuta</b>			
	<b>Stato nutrizionale normale</b>	<b>A rischio di Malnutrizione</b>	<b>Malnutrizione</b>
<b>PhA (gradi)</b>	4,72±1,00	3,92±1,06	3,05±0,80
<b>IR Z 200 kHz/Z 5 kHz</b>	0,816±0,032	0,834±0,041	0,860±0,033

I dati espressi come media ± deviazione standard (SD).

Abbreviazioni: MNA=mini nutritional assessment; COVID-19=Coronavirus disease-2019; PhA=angolo di fase; IR=rapporto multifrequenza.

Tabella 3.4

Variazioni dell'PhA e dell'IR secondo il CONTrollin NUTritional status (CONUT) in 144 pazienti POST COVID-19 in fase post-acuta

	CONUT dei pazienti COVID-19 post-acuti		
	Rischio di Malnutrizione Normale (N)	Rischio di malnutrizione (B)	Rischio di malnutrizione (M/A)
<b>PhA (gradi)</b>	4,13 ±1,00	3,74 ±1,13	3,82 ±0,82
<b>IR Z 200 kHz/Z 5 kHz</b>	0,829 ±0,034	0,841 ±0,040	0,840 ±0,029

I dati espressi come media ± deviazione standard (SD).

Abbreviazioni: CONUT=controlling nutritional status; COVID-19=Coronavirus disease-2019; PhA=angolo di fase; IR=rapporto multifrequenza; rischio di malnutrizione: N=normale; B=basso; M/A=moderato/alto.

Tabella 3.5

Confronto tra composizione corporea e forza muscolare nei pazienti allettati e non COVID-19 post-acuto suddivisi per sesso

	Maschi		Femmine	
	Non allettati (n=63)	Alettati (n=32)	Non Allettati (n=28)	Allettati (n=21)
<b>Età</b>	62,6±10,0	67,7±11,5*	63,0±11,5	69,1±8,7*
<b>Peso (kg)</b>	85,6±17,4	77,4±17,5*	78,5±19,5	74,0±11,4
<b>Altezza (cm)</b>	172,1±7,8	171,5±8,5	159,2±6,0	159,1±6,9
<b>BMI(kg/m<sup>2</sup>)</b>	28,8±5,1	26,2 ±4,9*	31,0±7,9	29,3,±4,7
<b>FFM(kg)</b>	57,1±7,4	50,8±8,0**	44,4±6,8	43,3±6,9
<b>SM (kg)</b>	27,7,±4,2	23,2±4,6***	18,6±3,0	16,3±4,1*
<b>%GC (%)</b>	32,2±6,1	30,5±9,2	42,2±6,0	41,5±7,7
<b>FFMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	19,3±1,8	17,6±1,4***	17,6±2,5	17,6±2,5
<b>SMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	9,3±1,1	7,8±1,1***	7,3±1,1	6,5±1,7*
<b>PhA at 50 kHz (gradi)</b>	4,56±0,92	3,18±0,93***	4,04±1,03	2,95±0,62***
<b>IR Z 100 kHz/Z 5 kHz</b>	0,858±0,295	0,897±0,290***	0,878±0,028	0,905±0,215***
<b>IR Z 200 kHz/Z 5 kHz</b>	0,800±0,350	0,844±0,343***	0,820±0,333	0,855±0,286***
<b>HGS massimo (kg)</b>	31,5±7,0	18,8±5,7***	18,7±6,0	12,0±4,7***

I dati sono espressi come la media ± la deviazione standard (SD).

La significatività è stata calcolata tra sessi all'interno di ciascun gruppo (Non allettati o allettati), \*p<0,05; \*\* p<0,000; \*\*\* p<0,001.

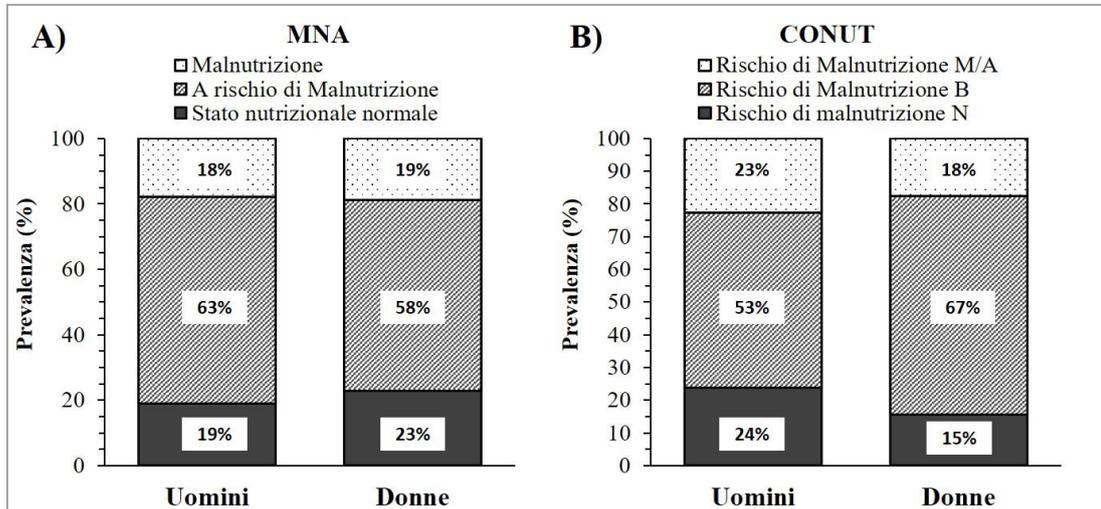
Abbreviazioni: COVID-19=Coronavirus disease-2019; PhA=angolo di fase; IR=rapporto multifrequenza, FFM=massa magra alipidica; FFMI=indice di massa magra alipidica; SM=massa muscolare; SMI=indice di massa muscolare; FM=massa grassa; %GC=percentuale di grasso corporeo; HGS massimo=valore massimo di HGS.

Figura 3.1

Distribuzione della prevalenza dello stato nutrizionale in 144 pazienti post-acuti POST-COVID 19 secondo:

(A) Mini Nutritional Assessment (MNA)

(B) Controlling nutritional status (CONUT).



I dati sono divisi per sesso. Abbreviazioni: N = normale; B = basso; M/A= moderato/alto

Figura 3.2

Relazione tra HGS massimo e (A) angolo di fase a Z 50 kHz (PhA) e (B) rapporto multifrequenza Z 200/Z 5 kHz (IR) in pazienti post-acute POST-COVID 19:

Le pendenze sono significativamente differenti tra i gruppi.

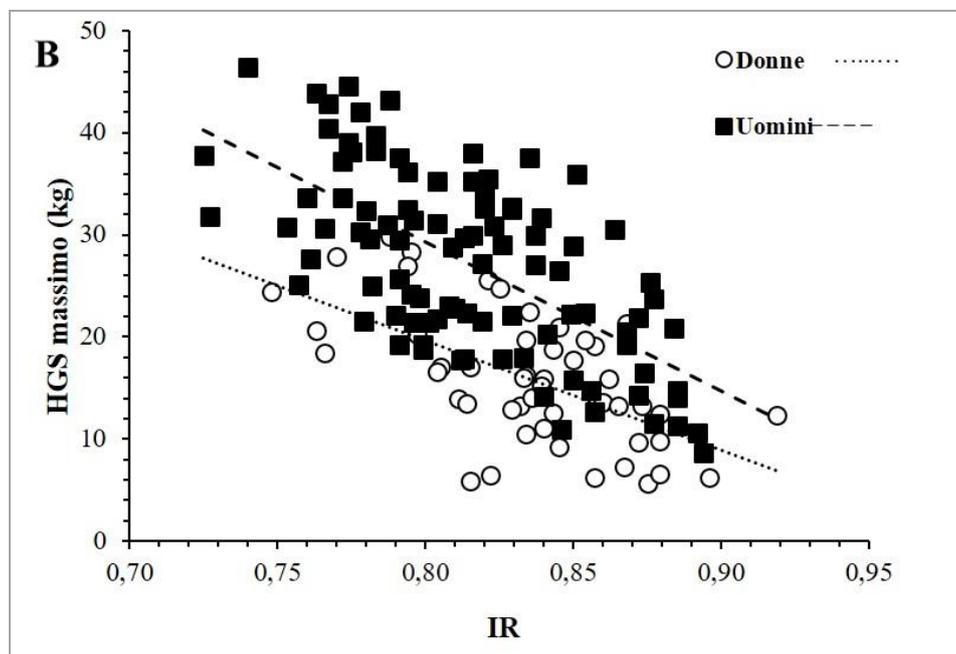
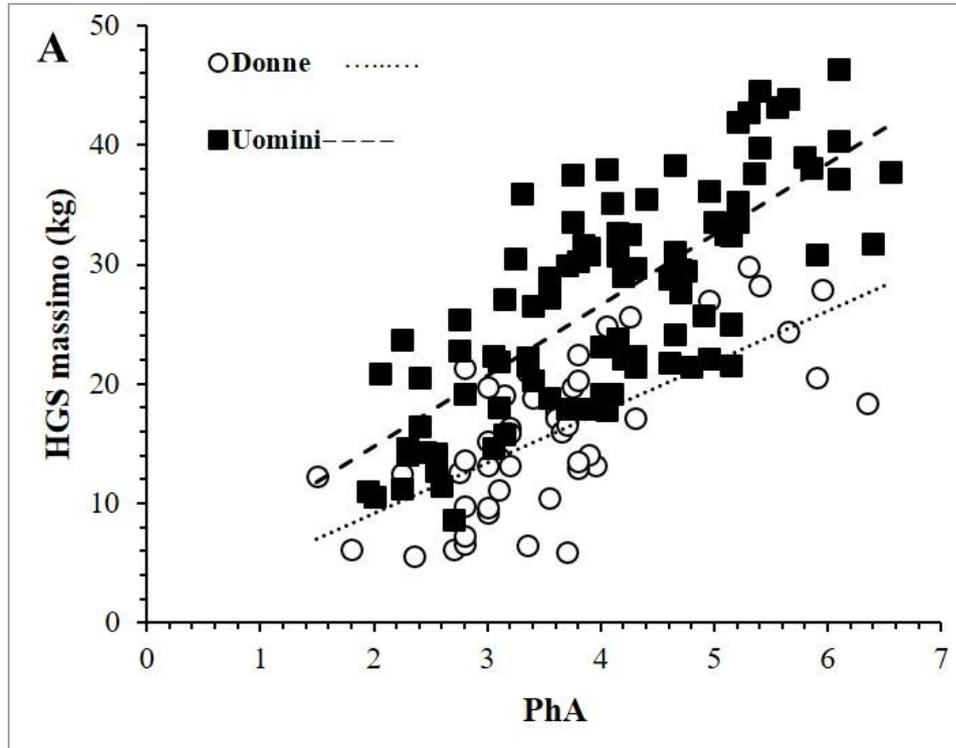
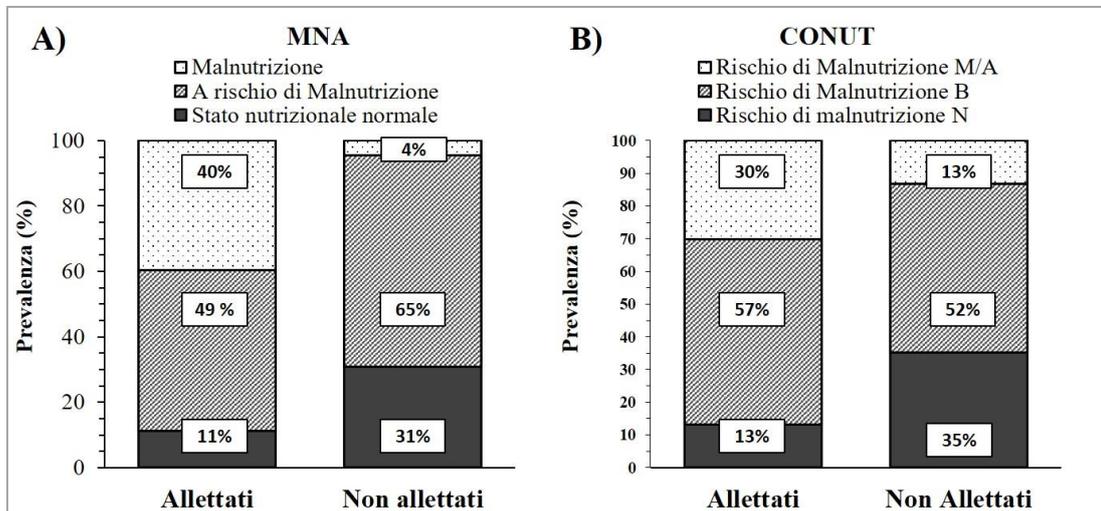


Figura 3.3

Distribuzione della prevalenza dello stato nutrizionale in pazienti post-acuti POST-COVID 19 allettati vs pazienti non allettati secondo:

(A) Mini Nutritional Assessment (MNA)

(B) Controlling nutritional status (CONUT)



Abbreviazioni: N = normale; B = basso; M/A= moderato/alto

## CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

La presente tesi si è interessata di talune tematiche relative alla valutazione dello stato di nutrizione in ambito clinico. A fronte dell'acquisita consapevolezza di quanto siano importanti gli aspetti nutrizionali nella gestione di numerose patologie acute e/o croniche, emerge con sempre più chiarezza la necessità di definire protocolli operativi multidimensionali che siano efficaci e utili, e che comprendano una fase di screening nutrizionale gestibile anche da personale senza formazione specifica.

I pazienti con patologie respiratorie, in primo luogo la BPCO, risultano a particolare rischio di malnutrizione (per difetto) a causa di una serie di fattori quali età, uno stato di infiammazione di frequente subclinico, le alterazioni patologia-specifiche, la ridotta attività fisica, la presenza di numerose comorbidità ecc.; un caso a parte, certamente non meno importante, è rappresentato dal tumore del polmone con le sue peculiari caratteristiche metaboliche e cliniche.

Al momento si deve prendere atto del fatto che l'analisi dello stato di nutrizione non rientra nella valutazione multidimensionale standard del paziente con patologia respiratoria. Le evidenze scientifiche nel merito non sono state ancora adeguatamente recepite nella pratica clinica e sono soltanto in parte considerate nelle linee guida al trattamento a cui si fa riferimento a livello nazionale e internazionale.

La presente Tesi ha affrontato, come tema comune, la valutazione del rischio nutrizionale e di taluni aspetti dello stato di nutrizione in differenti condizioni patologiche, sempre con l'uso di metodiche semplici e di facile utilizzo. La gran parte dei pazienti, inoltre, era studiata nell'ambito di strutture di riabilitazione; questo è un aspetto che può essere considerato di particolare interesse perché i dati relativi a tale ambito clinico non sono così frequenti, e perché invece si fa riferimento a malattie dove la riabilitazione ha un ruolo di certo importante nella gestione a medio e lungo termine.

Pur in patologie assai differenti, i risultati presentati e discussi forniscono indicazioni certamente interessanti. Si conferma la fattibilità e l'utilità dell'analisi del rischio nutrizionale. Ulteriori studi potranno indicare quali fra i vari strumenti di screening possano risultare più utili, eventualmente anche in combinazione; uno strumento generale proposto per pazienti ospedalizzati non necessariamente è il meglio nell'ambito di una specifica patologia. La valutazione degli strumenti di screening non può inoltre prescindere da un'analisi comparativa rispetto alla loro predittività per outcome quali sviluppo di complicanze malattia-specifiche, qualità della vita e mortalità.

Lo screening nutrizionale può essere utilmente integrato da altri parametri; nell'ambito del programma di gestione nutrizionale del paziente, ad esso dovrebbe far seguito una serie di valutazioni aggiuntive in grado di rendere più accurata la valutazione dello stato di nutrizione (per giungere a una diagnosi più certa e definitiva). Un ragionevole punto di partenza resta la ricerca di ulteriori parametri che risultino utili, affidabili e non eccessivamente complessi. In questa Tesi si sono valutate la possibilità e l'opportunità di un approccio integrato: i risultati ottenuti suggeriscono che misure quali circonferenze del braccio e del polpaccio, variabili BIA tal quali ed HGS possono essere utilmente combinate per un'analisi più completa rispetto a quanto previsto nella fase di screening.

# BIBLIOGRAFIA

**Adeloye D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I; NIHR RESPIRE Global Respiratory Health Unit.**

Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis.

Lancet Respir Med. 2022 May;10(5):447-458.

Doi: 10.1016/S2213-2600(21)00511-7.

**Agustí A, Melén E, DeMeo DL, Breyer-Kohansal R, Faner R.**

Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene-environment interactions across the lifespan.

Lancet Respir Med. 2022 May;10(5):512-524.

Doi: 10.1016/S2213-2600(21)00555-5.

**Ahmadi A, Mazloom Z, Eftekhari MH, Masoompour SM, Fararouei M, Eskandari MH, Mehrabi S, Zare M, Sohrabi Z.**

Muscle mass and function are related to respiratory function in chronic obstructive pulmonary disease.

Med J Islam Repub Iran. 2021 Mar 13;35:34.

Doi: 10.47176/mjiri.35.34.

**Ahmadi A, Eftekhari MH, Mazloom Z, Masoompour M, Fararouei M, Zare M, Hejazi N.**

Health-Related Quality of Life and Nutritional Status Are Related to Dietary Magnesium Intake in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Cross-Sectional Study.

Clin Nutr Res. 2022 Jan 31;11(1):62-73.

Doi: 10.7762/cnr.2022.11.1.62.

**Alakhras M, Decker PA, Nadrous HF, Collazo-Clavell M, Ryu JH.**

Body mass index and mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.

Chest 131, 1448-1453

Doi:10.1378/chest.06-2784 (2007).

**Allard JP, Aghdassi E, McArthur M, McGeer A, Simor A, Abdolell M, Stephens D, Liu B.**

Nutrition risk factors for survival in the elderly living in Canadian long-term care facilities.

J Am Geriatr Soc. 2004 Jan;52(1):59-65.

Doi: 10.1111/j.1532-5415.2004.52011.x.

**Alley DE, Shardell MD, Peters KW, McLean RR, Dam TT, Kenny AM, Fragala MS, Harris TB, Kiel DP, Guralnik JM, Ferrucci L, Kritchevsky SB, Studenski SA, Vassileva MT, Cawthon PM.**

Grip strength cutpoints for the identification of clinically relevant weakness.

J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2014 May;69(5):559-66.

Doi: 10.1093/gerona/glu011.

**Arora S, Madan K, Mohan A, Kalaivani M, Guleria R.**

Serum inflammatory markers and nutritional status in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease.

Lung India. 2019;36(5):393-398.

Doi: 10.4103/lungindia.lungindia\_494\_18.

**Asai C, Akao K, Adachi T, Iwatsu K, Fukuyama A, Ikeda M, Yamada S.**

Maximal calf circumference reflects calf muscle mass measured using magnetic resonance imaging.

Arch Gerontol Geriatr. 2019 Jul-Aug;83:175-178.

Doi: 10.1016/j.archger.2019.04.012

**ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories.**

ATS statement: guidelines for the six-minute walk test.

Am J Respir Crit Care Med. 2002 Jul 1;166(1):111-7

Doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.

**Bahat G, Tufan A, Tufan F, Kilic C, Akpınar TS, Kose M, Erten N, Karan MA, Cruz-Jentoft AJ.** Cut-off points to identify sarcopenia according to european working group on sarcopenia in older people (EWGSOP) definition. *Clin Nutr* 2016;35(6):1557-1563. Doi: 10.1016/j.clnu.2016.02.002.

**Bahwere P, Deconinck H, Banda T, Mtimuni A, Collins S.** Impact of household food insecurity on the nutritional status and the response to therapeutic feeding of people living with human immunodeficiency virus. *Patient Prefer Adherence*. 2011;5:619-27. Doi: 10.2147/PPA.S25672.

**Baig MMA, Hashmat N, Adnan M, Rahat T.** The relationship of dyspnea and disease severity with anthropometric indicators of malnutrition among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pak J Med Sci* 2018;34(6):1408-1411. Doi: 10.12669/pjms.346.15769.

**Baldemir R, Alagoz A.** The Relationship Between Mortality, Nutritional Status, and Laboratory Parameters in Geriatric Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Cureus*. 2021 Dec 20;13(12):e20526. Doi: 10.7759/cureus.20526.

**BAPEN 2020- NICE Endorsement Statement - Managing Malnutrition in COPD**  
Second edition - [www.malnutritionpathway.co.uk/copd/](http://www.malnutritionpathway.co.uk/copd/)

**Barazzoni R, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Higashiguchi T, Shi HP, Bischoff SC, Boirie Y, Carrasco F, Cruz-Jentoft A, Fuchs-Tarlovsky V, Fukushima R, Heymsfield S, Mourtzakis M, Muscaritoli M, Norman K, Nyulasi I, Pisprasert V, Prado C, de van der Schuren M, Yoshida S, Yu Y, Cederholm T, Compber C.** Guidance for assessment of the muscle mass phenotypic criterion for the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) diagnosis of malnutrition. *Clin Nutr* 2022;41(6):1425-1433. Doi: 10.1016/j.clnu.2022.02.001.

**Barazzoni R, Cederholm T, Zanetti M, Gortan Cappellari G.** Defining and diagnosing sarcopenia: Is the glass now half full? *Metabolism*. 2023 Jun;143:155558. Doi: 10.1016/j.metabol.2023.155558.

**Barbosa-Silva TG, Bielemann RM, Gonzalez MC, Menezes AM.** Prevalence of sarcopenia among community-dwelling elderly of a medium-sized South American city: results of the COMO VAI? study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016 May;7(2):136-43. Doi: 10.1002/jcsm.12049.

**Battaglia S, Spatafora M, Paglino G, Pedone C, Corsonello A, Scichilone N, Antonelli-Incalzi R, Bellia V.** Ageing and COPD affect different domains of nutritional status: the ECCE study. *Eur Respir J*. 2011 Jun;37(6):1340-5. Doi: 10.1183/09031936.00032310.

**Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, Garry PJ, Lindeman RD, Id SB, Ross RR, Garry PJ, Lindeman RD.** Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*. 1998 Apr 15;147(8):755-63. Doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009520.

**Benítez Brito N, Suárez Llanos JP, Fuentes Ferrer M, Oliva García JG, Delgado Brito I, Pereyra-García Castro F, Caracena Castellanos N, Acevedo Rodríguez CX, Palacio Abizanda E.** Relationship between Mid-Upper Arm Circumference and Body Mass Index in Inpatients. *PLoS One*. 2016 Aug 5;11(8):e0160480. Doi: 10.1371/journal.pone.0160480.

**Bering T, Diniz KGD, Coelho MPP, Vieira DA, Soares MMS, Kakehasi AM, Correia MITD, Teixeira R, Queiroz DMM, Rocha GA, Silva LD.**

Association between pre-sarcopenia, sarcopenia, and bone mineral density in patients with chronic hepatitis C. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018 Apr;9(2):255-268.  
Doi: 10.1002/jcsm.12269.

**Bernardes S, Moraes SF, da Costa CC, de Souza RM, Teixeira PJ.**

Reduced calf circumference is an independent predictor of worse quality of life, severity of disease, frequent exacerbation, and death in patients with chronic obstructive pulmonary disease admitted to a pulmonary rehabilitation program: a historic cohort study. *JPEN* 2022; 46(3):546-555.  
Doi: 10.1002/jpen.2214.

**Bernardes S, Eckert IDC, Burgel CF, Teixeira PJZ, Silva FM.**

Increased energy and/or protein intake improves anthropometry and muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease patients: a systematic review with meta-analysis on randomised controlled clinical trials. *Br J Nutr* 2022;13:1-18.  
Doi: 10.1017/S0007114522000976.

**Bernardes S, Teixeira PJZ, Silva FM.**

Association of reduced BMI, length of hospital stay, mortality, and malnutrition diagnosis in patients with acute exacerbation COPD: A secondary analysis of a cohort study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2023;47(1):101-108.  
Doi: 10.1002/jpen.2390

**Bengelloun AK, Ortega GJ, Ancochea J, Sanz-Garcia A, Rodríguez-Serrano DA, Fernández-Jiménez G, Girón R, Ávalos E, Soriano JB, de Ulbarri JL.**

Usefulness of the CONUT index upon hospital admission as a potential prognostic indicator of COVID-19 health outcomes. *Chin Med J (Engl)*. 2021 Oct 26;135(2):187-193.  
Doi: 10.1097/CM9.0000000000001798

**Black LF, Hyatt RE.**

Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis*. 1969 May;99(5):696-702.  
Doi: 10.1164/arrd.1969.99.5.696.

**Bocchino M, Alicante P, Capitelli L, Stanziola AA, Gallotti L, Di Gregorio A, Rea G, Sanduzzi Zamparelli A, Scalfi L.**

Dynapenia is highly prevalent in older patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Sci Rep*. 2021 Sep 9;11(1):17884.  
Doi: 10.1038/s41598-021-97424-y.

**Bohannon RW, Wang Y C, Yen SC, Grogan KA.**

Handgrip Strength: A Comparison of Values Obtained From the NHANES and NIH Toolbox Studies. *Am J Occup Ther* 73, 7302205080p7302205081-302205080p7302205089.  
Doi:10.5014/ajot.2019.029538 (2019).

**Bolayir B, Arik G, Ye sil Y, Kuyumcu ME, Varan HD, Kara Ö, Güngör AE, Yavuz BB, Cankurtaran M, Halil MG.**

Validation of Nutritional Risk Screening-2002 in a Hospitalized Adult Population. *Nutr Clin Pract* 2019;34:297–303.

**Bunnell KM, Thaweethai T, Buckless C, Shinnick DJ, Torriani M, Foulkes AS, Bredella MA.**

Body composition predictors of outcome in patients with COVID-19. *Int J Obes (Lond)*. 2021 Oct;45(10):2238-2243.  
Doi: 10.1038/s41366-021-00907-1.

**Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, Muscaritoli M, Nyulasi I, Ockenga J, Schneider SM, de van der Schueren MA, Singer P.**

Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr*. 2015;34(3):335-40.  
Doi: 10.1016/j.clnu.2015.03.001.

**Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, Compher C, Correia I, Higashiguchi T, Holst M, Jensen GL, Malone A, Muscaritoli M, Nyulasi I, Pirlich M, Rothenberg E, Schindler K, Schneider SM, de van der Schueren MAE, Sieber C, Valentini L, Yu JC, Van Gossum A, Singer P.**

ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition.

Clin Nutr. 2017;36(1):49-64.

Doi: 10.1016/j.clnu.2016.09.004.

**Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, Baptista G, Barazzoni R, Blaauw R, Coats AJS, Crivelli AN, Evans DC, Gramlich L, Fuchs-Tarlovsky V, Keller H, Llido L, Malone A, Mogensen KM, Morley JE, Muscaritoli M, Nyulasi I, Pirlich M, Pisprasert V, de van der Schueren MAE, Siltharm S, Singer P, Tappenden K, Velasco N, Waitzberg D, Yamwong P, Yu J, Van Gossum A, Compher C.**

GLIM Core Leadership Committee, GLIM Working Group. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community.

J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2019 Feb;10(1):207-217.

Doi: 10.1002/jcsm.12383.

**Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA.**

The body-mass index, airflow obstruction, dyspnoea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease.

N Engl J Med. 2004;350(10):1005-12.

Doi: 10.1056/NEJMoa021322.

**Celli BR, Decramer M, Wedzicha JA, Wilson KC, Agustí A, Criner GJ, MacNee W, Make BJ, Rennard SI, Stockley RA, Vogelmeier C, Anzueto A, Au DH, Barnes PJ, Burgel PR, Calverley PM, Casanova C, Clini EM, Cooper CB, Coxson HO, Dussler DJ, Fabbri LM, Fahy B, Ferguson GT, Fisher A, Fletcher MJ, Hayot M, Hurst JR, Jones PW, Mahler DA, Maltais F, Mannino DM, Martinez FJ, Miravittles M, Meek PM, Papi A, Rabe KF, Roche N, Sciurba FC, Sethi S, Siafakas N, Sin DD, Soriano JB, Stoller JK, Tashkin DP, Troosters T, Verleden GM, Verschakelen J, Vestbo J, Walsh JW, Washko GR, Wise RA, Wouters EF, ZuWallack RL; ATS/ERS Task Force for COPD Research.**

An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Research questions in chronic obstructive pulmonary disease.

Am J Respir Crit Care Med. 2015 Apr 1;191(7):e4-e27.

Doi: 10.1164/rccm.201501-0044ST.

**Ceniccola GD, Holanda TP, Pequeno RSF, Mendonça VS, Oliveira ABM, Carvalho LSF, de Brito-Ashurst I, Araújo WMC.**

Relevance of AND-ASPEN criteria of malnutrition to predict hospital mortality in critically ill patients: a prospective study.

J Crit Care 2018;44:398e403.

Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.12.013>.

**Cereda E, Pedrolli C, Klersy C, Bonardi C, Quarleri L, Cappello S, Turri A, Rondanelli M, Caccialanza R.**

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.

Doi: 10.1016/j.clnu.2016.03.008.

**Chakraborty R, Bose K, Bisai S.**

Mid-upper arm circumference as a measure of nutritional status among adult Bengalee male slum dwellers of Kolkata, India: relationship with self reported morbidity.

Anthropol Anz 2009;67(2):129-37.

Doi: 10.1127/0003-5548/2009/0017.

**Chen LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Chou MY, Iijima K, Jang HC, Kang L, Kim M, Kim S, Kojima T, Kuzuya M, Lee JSW, Lee SY, Lee WJ, Lee Y, Liang CK, Lim JY, Lim WS, Peng LN, Sugimoto K, Tanaka T, Won CW, Yamada M, Zhang T, Akishita M, Arai H.**

Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment.

J Am Med Dir Assoc. 2020 Mar;21(3):300-307.e2.

Doi: 10.1016/j.jamda.2019.12.012.

**Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, Chou MY, Chen LY, Hsu PS, Krairit O, Lee JS, Lee WJ, Lee Y, Liang CK, Limpawattana P, Lin CS, Peng LN, Satake S, Suzuki T, Won CW, Wu CH, Wu SN, Zhang T, Zeng P, Akishita M, Arai H.**

Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia.

J Am Med Dir Assoc. 2014 Feb;15(2):95-101.

Doi: 10.1016/j.jamda.2013.11.025.

**Cheval B, Sieber S, Maltagliati S, Millet GP, Formánek T, Chalabaev A, Cullati S, Boisgontier MP.**

Muscle strength is associated with COVID-19 hospitalization in adults 50 years of age or older.

J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2021 Oct;12(5):1136-1143.

Doi: 10.1002/jcsm.12738.

**Choo YJ, Chang MC.**

Prevalence of Sarcopenia Among the Elderly in Korea: A Meta-Analysis.

J Prev Med Public Health. 2021 Mar;54(2):96-102.

Doi: 10.3961/jpmph.21.046.

**Chung AC, Chang CJ, Liu JF, Hung MS, Fang TP, Lin HL.**

The short- and long-term effects of lower limb endurance training on outpatients with chronic obstructive pulmonary disease.

Clin Rehabil. 2023 Jan;38(1):85-97.

Doi: 10.1177/02692155231192453.

**Clark BC, Manini TM.**

Sarcopenia  $\neq$  dynapenia. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2008 Aug;63(8):829-34.

Doi: 10.1093/gerona/63.8.829.

**Clark BC, Manini TM.**

What is dynapenia?

Nutrition 2012. 28, 495-503

Doi:10.1016/j.nut.2011.12.002.

**Cornejo-Pareja I, Ramirez M, Camprubi-Robles M, Rueda R, Vegas-Aguilar IM, Garcia-Almeida JM.**

Effect on an Oral Nutritional Supplement with beta-Hydroxy-beta-methylbutyrate and Vitamin D on Morphofunctional Aspects, Body Composition, and Phase Angle in Malnourished Patients.

Nutrients. 2021;13(12).

Doi: 10.3390/nu13124355.

**Cornejo-Pareja I, Vegas-Aguilar IM, García-Almeida JM, Bellido-Guerrero D, Talluri A, Lukaski H, Tinahones FJ.**

Phase angle and standardized phase angle from bioelectrical impedance measurements as a prognostic factor for mortality at 90 days in patients with COVID-19: A longitudinal cohort study.

Clin Nutr. 2022 Dec;41(12):3106-3114.

Doi: 10.1016/j.clnu.2021.02.017.

**Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M.**

European Working Group on Sarcopenia in Older People. 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.

Doi: 10.1093/ageing/afq034.

**Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA.**

Sarcopenia.

Lancet. 2019 Jun 29;393(10191):2636-2646.

Doi: 10.1016/S0140-6736(19)31138-9.

**Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M**

Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis.

Age Ageing. 2019 Jul 1;48(4):601.

Doi: 10.1093/ageing/afz046.

**Damayanthi H, Prabani KIP.**

Nutritional determinants and COVID-19 outcomes of older patients with COVID-19: A systematic review.  
Arch Gerontol Geriatr. 2021;95:104411.  
Doi: 10.1016/j.archger.2021.104411.

**Das P, Khatun A, Bose K, Chakraborty R.**

The validity of mid-upper arm circumference as an indicator of low BMI in population screening for undernutrition: a study among adult slum dwellers in eastern India.  
Public Health Nutr 2018;21(14):2575-2583.  
Doi: 10.1017/S1368980018001301.

**Dávalos-Yerovi V, Marco E, Sánchez-Rodríguez D, Duran X, Meza-Valderrama D, Rodríguez DA, Muñoz E, Tejero-Sánchez M, Muns MD, Guillén-Solà A, Duarte E.**

Malnutrition According to GLIM Criteria Is Associated with Mortality and Hospitalizations in Rehabilitation Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease.  
Nutrients. 2021 Jan 26;13(2):369.  
Doi: 10.3390/nu13020369.

**de Andrade-Junior MC, de Salles ICD, de Brito CMM, Pastore-Junior L, Righetti RF, Yamaguti WP.**

Skeletal Muscle Wasting and Function Impairment in Intensive Care Patients With Severe COVID-19.  
Front Physiol. 2021;12:640973.  
Doi: 10.3389/fphys.2021.640973.

**De Benedetto F, Marinari S, De Blasio F.**

Phase angle in assessment and monitoring treatment of individuals with respiratory disease.  
Rev Endocr Metab Disord. 2023 Jun;24(3):491-502.  
Doi: 10.1007/s11154-023-09786-5.

**de Blasio F, de Blasio F, Miracco Berlingieri G, Bianco A, La Greca M, Franssen FM, Scalfi L.**

Evaluation of body composition in COPD patients using multifrequency bioelectrical impedance analysis.  
Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016 Sep 30;11:2419-2426.  
Doi: 10.2147/COPD.S110364.

**de Blasio F, Santaniello MG, de Blasio F, Mazzarella G, Bianco A, Lionetti L, Franssen FME, Scalfi L.**

Raw BIA variables are predictors of muscle strength in patients with chronic obstructive pulmonary disease.  
Eur J Clin Nutr. 2017 Nov;71(11):1336-1340.  
Doi: 10.1038/ejcn.2017.147.

**de Blasio F, Di Gregorio A, de Blasio F, Bianco A, Bellofiore B, Scalfi L.**

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.  
Doi: 10.1016/j.rmed.2017.11.006.

**de Blasio F, Scalfi L, Di Gregorio A, Alicante P, Bianco A, Tantucci C, Bellofiore B, de Blasio F.**

Raw Bioelectrical Impedance Analysis Variables Are Independent Predictors of Early All-Cause Mortality in Patients With COPD.  
Chest. 2019 Jun;155(6):1148-1157.  
Doi: 10.1016/j.chest.2019.01.001.

**de Blasio F, Scalfi L, Castellucci B, Sacco AM, Berlingieri GM, Capitelli L, Alicante P, Sanduzzi A, Bocchino M.**

Poor Nutritional Status and Dynapenia Are Highly Prevalent in Post-Acute COVID-19.  
Front Nutr. 2022 Jun 3;9:888485.  
Doi: 10.3389/fnut.2022.888485

**de Hollander EL, Bemelmans WJ, de Groot LC.**

Associations between changes in anthropometric measures and mortality in old age: a role for mid-upper arm circumference?  
J Am Med Dir Assoc 2013; 14(3): 187-193.  
Doi: 10.1016/j.jamda.2012.09.023.

**Del Giorno R, Quarenghi M, Stefanelli K, Capelli S, Giagulli A, Quarleri L, Stehrenberger D, Ossola N, Monotti R, Gabutti L.**

Nutritional Risk Screening and Body Composition in COVID-19 Patients Hospitalized in an Internal Medicine Ward.

Int J Gen Med. 2020 Dec 23;13:1643-1651.

Doi: 10.2147/IJGM.S286484.

**Deng M, Lu Y, Zhang Q, Bian Y, Zhou X, Hou G.**

Global prevalence of malnutrition in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Systemic review and meta-analysis.

Clin Nutr. 2023 Jun;42(6):848-858.

Doi: 10.1016/j.clnu.2023.04.005.

**Dent E, Wright ORL, Woo J, Hoogendijk EO.**

Malnutrition in older adults.

Lancet. 2023 Mar 18;401(10380):951-966.

Doi: 10.1016/S0140-6736(22)02612-5.

**Di Vincenzo O, Luisi MLE, Alicante P, Ballarin G, Biffi B, Gheri CF, Scalfi L.**

The Assessment of the Risk of Malnutrition (Undernutrition) in Stroke Patients.

Nutrients. 2023 Jan 29;15(3):683.

Doi: 10.3390/nu15030683

**Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, Benzeval M, Deary IJ, Dennison EM, Der G, Gale CR, Inskip HM, Jagger C, Kirkwood TB, Lawlor DA, Robinson SM, Starr JM, Steptoe A, Tilling K, Kuh D, Cooper C, Sayer AA.**

Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies.

PLoS One. 2014 Dec 4;9(12):e113637.

Doi: 10.1371/journal.pone.0113637.

**Elia M.**

The "MUST" Report. Nutritional Screening of Adults: A Multidisciplinary Responsibility. Development and Use of the "Malnutrition Universal Screening Tool" ("MUST") for Adults; Chairman of MAG and Editor Advancing Clinical Nutrition, a Standing Committee of BAPEN; BAPEN: Redditch, UK, 2003.

**Emami Ardestani M, Sajadi G, Jazayeri N.**

Anthropometric Indicators Associated with Dyspnea and Spirometric Parameters in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Tanaffos. 2016;15(3):134-140.

**Engelen MPKJ, Kirschner SK, Coyle KS, Argyelan D, Neal G, Dasarathy S, Deutz NEP.**

Sex related differences in muscle health and metabolism in chronic obstructive pulmonary disease.

Clin Nutr. 2023 Sep;42(9):1737-1746.

Doi: 10.1016/j.clnu.2023.06.031.

**Espíndola de Araújo B, Teixeira PP, Valduga K, da Silva Fink J, Silva FM.**

Prevalence, associated factors, and prognostic value of sarcopenia in patients with acute exacerbated chronic obstructive pulmonary disease: A cohort study.

Clin Nutr ESPEN. 2021 Apr;42:188-194.

Doi: 10.1016/j.clnesp.2021.01.042.

**Faverio P, Bocchino M, Caminati A, Fumagalli A, Gasbarra M, Iovino P, Petruzzi A, Scalfi L, Sebastiani A, Stanzola AA, Sanduzzi A.**

Nutrition in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Critical Issues Analysis and Future Research Directions.

Nutrients. 2020 Apr 17;12(4):1131.

Doi: 10.3390/nu12041131.

**Fiol-Martínez L, Calleja-Fernández A, Pintor de la Maza B, Vidal-Casariego A, Villar-Taibo R, Urioste-Fondo A, Cuervo M, Cano-Rodríguez I, Ballesteros-Pomar MD.**

Comparison of Two Nutritional Screening Tools to Detect Nutritional Risk in Hematologic Inpatients. Nutrition 2017, 34, 97–100.

Doi: 10.1016/j.nut.2016.09.009.

**Fletcher CM.**

Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score).  
BMJ 1960; 2: 1662.

**Fekete M, Csipó T, Fazekas-Pongor V, Fehér Á, Szarvas Z, Kaposvári C, Horváth K, Lehoczki A, Tarantini S, Varga JT.**

The Effectiveness of Supplementation with Key Vitamins, Minerals, Antioxidants and Specific Nutritional Supplements in COPD-A Review.  
Nutrients. 2023 Jun 14;15(12):2741.  
Doi: 10.3390/nu15122741.

**Freuer D, Linseisen J, Meisinger C.**

Impact of body composition on COVID-19 susceptibility and severity: A two-sample multivariable Mendelian randomization study.  
Metabolism. 2021;118:154732.  
Doi: 10.1016/j.metabol.2021.

**Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA**

Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype.  
J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001 Mar;56(3):M146-56.  
Doi: 10.1093/gerona/56.3.m146.

**Gattermann Pereira T, da Silva Fink J, Tosatti JAG, Silva FM.**

Subjective global assessment can be performed in critically ill surgical patients as a predictor of poor clinical outcomes.  
Nutr Clin Pract 2019;34(1):131-136.  
Doi: 10.1002/ncp.10178.

**Gattermann Pereira T, Lima J, Silva FM.**

Undernutrition is associated with mortality, exacerbation, and poorer quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review with meta-analysis of observational studies.  
JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2022 Jul;46(5):977-996.  
Doi: 10.1002/jpen.2350.

**Gaynor-Sodeifi K, Lewthwaite H, Jenkins AR, Fernandes Belo L, Koch E, Mujaddid A, Raffoul D, Tracey L, Jensen D.**

The Association between Fat-Free Mass and Exercise Test Outcomes in People with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review.  
COPD. 2022;19(1):182-205.  
Doi: 10.1080/15412555.2022.2049737.

**Gea J, Sancho-Muñoz A, 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.  
Doi: 10.21037/jtd.2018.02.66.

**Gerodimos V, Karatrantou K, Psychou D, Vasilopoulou T, Zafeiridis A.**

Static and Dynamic Handgrip Strength Endurance: Test-Retest Reproducibility.  
J Hand Surg, 2017, Am 42, e175-e184  
Doi:10.1016/j.jhsa.2016.12.014.

**Gil S, Jacob Filho W, Shinjo SK, Ferriolli E, Busse AL, Avelino-Silva TJ, Longobardi I, de Oliveira Júnior GN, Swinton P, Gualano B, Roschel H**

HCFMUSP COVID-19 Study Group. Muscle strength and muscle mass as predictors of hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19: a prospective observational study.  
J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2021 Dec;12(6):1871-1878  
Doi: 10.1002/jcsm.12789.

**Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2023.**

Available from: <http://goldcopd.org>.

**Gobbi M, Bezzoli E, Ismelli F, Trotti G, Cortellezzi S, Meneguzzo F, Arreghini M, Seitanidis I, Brunani A, Aspesi V, Cimolin V, Fanari P, Capodaglio P.**

Skeletal Muscle Mass, Sarcopenia and Rehabilitation Outcomes in Post-Acute COVID-19 Patients. *J Clin Med*. 2021 Nov 29;10(23):5623.

Doi: 10.3390/jcm10235623.

**Gonzalez MC, Mehrnezhad A, Razaviarab N, Barbosa-Silva TG, Heymsfield SB.**

Calf circumference: cutoff values from the NHANES 1999-2006.

*Am J Clin Nutr*. 2021 Jun 1;113(6):1679-1687.

Doi: 10.1093/ajcn/nqab029.

**Goris AH, Vermeeren MA, Wouters EF, Schols AM, Westerterp KR.**

Energy balance in depleted ambulatory patients with chronic obstructive pulmonary disease: the effect of physical activity and oral nutritional supplementation.

*Br J Nutr*. 2003;89(5):725-31.

Doi: 10.1079/BJN2003838.

**Greco GI, Noale M, Trevisan C, Zatti G, Dalla Pozza M, Lazzarin M, Haxhiaj L, Ramon R, Imoscopi A, Bellon S, Maggi S, Sergi G.**

Increase in Frailty in Nursing Home Survivors of Coronavirus Disease 2019: Comparison With Noninfected Residents.

*J Am Med Dir Assoc*. 2021 May;22(5):943-947.e3.

Doi: 10.1016/j.jamda.2021.02.019

**Gronberg AM, Slinde F, Engstrom CP, Hulthen L, Larsson S.**

Dietary problems in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease.

*J Hum Nutr Diet*. 2005;18(6):445-52.

Doi: 10.1111/j.1365-277X.2005.00649.x.

**Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ.**

Assessing the nutritional status of the elderly: The Mini Nutritional Assessment as part of the geriatric evaluation.

*Nutr Rev* 1996;54:S59-S65.

Doi: 10.1111/j.1753-4887.1996.tb03793.x.

**Guigoz Y.**

The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature—What does it tell us?

*J Nutr Health Aging* 2006; 10: 466-487.

**Guler SA, Hur SA, Lear SA, Camp PG, Ryerson CJ.**

Body composition, muscle function, and physical performance in fibrotic interstitial lung disease: a prospective cohort study.

*Respir Res* 20, 56

Doi:10.1186/s12931-019-1019-9 (2019).

**Gupta B, Kant S, Mishra R, Verma S.**

Nutritional Status of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Admitted in Hospital With Acute Exacerbation.

*J Clin Med Res*. 2010;2(2):68-74.

Doi: 10.4021/jocmr2010.03.261e.

**Ha L, Hauge T, Iversen PO.**

Body composition in older acute stroke patients after treatment with individualized, nutritional supplementation while in hospital.

*BMC Geriatr*. 2010 Oct 18;10:75.

Doi: 10.1186/1471-2318-10-75.

- Han Y, Wu Z, Zhao Q, Jiang B, Miao X, Lu X, Qian H, Niu M.**  
Association Between Anthropometric Indices and Skeletal-Muscle Atrophy in Chinese Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Cross-Sectional Study.  
Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2022 Oct 11;17:2529-2539.  
Doi: 10.2147/COPD.S373880.
- Hanada M, Sakamoto N, Ishimatsu Y, Kakugawa T, Obase Y, Koza R, Senjyu H, Izumikawa K, Mukae H, Kohno S.**  
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 Aug;21(6):1088-93.  
Doi: 10.1111/resp.12807.
- Haraj NE, El Aziz S, Chadli A, Dafir A, Mjabber A, Aissaoui O, Barrou L, El Kettani El Hamidi C, Nsiri A, Al Harrar R, Ezzouine H, Charra B, Abdallaoui MS, El Kebbjaj N, Kamal N, Bennouna GM, El Filali KM, Ramdani B, El Mdaghri N, Gharbi MB, Afif MH.**  
Nutritional status assessment in patients with Covid-19 after discharge from the intensive care unit. *Clin Nutr ESPEN*. 2021 Feb;41:423-428.  
Doi: 10.1016/j.clnesp.2020.09.214.
- He J, Li H, Yao J, Wang Y.**  
Prevalence of sarcopenia in patients with COPD through different musculature measurements: An updated meta-analysis and meta-regression.  
*Front Nutr*. 2023 Feb 16;10:1137371.  
Doi: 10.3389/fnut.2023.1137371.
- Hirose S, Nakajima T, Nozawa N, Katayanagi S, Ishizaka H, Mizushima Y, Matsumoto K, Nishikawa K, Toyama Y, Takahashi R, Arakawa T, Yasuda T, Haruyama A, Yazawa H, Yamaguchi S, Toyoda S, Shibasaki I, Mizushima T, Fukuda H, Inoue T.**  
Phase Angle as an Indicator of Sarcopenia, Malnutrition, and Cachexia in Inpatients with Cardiovascular Diseases.  
*J Clin Med*. 2020 Aug 6;9(8):2554.  
Doi: 10.3390/jcm9082554.
- Ho SC, Hsu MF, Kuo HP, Wang JY, Chen LF, Lee KY, Chuang HC.**  
The relationship between anthropometric indicators and walking distance in patients with chronic obstructive pulmonary disease.  
*Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 Sep 8;10:1857-62.  
Doi: 10.2147/COPD.S87714.
- Ho SC, Wang JY, Kuo HP, Huang CD, Lee KY, Chuang HC, Feng PH, Chen TT, Hsu MF.**  
Mid-arm and calf circumferences are stronger mortality predictors than body mass index for patients with chronic obstructive pulmonary disease.  
*Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016 Aug 31;11:2075-80.  
Doi: 10.2147/COPD.S107326.
- Ho FK, Petermann-Rocha F, Gray SR, Jani BD, Katikireddi SV, Niedzwiedz CL, Foster H, Hastie CE, Mackay DF, Gill JMR, O'Donnell C, Welsh P, Mair F, Sattar N, Celis-Morales CA, Pell JP.**  
Is older age associated with COVID-19 mortality in the absence of other risk factors? General population cohort study of 470,034 participants.  
*PLoS One*. 2020 Nov 5;15(11):e0241824.  
Doi: 10.1371/journal.pone.0241824.
- Hogan D, Lan LT, Diep DT, Gallegos D, Collins PF.**  
Nutritional status of Vietnamese outpatients with chronic obstructive pulmonary disease.  
*J Hum Nutr Diet*. 2017 Feb;30(1):83-89.  
Doi: 10.1111/jhn.12402.
- Holden M, Fyfe M, Poulin C, Bethune B, Church C, Hepburn P, Afreixo V, Brooks D, Oliveira A.**  
Handgrip Strength in People With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis.  
*Phys Ther*. 2021 Jun 1;101(6):pzab057.  
Doi: 10.1093/ptj/pzab057.

**Hosoya N, Okada T, Muto Y, Yamamori H.**

Japanese anthropometric reference data 2001 (JARD 2001).  
Jpn J Nutr Assess 2002, 19, 1–81.

**Hsu MF, Ho SC, Kuo HP, Wang JY, Tsai AC.**

Mini-nutritional assessment (MNA) is useful for assessing the nutritional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study.  
COPD. 2014;11(3):325-32.  
Doi: 10.3109/15412555.2013.863274.

**Hu FJ, Liu H, Liu XL, Jia SL, Hou LS, Xia X, Dong BR.**

Mid-Upper Arm Circumference as an Alternative Screening Instrument to Appendicular Skeletal Muscle Mass Index for Diagnosing Sarcopenia.  
Clin Interv Aging. 2021 Jun 15;16:1095-1104.  
Doi: 10.2147/CIA.S311081.

**Huang Y, Ma J, Jiang B, Yang N, Fu F, Chen X, Liu C, Miao X, Mao H, Zheng R, Wang J, Ding K, Zhang X.**

Effect of nutritional risk on cognitive function in patients with chronic obstructive pulmonary disease.  
J Int Med Res. 2021 Feb;49(2):300060521990127.  
Doi: 10.1177/0300060521990127.

**Hurd S, Pauwels R.**

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD).  
Pulm Pharmacol Ther. 2002;15(4):353-5.  
Doi: 10.1006/pupt.2002.0381.

**Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T.**

Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. Eur Respir J 46, 795-806,  
Doi:10.1183/09031936.00185114 (2015).

**Hwang AC, Liu LK, Lee WJ, Peng LN, Chen LK.**

Calf Circumference as a screening instrument for appendicular muscle mass measurement.  
J Am Med Dir Assoc 2018;19(2):182-184.  
Doi: 10.1016/j.jamda.2017.11.016.

**Ignacio de Ulíbarri J, González-Madroño A, de Villar NG, González P, González B, Mancha A, Rodríguez F, Fernández G.**

CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population.  
Nutr Hosp. 2005 Jan-Feb;20(1):38-45.

**Inoue T, Maeda K, Shimizu A, Nagano A, Ueshima J, Sato K, Murotani K.**

Calf circumference value for sarcopenia screening among older adults with stroke.  
Arch Gerontol Geriatr. 2021 Mar-Apr;93:104290.  
Doi: 10.1016/j.archger.2020.104290

**James WP, Mascie-Taylor GC, Norgan NG, Bistrain BR, Shetty PS, Ferro-Luzzi A.**

The value of arm circumference measurements in assessing chronic energy deficiency in third world adults.  
Eur J Clin Nutr 1994.

**Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R.**

Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women.  
Am J Epidemiol. 2004;159(4):413-421.  
Doi:10.1093/aje/kwh058.

**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.  
Doi: 10.1046/j.1532-5415.2002.50216.x.

**Jones PW.**

Health status and the spiral of decline.  
COPD 2009; 6(1): 59-63.

**Jouneau S, Crestani B, Thibault R, Lederlin M, Vernhet L, Valenzuela C, Wijsenbeek M, Kreuter M, Stansen W, Quaresma M, Cottin V.**

Analysis of body mass index, weight loss and progression of idiopathic pulmonary fibrosis.  
Respir Res. 2020 Nov 25;21(1):312.  
Doi: 10.1186/s12931-020-01528-4.

**Jouneau S, Kerjouan M, Rousseau C, Lederlin M, Llamas-Gutierrez F, De Latour B, Guillot S, Vernhet L, Desrues B, Thibault R.**

What are the best indicators to assess malnutrition in idiopathic pulmonary fibrosis patients? A cross-sectional study in a referral center.  
Nutrition. 2019 Jun;62:115-121.  
Doi: 10.1016/j.nut.2018.12.008.

**Kaluźniak-Szymanowska A, Krzywińska-Siemaszko R, Deskur-Śmielecka E, Lewandowicz M, Kaczmarek B, Wieczorowska-Tobis K.**

Malnutrition, Sarcopenia, and Malnutrition-Sarcopenia Syndrome in Older Adults with COPD.  
Nutrients. 2021 Dec 23;14(1):44.  
Doi: 10.3390/nu14010044.

**Karakoulaki M, Papakonstantinou E, Stolz D.**

Extracellular matrix remodelling in COPD.  
Eur Respir Rev. 2020 Nov 18;29(158):190124.  
Doi: 10.1183/16000617.0124-2019.

**Keogh E, Mark Williams E.**

Managing malnutrition in COPD: A review.  
Respir Med. 2021 Jan;176:106248.  
Doi: 10.1016/j.rmed.2020.106248.

**Khan NA, Kumar N, Daga MK.**

Effect of Dietary Supplementation on Body Composition, Pulmonary Function and Health-Related Quality of Life in Patients with Stable COPD.  
Tanaffos. 2016;15(4):225-235.

**Kananen L, Eriksson M, Boström AM, Kivipelto M, Annetorp M, Metzner C, Bäck Jerlardtz V, Engström M, Johnson P, Lundberg LG, Åkesson E, Söhl Öberg C, Hägg S, Religa D, Jylhävä J, Cederholm T.**

Body mass index and Mini Nutritional Assessment-Short Form as predictors of in-geriatric hospital mortality in older adults with COVID-19.  
Clin Nutr. 2022 Dec;41(12):2973-2979.  
Doi: 10.1016/j.clnu.2021.07.025.

**Kanjrawi AA, Mathers L, Webster S, Corte TJ, Carey S.**

Nutritional status and quality of life in interstitial lung disease: a prospective cohort study.  
BMC Pulm Med 2021 21, 51  
Doi:10.1186/s12890-021-01418-5.

**Kao CC, Hsu JW, Bandi V, Hanania NA, Kheradmand F, Jahoor F.**

Resting energy expenditure and protein turnover are increased in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease.  
Metabolism. 2011;60(10):1449-55.  
Doi: 10.1016/j.metabol.2011.02.013.

**Kawakami R, Murakami H, Sanada K, Tanaka N, Sawada SS, Tabata I, Higuchi M, Miyachi M.**

Calf circumference as a surrogate marker of muscle mass for diagnosing sarcopenia in Japanese men and women.  
Geriatr Gerontol Int. 2015 Aug;15(8):969-76.  
Doi: 10.1111/ggi.12377.

**Kellnar A, Hoppe JM, Brunner S, Stremmel C.**

Hospitalization for COVID-19 is associated with significant changes in body composition.  
Clin Nutr ESPEN. 2021;45:499-502.  
Doi: 10.1016/j.clnesp.2021.07.033.

**Kim JH, Lee JH, Ryu YJ, Chang JH.**

Clinical predictors of survival in idiopathic pulmonary fibrosis.  
Tuberc Respir Dis (Seoul) 2012; 73, 162-168  
8  
Doi:10.4046/trd.2012.73.3.162.

**Kim S, Kim M, Lee Y, Kim B, Yoon TY, Won CW.**

Calf circumference as a simple screening marker for diagnosing sarcopenia in older Korean adults: the Korean frailty and aging cohort study (KFACS).  
J Korean Med Sci 2018;33(20):e151.  
Doi: 10.3346/jkms.2018.33.e151.

**Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z.**

Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials.  
Clin Nutr 2003;22(3):321-36.  
Doi: 10.1016/s0261-5614(02)00214-5.

**Kottlors J, Zopfs D, Fervers P, Bremm J, Abdullayev N, Maintz D, Tritt S, Persigehl T.**

Body composition on low dose chest CT is a significant predictor of poor clinical outcome in COVID-19 disease - A multicenter feasibility study.  
Eur J Radiol. 2020 Nov;132:109274.  
Doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109274.

**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  
Doi:10.1016/j.apmr.2014.01.016.

**Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Palmowski K, Bruhwylter J, Oltmanns U, Muley T, Heussel CP, Warth A, Kolb M, Herth FJ.**

Impact of Comorbidities on Mortality in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. PLoS One. 2016 Mar 29;11(3):e0151425.  
Doi: 10.1371/journal.pone.0151425.

**Kondrup J, Allison S.P, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN**

Guidelines for Nutrition Screening 2002. Clin.  
Nutr. 2003, 22, 415-421.

**Kurosawa Y, Hara K, Tohara H, Namiki C, Chantaramanee A, Nakane A, Nakagawa K, Yamaguchi K, Yoshimi K, Furuya J, Minakuchi S.**

Calf Circumference Is a Useful Index for Assessing Dysphagia among Community Dwelling Elderly Recipients of Long-Term Care.  
Tohoku J Exp Med. 2019 Jul;248(3):201-208.  
Doi: 10.1620/tjem.248.201.

**Landi F, Onder G, Russo A, Liperoti R, Tosato M, Martone AM, Capoluongo E, Bernabei R.**

Calf circumference, frailty and physical performance among older adults living in the community.  
Clin Nutr. 2014 Jun;33(3):539-44.  
Doi: 10.1016/j.clnu.2013.07.013.

**Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C, Di Iorio A, Corsi AM, Rantanen T, Guralnik JM, Ferrucci L.**

Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia.  
J Appl Physiol (1985). 2003 Nov;95(5):1851-60.  
Doi: 10.1152/jappphysiol.00246.2003.

**Layec G, Haseler LJ, Hoff J, Richardson RS.**

Evidence that a higher ATP cost of muscular contraction contributes to the lower mechanical efficiency associated with COPD: preliminary findings.

Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2011;300(5):1142-7.

Doi: 10.1152/ajpregu.00835.2010.

**Lee KY, Chen TT, Chiang LL, Chuang HC, Feng PH, Liu WT, Chen KY, Ho SC.**

Proteasome activity related with the daily physical activity of COPD patients.

Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017 May 22;12:1519-1525.

Doi: 10.2147/COPD.S132276.

**Leandro-Merhi VA, Dos Santos HAV, Almendra AAR, de Aquino JLB.**

Nutritional indicators' performance in malnutrition diagnosis of hospitalized elderly patients.

Exp Gerontol 2023;181:112286.

Doi: 10.1016/j.exger.2023.112286.

**Lemmer CE, Badri M, Visser M, Mayosi BM.**

A lower body mass index is associated with cardiomyopathy in people with HIV infection: evidence from a case comparison study. S Afr Med J. 2011 Feb;101(2):119-21.

Doi: 10.7196/samj.4348.

**Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, Poletti V, Buccioli M, Elicker BM, Jones KD, King TE Jr, Collard HR.**

A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. Ann Intern Med. 2012 May 15;156(10):684-91.

Doi: 10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00004.

**Low CCH, Yandell R, Fraser RJL, Chua AP, Chong MFF, Miller M.**

Association between malnutrition and clinical outcomes in the intensive care unit: a systematic review.

J Parenter Enteral Nutr 2017;41:744e58.

Doi: <https://doi.org/0.1177/0148607115625638>.

**Li G, Zhou CL, Ba YM, Wang YM, Song B, Cheng XB, Dong QF, Wang LL, You SS.**

Nutritional risk and therapy for severe and critical COVID-19 patients: A multicenter retrospective observational study.

Clin Nutr. 2021 Apr;40(4):2154-2161.

Doi: 10.1016/j.clnu.2020.09.040.

**Liu E, Spiegelman D, Semu H, Hawkins C, Chalamilla G, Aveika A, Nyamsangia S, Mehta S, Mtasiwa D, Fawzi W.**

Nutritional status and mortality among HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy in Tanzania.

J Infect Dis. 2011 Jul 15;204(2):282-90.

Doi: 10.1093/infdis/jir246.

**Liu A, Cong J, Wang Q, Mei Y, Peng Y, Zhou M, Zhu W, Chen X, Guan W, He P.** Risk of Malnutrition Is Common in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: A Cross-sectional Study.

J Nutr. 2021 Jun 1;151(6):1591-1596.

Doi: 10.1093/jn/nxab009.

**Lomivorotov VV, Efremov SM, Boboshko VA, Nikolaev DA, Vedernikov PE, Deryagin MN, Lomivorotov VN, Karaskov AM.**

Prognostic Value of Nutritional Screening Tools for Patients Scheduled for Cardiac Surgery.

Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2013, 16, 612–618.

Doi: 10.1093/icvts/ivs549.

**Long, R., Stracy, C. & Oliver, M. C.**

Nutritional care in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Br J Community Nurs 23, S18-S26

Doi: 10.12968/bjcn.2018.23.Sup7.S18 (2018).

- Luo S, Chen X, Hou L, Yue J, Liu X, Xia X, Dong B, Cao L.**  
The accuracy of body mass index and calf circumference values when assessing sarcopenia in a multi-ethnic cohort of middle-aged and older adults: West China health and aging trend study results.  
*Heliyon*. 2023 Mar 29;9(4):e15027.  
Doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e15027.
- Maccaroni MC, Coraci D, Bernini A, Sarandria N, Valente MR, Frigo AC, Dionyssiotis Y, Masiero S.**  
Sarcopenia prevalence and association with nutritional status in cohort of elderly patients affected by musculoskeletal concerns: a real-life analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jun 26;14:1194676.  
Doi: 10.3389/fendo.2023.1194676.
- Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Enright P, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Wanger J.** Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung.  
*Eur Respir J*. 2005 Oct;26(4):720-35.  
Doi: 10.1183/09031936.05.00034905.
- Maeda K, Ishida Y, Nonogaki T, Mori N.**  
Reference body mass index values and the prevalence of malnutrition according to the Global Leadership Initiative on Malnutrition criteria.  
*Clin Nutr*. 2020 Jan;39(1):180-184.  
Doi: 10.1016/j.clnu.2019.01.011.
- Maher TM, Strek ME.**  
Antifibrotic therapy for idiopathic pulmonary fibrosis: time to treat.  
*Respir Res*. 2019 Sep 6;20(1):205.  
Doi: 10.1186/s12931-019-1161-4.
- Marco E, Sánchez-Rodríguez D, Dávalos-Yerovi VN, Duran X, Pascual EM, Muniesa JM, Rodríguez DA, Aguilera-Zubizarreta A, Escalada F, Duarte E.**  
Malnutrition according to ESPEN consensus predicts hospitalizations and long-term mortality in rehabilitation patients with stable chronic obstructive pulmonary disease.  
*Clin Nutr*. 2019 Oct;38(5):2180-2186.  
Doi: 10.1016/j.clnu.2018.09.014.
- Morimoto Y, Kawano H, Miyanaga K, Yano Y, Fukushima T, Kozu R, Eishi K, Maemura K.**  
Association of lower extremity function with nutritional status and number of drugs in patients with chronic heart failure.  
*J Int Med Res*. 2020 Oct;48(10):300060520964374.  
Doi: 10.1177/0300060520964374.
- Martinez CH, Diaz AA, Meldrum CA, McDonald MN, Murray S, Kinney GL, Hokanson JE, Curtis JL, Bowler RP, Han MK, Washko GR, Regan EA; COPD Gene Investigators.**  
Handgrip Strength in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Associations with Acute Exacerbations and Body Composition.  
*Ann Am Thorac Soc*. 2017 Nov;14(11):1638-1645.  
Doi: 10.1513/AnnalsATS.201610-821OC.
- Martinuzzi ALN, Manzanares W, Quesada E, Reberendo MJ, Baccaro F, Aversa I, Kecskes CE, Magnifico L, González V, Bolzico D, Baraglia N, Navarrete P, Manrique E, Cascarón MF, Dietrich A, Asparch J, Peralta LB, Galletti C, Capria ML, Lombi Y, Rodríguez MC, Luna CE, Chapela SP.**  
Nutritional risk and clinical outcomes in critically ill adult patients with COVID-19.  
*Nutr Hosp*. 2021 Dec 9;38(6):1119-1125.  
Doi: 10.20960/nh.03749.
- Matkovic Z, Cvetko D, Rahelic D, Esquinas C, Zarak M, Miravittles M, Tudoric N.**  
Nutritional Status of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Relation to their Physical Performance.  
*COPD*. 2017 Dec;14(6):626-634.  
Doi: 10.1080/15412555.2017.1386643.

- Massierer D, Alsowayan W, Lima VP, Bourbeau J, Janaudis-Ferreira T.**  
Prognostic value of simple measures of physical function and muscle strength in COPD: A systematic review.  
Respir Med. 2020 Jan;161:105856.  
Doi: 10.1016/j.rmed.2019.105856.
- McGovern J, Dolan R, Richards C, Laird BJ, McMillan DC, Maguire D.**  
Relation Between Body Composition, Systemic Inflammatory Response, and Clinical Outcomes in Patients Admitted to an Urban Teaching Hospital with COVID-19.  
J Nutr. 2021;151(8):2236-2244.  
Doi: 10.1093/jn/nxab142.
- Mendes NP, Barros TA, Faria BS, Aguiar ES, Oliveira CA, Souza ECG, Pereira SS, Rosa COB.**  
Hand grip strength as predictor of undernutrition in hospitalized patients with cancer and a proposal of cut-off.  
Clin Nutr ESPEN. 2020 Oct;39:210-214.  
Doi: 10.1016/j.clnesp.2020.06.011
- Mete B, Pehlivan E, Gülbaş G, Günen H.**  
Prevalence of malnutrition in COPD and its relationship with the parameters related to disease severity.  
Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018 Oct 11;13:3307-3312.  
Doi: 10.2147/COPD.S179609.
- Millan-Billi, P., Serra, C., Alonso Leon, A. & Castillo, D.**  
Comorbidities, Complications and Non-Pharmacologic Treatment in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Med Sci (Basel) 6  
Doi:10.3390/medsci6030059 (2018).
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J; ATS/ERS Task Force.**  
Standardisation of spirometry.  
Eur Respir J. 2005 Aug;26(2):319-38.  
Doi: 10.1183/09031936.05.00034805.
- Milne S, Sin DD.**  
Biomarkers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Gateway to Precision Medicine.  
Clin Chest Med. 2020 Sep;41(3):383-394.  
Doi: 10.1016/j.ccm.2020.06.001.
- Moonen HPFX, van Zanten FJL, Driessen L, de Smet V, Slingerland-Boot R, Mensink M, van Zanten ARH.**  
Association of bioelectric impedance analysis body composition and disease severity in COVID-19 hospital ward and ICU patients: The BIAC-19 study.  
Clin Nutr. 2021 Apr;40(4):2328-2336.  
Doi: 10.1016/j.clnu.2020.10.023.
- Moonen HP, Bos AE, Hermans AJ, Stikkelman E, van Zanten FJ, van Zanten AR.**  
Bioelectric impedance body composition and phase angle in relation to 90-day adverse outcome in hospitalized COVID-19 ward and ICU patients: The prospective BIAC-19 study.  
Clin Nutr ESPEN. 2021;46:185-192.  
Doi: 10.1016/j.clnesp.2021.10.010.
- Mujaddadi A, Moiz JA, Singla D, Naqvi IH, Ali MS, Talwar D.**  
Effect of eccentric exercise on markers of muscle damage in patients with chronic obstructive pulmonary disease.  
Physiother Theory Pract. 2021 Jul;37(7):801-807.  
Doi: 10.1080/09593985.2019.1644690.
- Murakami Y, Minakata Y, Kato M, Sasaki S, Azuma Y, Kawabe K, Ono H.**  
Determinants of Activity Phenotype in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.  
Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2023 Aug 31;18:1919-1929.  
Doi: 10.2147/COPD.S421755.

**Nakatsuka Y, Handa T, Kokosi M, Tanizawa K, Puglisi S, Jacob J, Sokai A, Ikezoe K, Kanatani KT, Kubo T, Tomioka H, Taguchi Y, Nagai S, Chin K, Mishima M, Wells AU, Hirai T**  
The Clinical Significance of Body Weight Loss in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients. *Respiration*. 2018;96(4):338-347.  
Doi: 10.1159/000490355.

**Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, Cook JR, Nordvig AS, Shalev D, Sehrawat TS, Ahluwalia N, Bikdeli B, Dietz D, Der-Nigoghossian C, Liyanage-Don N, Rosner GF, Bernstein EJ, Mohan S, Beckley AA, Seres DS, Choueiri TK, Uriel N, Ausiello JC, Accili D, Freedberg DE, Baldwin M, Schwartz A, Brodie D, Garcia CK, Elkind MSV, Connors JM, Bilezikian JP, Landry DW, Wan EY.**  
Post-acute COVID-19 syndrome.  
*Nat Med*. 2021 Apr;27(4):601-615.  
Doi: 10.1038/s41591-021-01283-z.

**Nguyen P, Ramakrishnan U, Katz B, Gonzalez-Casanova I, Lowe AE, Nguyen H, Pham H, Truong T, Nguyen S, Martorell R.**  
Mid-upper-arm and calf circumferences are useful predictors of underweight in women of reproductive age in northern Vietnam.  
*Food Nutr Bull*. 2014 Sep;35(3):301-11.  
Doi: 10.1177/156482651403500303.

**Nguyen HT, Collins PF, Pavey TG, Nguyen NV, Pham TD, Gallegos DL.**  
Nutritional status, dietary intake, and health-related quality of life in outpatients with COPD.  
*Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019 Jan 14;14:215-226.  
Doi: 10.2147/COPD.S181322.

**Nishiyama O, Yamazaki R, Sano H, Iwanaga T, Higashimoto Y, Kume H, Tohda Y.**  
Fat-free mass index predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.  
*Respirology*. 2017 Apr;22(3):480-485.  
Doi: 10.1111/resp.12941.

**Nishiyama O, Yamazaki R, Sano H, Iwanaga T, Higashimoto Y, Kume H, Tohda Y.** Physical activity in daily life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.  
*Respir Investig*. 2018 Jan;56(1):57-63.  
Doi: 10.1016/j.resinv.2017.09.004.

**Nolan CM, Maddocks M, Maher TM, Canavan JL, Jones SE, Barker RE, Patel S, Jacob J, Cullinan P, Man WD.**  
Phenotypic characteristics associated with slow gait speed in idiopathic pulmonary fibrosis.  
*Respirology*. 2018 May;23(5):498-506.  
Doi: 10.1111/resp.13213.

**Norman K, Stobaus N, Pirlich M, Bopsy-Westphal A.**  
Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis--clinical relevance and applicability of impedance parameters.  
*Clin Nutr*. 2012 Dec;31(6):854-61.  
Doi: 10.1016/j.clnu.2012.05.008.

**Nutrition Care Process Terminology** (NCPT 2017). <https://www.ncpro.org/nutrition-care-process>

**Ocón Bretón MJ, Altemir Trallero J, Mañas Martínez AB, Sallán Díaz L, Aguillo Gutiérrez E, Gimeno Orna J.A.**  
Comparación de Dos Herramientas de Cribado Nutricional Para Predecir La Aparición de Complicaciones En Pacientes Hospitalizados.  
*Nutr. Hosp*. 2012, 27, 701–706.  
Doi: 10.3305/nh.2012.27.3.5724.

**Ogan N, Yıldırım F, Süzen B, Baha A, Akpınar EE.**  
Does Nutritional Risk Screening 2002 Correlate with the Dyspnea Status of Patients with GOLD Stage C-D Chronic Obstructive Pulmonary Disease?  
*Turk Thorac J*. 2020 Jan;21(1):49-53.  
Doi: 10.5152/TurkThoracJ.2019.180194.

**Oliveira I, Andersen A, Furtado A, Medina C, da Silva D, da Silva ZJ, Aaby P, Laursen AL, Wejse C, Eugen-Olsen J; Bissau HIV cohort study group.**

Assessment of simple risk markers for early mortality among HIV-infected patients in Guinea-Bissau: a cohort study.

BMJ Open. 2012 Nov 14;2(6):e001587.

Doi: 10.1136/bmjopen-2012-001587.

**Orea-Tejeda A, Gómez-Martínez M, González-Islas D, Flores-Cisneros L, Keirns-Davis C, Sánchez-Santillán R, Pérez-García I, Martínez-Luna N, Robles-Hernández R, Sánchez-Moreno C, Orozco-Gutiérrez JJ.**

The impact of hydration status and fluid distribution on pulmonary function in COPD patients.

Sci Rep. 2022 Jan 24;12(1):1216.

Doi: 10.1038/s41598-022-05192-0.

**Organ LW, Bradham GB, Gore DT, Lozier SL.**

Segmental bioelectrical impedance analysis: theory and application of a new technique.

J Appl Physiol (1985). 1994 Jul;77(1):98-112.

Doi: 10.1152/jappl.1994.77.1.98.

**Osuna-Padilla IA, Rodríguez-Moguel NC, Rodríguez-Llamazares S, Aguilar-Vargas A, Casas-Aparicio GA, Ríos-Ayala MA, Hernández-Cardenas CM.**

Low phase angle is associated with 60-day mortality in critically ill patients with COVID-19.

JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2022 May;46(4):828-835.

Doi: 10.1002/jpen.2236.

**Patel AR, Hurst JR.**

Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: state of the art.

Expert Rev Respir Med. 2011 Oct;5(5):647-62.

Doi: 10.1586/ers.11.62.

**Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS; GOLD Scientific Committee.**

Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease.

NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary.

Am J Respir Crit Care Med. 2001 Apr;163(5):1256-76.

Doi: 10.1164/ajrccm.163.5.2101039.

**Peng J, Hao Y, Rao B, Cao Y.**

Prognostic impact of the pre-treatment controlling nutritional status score in patients with non-small cell lung cancer: A meta-analysis.

Medicine (Baltimore). 2021 Jul 2;100(26):e26488.

Doi: 10.1097/MD.00000000000026488.

**Peters SAE, MacMahon S, Woodward M.**

Obesity as a risk factor for COVID-19 mortality in women and men in the UK biobank: Comparisons with influenza/pneumonia and coronary heart disease.

Diabetes Obes Metab. 2021 Jan;23(1):258-262.

Doi: 10.1111/dom.14199.

**Poulia KA, Klek S, Doundoulakis I, Bouras E, Karayiannis D, Baschali A, Passakiotou M, Chourdakis M.**

The two most popular malnutrition screening tools in the light of the new ESPEN consensus definition of the diagnostic criteria for malnutrition.

Clin Nutr. 2017 Aug;36(4):1130-1135.

Doi: 10.1016/j.clnu.2016.07.014.

**Powell-Tuck J, Hennessy EM.**

A comparison of mid upper arm circumference, body mass index and weight loss as indices of undernutrition in acutely hospitalized patients.

Clin Nutr. 2003;22(3):307-12.

Doi: 10.1016/s0261-5614(03)00009-8.

**Raad S, Smith C, Allen K.**

Nutrition Status and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Can We Move Beyond the Body Mass Index?  
Nutr Clin Pract. 2019;34:330–339.  
Doi:10.1002/ncp.10306 (2019).

**Rabe KF, Watz H.**

Chronic obstructive pulmonary disease  
Lancet 2017; 389: 1931–40  
Doi: 10.1016/S0140-6736(17)31222-9

**Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, Behr J, Cottin V, Danoff SK, Morell F, Flaherty KR, Wells A, Martinez FJ, Azuma A, Bice TJ, Bouros D, Brown KK, Collard HR, Duggal A, Galvin L, Inoue Y, Jenkins RG, Johkoh T, Kazerooni EA, Kitaichi M, Knight SL, Mansour G, Nicholson AG, Pipavath SNJ, Buendía-Roldán I, Selman M, Travis WD, Walsh S, Wilson KC; American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society.**

Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline.  
Am J Respir Crit Care Med. 2018 Sep 1;198(5):e44–e68.  
Doi: 10.1164/rccm.201807-1255ST.

**Raslan M, Gonzalez MC, Gonçalves Dias MC, Nascimento M, Castro M, Marques P, Segatto S, Torrinhas R.S, Ceconello I, Waitzberg D.L.**

Comparison of Nutritional Risk Screening Tools for Predicting Clinical Outcomes in Hospitalized Patients.  
Nutrition 2010, 26, 721–726.  
Doi: 10.1016/j.nut.2009.07.010.

**Rattanachaiwong S, Zribi B, Kagan I, Theilla M, Heching M, Singer P.**

Comparison of Nutritional Screening and Diagnostic Tools in Diagnosis of Severe Malnutrition in Critically Ill Patients.  
Clin. Nutr. 2020, 39, 3419–3425.  
Doi: 10.1016/j.clnu.2020.02.035.

**Real GG, Frühauf IR, Sedrez JHK, Dall'Aqua EJJ, Gonzalez MC.**

Calf circumference: a marker of muscle mass as a predictor of hospital readmission.  
JPEN J Parenter Enteral Nutr 2018;42(8):1272-1279.  
Doi: 10.1002/jpen.1170.

**Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C, Sayer AA.**

A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach.  
Age Ageing. 2011 Jul;40(4):423-9.  
Doi: 10.1093/ageing/afr051.

**Rolland Y, Lauwers-Cances V, Cournot M, Nourhashémi F, Reynish W, Rivière D, Vellas B, Grandjean H.**

Sarcopenia, calf circumference, and physical function of elderly women: a cross-sectional study.  
J Am Geriatr Soc. 2003 Aug;51(8):1120-4.  
Doi: 10.1046/j.1532-5415.2003.51362.x.

**Rousseau AF, Minguet P, Colson C, Kellens I, Chaabane S, Delanaye P, Cavalier E, Chase JG, Lambermont B, Misset B.**

Post-intensive care syndrome after a critical COVID-19: cohort study from a Belgian follow-up clinic.  
Ann Intensive Care. 2021 Jul 29;11(1):118.  
Doi: 10.1186/s13613-021-00910-9.

**Rubenstein LZ, Harker JO, Salvà A, Guigoz Y, Vellas B.**

Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF).  
J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001 Jun;56(6):M366-72.  
Doi: 10.1093/gerona/56.6.m366.

**Rutten, E. P., Spruit, M. A. & Wouters, E. F.**

Critical view on diagnosing muscle wasting by single-frequency bio-electrical impedance in COPD.  
Respir Med 2010; 104, 91-98  
Doi:10.1016/j.rmed.2009.07.004.

**Sampaio, R. A. C., Sewo Sampaio, P. Y., Uchida, M. C. & Arai, H.**

Management of Dynapenia, Sarcopenia, and Frailty: The Role of Physical Exercise.  
J Aging Res 2020, 8186769  
Doi:10.1155/2020/8186769 (2020).

**Sanchez-Rodriguez D, Locquet M, Reginster JY, Cavalier E, Bruyère O, Beaudart C.**

Mortality in malnourished older adults diagnosed by ESPEN and GLIM criteria in the SarcoPhAge study.  
J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2020 Oct;11(5):1200-1211.  
Doi: 10.1002/jcsm.12574.

**Santer D, Schneider N, de Carvalho YSS, de Souza Bortolini RV, Silva FM, Franken DL, da Silva Fink J.**

The association between reduced calf and mid-arm circumferences and ICU mortality in critically ill COVID-19 patients.  
Clin Nutr ESPEN. 2023 Apr;54:45-51.  
Doi: 10.1016/j.clnesp.2023.01.006.

**Sanz-Paris A, González Fernández M, Perez-Nogueras J, Serrano-Oliver A, Torres-Anoro E, Sanz-Arque A, Arbones-Mainar JM.**

Prevalence of Malnutrition and 1-Year All-Cause Mortality in Institutionalized Elderly Patients Comparing Different Combinations of the GLIM Criteria.  
JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2021 Aug;45(6):1164-1171.  
Doi: 10.1002/jpen.2029.

**Schols AM, Soeters PB, Mostert R, Saris WH, Wouters EF.**

Energy balance in chronic obstructive pulmonary disease.  
Am Rev Respir Dis. 1991;143(6):1248-52.

**Schols A, Mostert R, Cobben N, Soeters P, Wouters E.**

Transcutaneous oxygen saturation and carbon dioxide tension during meals in patients with chronic obstructive pulmonary disease.  
Chest. 1991;100(5):1287-92.

**Schols AM, Ferreira IM, Franssen FM, Gosker HR, Janssens W, Muscaritoli M, Pison C, Rutten-van Mölken M, Slinde F, Steiner MC, Tkacova R, Singh SJ.**

Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society statement.  
Eur Respir J. 2014 Dec;44(6):1504-20.  
Doi: 10.1183/09031936.00070914.

**Schols AM.**

The 2014 ESPEN Arvid Wretling Lecture: Metabolism & nutrition: Shifting paradigms in COPD management.  
Clin Nutr. 2015 Dec;34(6):1074-9.  
Doi: 10.1016/j.clnu.2015.09.005.

**Seino S, Shinkai S, Iijima K, Obuchi S, Fujiwara Y, Yoshida H, Kawai H, Nishi M, Murayama H, Taniguchi Y, Amano H, Takahashi R.**

Reference Values and Age Differences in Body Composition of Community-Dwelling Older Japanese Men and Women: A Pooled Analysis of Four Cohort Studies.  
PLoS One. 2015 Jul 6;10(7):e0131975.  
Doi: 10.1371/journal.pone.0131975

**Serón-Arbeloa C, Labarta-Monzón L, Puzo-Foncillas J, Mallor-Bonet T, Lafita-López A, Bueno-Vidales N, Montoro-Huguet M.**

Malnutrition Screening and Assessment.  
Nutrients. 2022 Jun 9;14(12):2392.  
Doi: 10.3390/nu14122392.

**Sgalla G, Iovene B, Calvello M, Ori M, Varone F, Richeldi L.**

Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management.

Respir Res. 2018 Feb 22;19(1):32.

Doi: 10.1186/s12931-018-0730-2.

**Shaap LA, Quirke T, Wijnhoven HAH, Visser M.**

Changes in body mass index and mid-upper arm circumference in relation to all-cause mortality in older adults.

Clin Nutr. 2018; 37(6 Pt A): 2252-2259.

Doi: 10.1016/j.clnu.2017.11.004.

**Shahbazi S, Hajimohammadebrahim-Ketabforoush M, Vahdat Shariatpanahi M, Shahbazi E, Vahdat Shariatpanahi Z.**

The validity of the global leadership initiative on malnutrition criteria for diagnosing malnutrition in critically ill patients with COVID-19: a prospective cohort study.

Clin Nutr ESPEN 2021;43:377e82.

Doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.03.020>.

**Shao J, Li J, Zhang XL, Wang G.**

Prognostic Significance of the Preoperative Controlled Nutritional Status Score in Lung Cancer Patients Undergoing Surgical Resection.

Nutr Cancer. 2021;73(11-12):2211-2218.

Doi: 10.1080/01635581.2020.1850814.

**Shan X, Liu J, Luo Y, Xu X, Han Z, Li H.**

Relationship between nutritional risk and exercise capacity in severe chronic obstructive pulmonary disease in male patients.

Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015;10:1207-12.

Doi: 10.2147/COPD.S82082.

**Simpson F, Doig GS.**

Bedside nutrition evaluation and physical assessment techniques in critical illness.

Curr Opin Crit Care 2016 Aug;22(4):303-7.

Doi: 10.1097/MCC.0000000000000324.

**Singla R, Sharma SK, Mohan A, Makharria G, Sreenivas V, Jha B, Kumar S, Sarda P, Singh S.**

Evaluation of risk factors for antituberculosis treatment induced hepatotoxicity.

Indian J Med Res. 2010 Jul;132:81-6.

**Soler JJ, Sanchez L, Roman P, Martinez MA, Perpina M.**

Prevalence of malnutrition in outpatients with stable chronic obstructive pulmonary disease.

Arch Bronconeumol. 2004;40(6):250-8.

**Song F, Ma H, Wang S, Qin T, Xu Q, Yuan H, Li F, Wang Z, Liao Y, Tan X, Song X, Zhang Q, Huang D.**

Nutritional screening based on objective indices at admission predicts in-hospital mortality in patients with COVID-19.

Nutr J. 2021 May 25;20(1):46.

Doi: 10.1186/s12937-021-00702-8.

**Sousa-Santos AR, Amaral TF.**

Differences in handgrip strength protocols to identify sarcopenia and frailty - a systematic review.

BMC Geriatr. 2017 Oct 16;17(1):238.

Doi: 10.1186/s12877-017-0625-y.

**Stephenson H, Roberts M, Klimkeit E, Smith T.**

Uncovering undernutrition in chronic obstructive pulmonary disease: Beyond body mass index.

Respir Med. 2022 Dec;205:107026.

Doi: 10.1016/j.rmed.2022.107026.

**Strandkvist V, Andersson M, Backman H, Larsson A, Stridsman C, Lindberg A.**  
Hand grip strength is associated with fatigue among men with COPD: epidemiological data from northern Sweden.  
Physiother Theory Pract. 2020 Mar;36(3):408-416.  
Doi: 10.1080/09593985.2018.1486490.

**Stratton RJ, Hackston A, Longmore D, Dixon R, Price S, Stroud M, King C, Elia M.** Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the 'malnutrition universal screening tool' ('MUST') for adults.  
Br J Nutr. 2004 Nov;92(5):799-808.  
Doi: 10.1079/bjn20041258.

**Stratton RJ, Hackston A, Longmore D, Dixon R, Price S, Stroud M, King C, Elia M.**  
Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the 'malnutrition universal screening tool' ('MUST') for adults.  
Br J Nutr. 2004 Nov;92(5):799-808.  
Doi: 10.1079/bjn20041258.

**Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, Ferrucci L, Guralnik JM, Fragala MS, Kenny AM, Kiel DP, Kritchevsky SB, Shardell MD, Dam TT, Vassileva MT.**  
The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates.  
J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2014 May;69(5):547-58.  
Doi: 10.1093/gerona/glu010.

**Sultana T, Karim MN, Ahmed T, Hossain MI.**  
Assessment of under nutrition of Bangladeshi adults using anthropometry: can body mass index be replaced by mid-upper-arm-circumference?  
PLoS One 2015;10(4):e0121456.  
Doi: 10.1371/journal.pone.0121456.

**Surendran AK, Deepanjali S.**  
Validating a linear regression equation using mid-upper arm circumference to predict body mass index.  
Clin Nutr ESPEN 2023;57:613-616.  
Doi: 10.1016/j.clnesp.2023.08.010.

**Suzuki Y, Aono Y, Kono M, Hasegawa H, Yokomura K, Naoi H, Hozumi H, Karayama M, Furuhashi K, Enomoto N, Fujisawa T, Nakamura Y, Inui N, Nakamura H, Suda T.**  
Cause of mortality and sarcopenia in patients with idiopathic pulmonary fibrosis receiving antifibrotic therapy. *Respirology*. 2021 Feb;26(2):171-179.  
Doi: 10.1111/resp.13943.

**Suzuki Y, Yoshimura K, Enomoto Y, Yasui H, Hozumi H, Karayama M, Furuhashi K, Enomoto N, Fujisawa T, Nakamura Y, Inui N, Suda T.**  
Distinct profile and prognostic impact of body composition changes in idiopathic pulmonary fibrosis and idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis.  
Sci Rep. 2018 Sep 19;8(1):14074.  
Doi: 10.1038/s41598-018-32478-z.

**Takimoto M, Yasui-Yamada S, Nasu N, Kagiya N, Aotani N, Kurokawa Y, Tani-Suzuki Y, Kashiwara H, Saito Y, Nishi M, Shimada M, Hamada Y.** Development and Validation of Cutoff Value for Reduced Muscle Mass for GLIM Criteria in Patients with Gastrointestinal and Hepatobiliary-Pancreatic Cancers. *Nutrients*. 2022 Feb 23;14(5):943.  
Doi: 10.3390/nu14050943.

**Tang AM, Chung M, Dong K, Wanke C, Bahwere P, Bose K, Chakraborty R, Charlton K, Hong S, Nguyen P, Patsche CB, Deitchler M, Maalouf-Manasseh Z.**  
Determining a Global Mid-Upper Arm Circumference Cutoff to Assess Underweight in Adults (Men and Nonpregnant Women). 2017 Washington, DC: FHI 360/FANTA.

**Tang AM, Chung M, Dong KR, Bahwere P, Bose K, Chakraborty R, Charlton K, Das P, Ghosh M, Hossain MI, Nguyen P, Patsche CB, Sultana T, Deitchler M, Maalouf-Manasseh Z.**

Determining a global mid-upper arm circumference cut-off to assess underweight in adults (men and non-pregnant women).

Public Health Nutr. 2020 Dec;23(17):3104-3113.

Doi: 10.1017/S1368980020000397.

**Tanriverdi A, Savci S, Kahraman BO, Ozpelit E.**

Extrapulmonary features of post-COVID-19 patients: muscle function, physical activity, mood, and sleep quality.

Ir J Med Sci. 2021.

Doi: 10.1007/s11845-021-02667-3.

**Tarnowski M, Stein E, Marcadenti A, Fink J, Rabito E, Silva FM.**

Calf Circumference Is a Good Predictor of Longer Hospital Stay and Nutritional Risk in Emergency Patients: A Prospective Cohort Study.

J Am Coll Nutr. 2020 Sep-Oct;39(7):645-649.

Doi: 10.1080/07315724.2020.1723452

**Ter Beek L, van der Vaart H, Wempe JB, Krijnen WP, Roodenburg JLN, van der Schans CP, Jager-Wittenaar H.**

Coexistence of malnutrition, frailty, physical frailty and disability in patients with COPD starting a pulmonary rehabilitation program.

Clin Nutr. 2020 Aug;39(8):2557-2563.

Doi: 10.1016/j.clnu.2019.11.016.

**Tessier AJ, Wing SS, Rahme E, Morais JA, Chevalier S.**

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.

Doi: 10.1002/jcsm.12462. Epub 2019 Jul 15.

**Teixeira PP, Kowalski VH, Valduga K, de Araújo BE, Silva FM.**

Low muscle mass is a predictor of malnutrition and prolonged hospital stay in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal study. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2021;45(6):1221-1230.

Doi: 10.1002/jpen.1998.

**Theilla M, Rattanachaiwong S, Kagan I, Rigler M, Bendavid I, Singer P.**

Validation of GLIM malnutrition criteria for diagnosis of malnutrition in ICU patients: an observational study.

Clin Nutr 2021;40:3578e84.

Doi : <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.12.021>.

**Thorup L, Hamann SA, Kallestrup P, Hjortdal VE, Tripathi A, Neupane D, Patsche CB.**

Mid-upper arm circumference as an indicator of underweight in adults: a cross-sectional study from Nepal. BMC Public Health. 2020 Jul 29;20(1):1187.

Doi: 10.1186/s12889-020-09294-0.

**Thorsdottir I, Gunnarsdottir I, Eriksen B.**

Screening method evaluated by nutritional status measurements can be used to detect malnourishment in chronic obstructive pulmonary disease.

J Am Diet Assoc. 2001;101(6):648-54.

Doi: 10.1016/S0002-8223(01)00163-8.

**Tomita M, Uchida M, Imaizumi Y, Monji M, Tokushima E, Kawashima M.**

The Relationship of Energy Malnutrition, Skeletal Muscle and Physical Functional Performance in Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Nutrients. 2022 Jun 23;14(13):2596.

Doi: 10.3390/nu14132596.

**Torrise SE, Ley B, Kreuter M, Wijsenbeek M, Vittinghoff E, Collard HR, Vancheri C**  
The added value of comorbidities in predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a multicentre observational study.  
Eur Respir J. 2019 Mar 7;53(3):1801587.  
Doi: 10.1183/13993003.01587-2018.

**Tramontano A, Palange P.**  
Nutritional State and COPD: Effects on Dyspnoea and Exercise Tolerance.  
Nutrients. 2023 Apr 6;15(7):1786.  
Doi: 10.3390/nu15071786.

**Tsai AC, Lai MC, Chang TL.**  
Mid-arm and calf circumferences (MAC and CC) are better than body mass index (BMI) in predicting health status and mortality risk in institutionalized elderly Taiwanese.  
Arch Gerontol Geriatr 2012;54(3):443-7.  
Doi: 10.1016/j.archger.2011.05.015.

**Tumilowicz A.**  
Guide to Screening for Food and Nutrition, and Nutrition Services Among Adolescents and Adults Living with HIV. Washington, DC: Food and Nutrition Technical Assistance III Project (FANTA), FHI 360, 2010.

**Tuzun S, Keles A, Okutan D, Yildiran T, Palamar D.**  
Assessment of musculoskeletal pain, fatigue and grip strength in hospitalized patients with COVID-19.  
Eur J Phys Rehabil Med. 2021;57(4):653-662.  
Doi: 10.23736/S1973-9087.20.06563-6.

**Uchida S, Kamiya K, Hamazaki N, Nozaki K, Ichikawa T, Yamashita M, Noda T, Ueno K, Hotta K, Maekawa E, Yamaoka-Tojo M, Matsunaga A, Ako J. Prognostic Utility of Skeletal Muscle Mass Metrics in Patients With Heart Failure.**  
Can J Cardiol. 2023 Oct 6:S0828-282X(23)01580-5.  
Doi: 10.1016/j.cjca.2023.08.006.

**Ukleja A, Gilbert K, Mogensen KM, Walker R, Ward CT, Ybarra J, Holcombe B; Task Force on Standards for Nutrition Support: Adult Hospitalized Patients, the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition.**  
Standards for Nutrition Support: Adult Hospitalized Patients.  
Nutr Clin Pract. 2018 Dec;33(6):906-920.  
Doi: 10.1002/nep.10204.

**van den Borst B, Peters JB, Brink M, Schoon Y, Bleeker-Rovers CP, Schers H, van Hees HWH, van Helvoort H, van den Boogaard M, van der Hoeven H, Reijers MH, Prokop M, Vercoulen J, van den Heuvel M.**  
Comprehensive Health Assessment 3 Months After Recovery From Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).  
Clin Infect Dis. 2021 Sep 7;73(5):e1089-e1098.  
Doi: 10.1093/cid/ciaa1750.

**van der Meij BS, Ligthart-Melis GC, de van der Schueren MAE.**  
Malnutrition in patients with COVID-19: assessment and consequences.  
Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2021 Nov 1;24(6):543-554.  
Doi: 10.1097/MCO.0000000000000783.

**van Gassel RJJ, Bels J, Remij L, van Bussel BCT, Posthuma R, Gietema HA, Verbunt J, van der Horst ICC, Olde Damink SWM, van Santen S, van de Poll MCG.** Functional Outcomes and Their Association With Physical Performance in Mechanically Ventilated Coronavirus Disease 2019 Survivors at 3 Months Following Hospital Discharge: A Cohort Study.  
Crit Care Med. 2021 Oct 1;49(10):1726-1738.  
Doi: 10.1097/CCM.00000000000005089.

**Vanfleteren LEGW, Spruit MA, Wouters EFM, Franssen FME.**  
Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs.  
Lancet Respir Med. 2016 Nov;4(11):911-924.  
Doi: 10.1016/S2213-2600(16)00097-7.

- Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, Nourhashemi F, Bennahum D, Lauque S, Albaredo JL.**  
The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients.  
*Nutrition*. 1999 Feb;15(2):116-22.  
Doi: 10.1016/s0899-9007(98)00171-3.
- Veronese N, Stubbs B, Punzi L, Soysal P, Incalzi RA, Saller A, Maggi S.**  
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.  
Doi: 10.1016/j.arr.2019.02.005.
- Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, Sørensen TI, Lange P.**  
Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study.  
*Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Jan 1;173(1):79-83.  
Doi: 10.1164/rccm.200506-969OC.
- Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson D, Macintyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pellegrino R, Viegi G.**  
Standardisation of the measurement of lung volumes.  
*Eur Respir J*. 2005 Sep;26(3):511-22.  
*espir J*. 2005 Sep;26(3):511-22.  
Doi: 10.1183/09031936.05.00035005.
- Watanabe M, Caruso D, Tuccinardi D, Risi R, Zerunian M, Polici M, Pucciarelli F, Tarallo M, Strigari L, Manfrini S, Mariani S, Basciani S, Lubrano C, Laghi A, Gnessi L.**  
Visceral fat shows the strongest association with the need of intensive care in patients with COVID-19.  
*Metabolism*. 2020 Oct;111:154319.  
Doi: 10.1016/j.metabol.2020.154319.
- Wei C, Liu Y, Li Y, Zhang Y, Zhong M, Meng X.**  
Evaluation of the nutritional status in patients with COVID-19.  
*J Clin Biochem Nutr*. 2020;67(2):116-121.  
Doi: 10.3164/jcfn.20-91.
- Wei J, Jiao J, Chen CL, Tao WY, Ying YJ, Zhang WW, Wu XJ, Zhang XM.**  
The association between low calf circumference and mortality: a systematic review and meta-analysis.  
*Eur Geriatr Med* 2022;13(3):597-609.  
Doi: 10.1007/s41999-021-00603-3.
- Weng CH, Tien CP, Li CI, L'Heureux A, Liu CS, Lin CH, Lin CC, Lai SW, Lai MM, Lin WY.**  
Mid-upper arm circumference, calf circumference and mortality in Chinese long-term care facility residents: a prospective cohort study.  
*BMJ Open*. 2018 May 9;8(5):e020485.  
Doi: 10.1136/bmjopen-2017-020485.
- World Health Organization. WHO package of essential noncommunicable (PEN) disease interventions for primary health care. Geneva.**  
online document available here: [https://www.who.int/publications/i/item/who-package-of-essential-noncommunicable-\(pen\)-disease-interventions-for-primary-healthcare](https://www.who.int/publications/i/item/who-package-of-essential-noncommunicable-(pen)-disease-interventions-for-primary-healthcare) (Oct 2020).
- Wijnhoven HA, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Heymans MW, de Vet HC, Kruizenga HM, Twisk JW, Visser M.**  
Low mid-upper arm circumference, calf circumference, and body mass index and mortality in older persons.  
*J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010;65(10):1107-14.  
Doi: 10.1093/gerona/gdq100.
- Wijnhoven HA, Schilp J, van Bokhorst-de van der Schueren MA, de Vet HC, Kruizenga HM, Deeg DJ, Ferrucci L, Visser M.**  
Development and validation of criteria for determining undernutrition in community-dwelling older men and women: The Short Nutritional Assessment Questionnaire 65+.  
*Clin Nutr*. 2012 Jun;31(3):351-8.  
Doi: 10.1016/j.clnu.2011.10.013.

**Wilkinson TJ, Yates T, Baker LA, Zaccardi F, Smith AC.**

Sarcopenic obesity and the risk of hospitalization or death from coronavirus disease 2019: findings from UK Biobank.

JCSM Rapid Commun. 2022 Jan-Jun;5(1):3-9.

Doi: 10.1002/rco2.47.

**Wouters EFM.**

Nutritional Status and Body Composition in Patients Suffering From Chronic Respiratory Diseases and Its Correlation With Pulmonary Rehabilitation.

Front. Rehabil. Sci. 2021 2:725534.

Doi: 10.3389/fresc.2021.725534

**Wu SE, Chen WL.**

Calf circumference refines sarcopenia in correlating with mortality risk.

Age Ageing. 2022.

Doi: 10.1093/ageing/afab239.

**Wulandari Y, Witjaksono F, Manikam NRM, Lestari W.**

Correlation between mid-upper arm circumference (muac) and body mass index (bmi) as a tool for detecting adult malnutrition.

Clinical Nutrition ESPEN 2021;46:S607

Doi : <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.09.185>.

**Yilmaz D, Çapan N, Canbakan S, Besler HT.**

Dietary intake of patients with moderate to severe COPD in relation to fat-free mass index: a cross-sectional study.

Nutr J. 2015 Apr 10;14:35.

Doi: 10.1186/s12937-015-0020-5.

**Yoshikawa M, Fujita Y, Yamamoto Y, Yamauchi M, Tomoda K, Koyama N, Kimura H.**

Mini Nutritional Assessment Short-Form predicts exacerbation frequency in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Respirology. 2014 Nov;19(8):1198-203

Doi: 10.1111/resp.12380.

**Yde SK, Mikkelsen S, Brath MSG, Holst M.**

Unintentional weight loss is reflected in worse one-year clinical outcomes among COPD outpatients.

Clin Nutr. 2023 Nov;42(11):2173-2180.

Doi: 10.1016/j.clnu.2023.09.012.

**Yu Y, Ye J, Chen M, Jiang C, Lin W, Lu Y, Ye H, Li Y, Wang Y, Liao Q, Zhang D, Li D.**

Malnutrition Prolongs the Hospitalization of Patients with COVID-19 Infection: A Clinical Epidemiological Analysis.

J Nutr Health Aging. 2021;25(3):369-373.

Doi: 10.1007/s12603-020-1541-y.

**Yu Z, Kong D, Peng J, Wang Z, Chen Y.**

Association of malnutrition with all-cause mortality in the elderly population: A 6-year cohort study.

Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2021;31(1):52-59.

Doi: 10.1016/j.numecd.2020.08.004.

**Sun Z, Kong XJ, Jing X, Deng RJ, Tian ZB.**

Nutritional Risk Screening 2002 as a Predictor of Postoperative Outcomes in Patients Undergoing Abdominal Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies.

PLoS One. 2015 Jul 14;10(7):e0132857.

Doi: 10.1371/journal.pone.0132857.

**Zhou J, Ma Y, Liu Y, Xiang Y, Tao C, Yu H, Huang J.**

A Correlation Analysis between the Nutritional Status and Prognosis of COVID-19 Patients.

J Nutr Health Aging. 2021;25(1):84-93.

Doi: 10.1007/s12603-020-1457-6.