

ESERCIZIO FISICO IN FIBROSI CISTICA

INDICAZIONI ALL'ESERCIZIO FISICO IN FIBROSI CISTICA

Gruppo di Lavoro
della
Società Italiana per lo Studio della Fibrosi Cistica
Gruppo Professionale Fisioterapisti

Queste Indicazioni sono state formalmente valutate e approvate da:

Società Italiana per lo studio della fibrosi cistica
Associazione Riabilitatori dell'Insufficienza Respiratoria

[Dicembre 2020]

GRUPPO DI LAVORO PRIMA STESURA

Gruppo di Lavoro SIFC	
Coordinatore	Funzione
Dott.ssa Mamprin Giulia	Fisioterapista presso Centro di Supporto Veneto Fibrosi Cistica - Treviso
Membri	Funzione
Dott.ssa Cazarolli Clizia	Fisioterapista presso Centro Regionale Veneto Fibrosi Cistica - Verona
Dott.ssa Daldoss Marianna	Dietista presso Centro Regionale Veneto Fibrosi Cistica - Verona
Dott. Graziano Luigi	Fisioterapista presso Centro Regionale Lazio Fibrosi Cistica - Roma
Dott.ssa Tartali Chiara	Fisioterapista presso Centro Regionale Veneto Fibrosi Cistica - Verona
Collaboratori	Funzione
Dott.ssa Leone Paola	Fisioterapista presso Centro Regionale Lazio Fibrosi Cistica - Roma
Dott.ssa Meschi Anna	Fisioterapista presso Centro Regionale Veneto Fibrosi Cistica - Verona
Dott.ssa Perelli Tamara	Fisioterapista presso Centro Regionale Lazio Fibrosi Cistica - Roma
Dott.ssa Ierardi Maria Paola	Dietista presso Centro Regionale Liguria Fibrosi Cistica - Genova
Revisori	Funzione
Dott.ssa Carta Federica	Fisioterapista presso Centro Regionale Lombardia Fibrosi Cistica - Milano
Dott.ssa Innocenti Diletta	Fisioterapista presso Centro Regionale Toscana Fibrosi Cistica - Firenze
Prof. Palange Paolo	Professore Ordinario presso Sapienza, Università degli Studi di Roma
Gruppo di Lavoro esterno	
Revisori	Funzione
Dott.ssa Rossi Veronica	Fisioterapista presso Istituti Clinici Scientifici Maugeri - Pavia
Dott.ssa Turrin Valentina	Fisioterapista presso Istituti Clinici Scientifici Maugeri - Pavia

GRUPPO DI LAVORO REVISIONE 2020

Gruppo di Lavoro SIFC	
Coordinatore	Funzione
Dott.ssa Mamprin Giulia	Fisioterapista presso Centro di Supporto Veneto Fibrosi Cistica - Treviso
Membri	Funzione
Dott.ssa Borgoni Priscilla Flavia	Fisioterapista presso Centro Regionale Veneto Fibrosi Cistica - Verona
Dott. Graziano Luigi	Fisioterapista presso Centro Regionale Lazio Fibrosi Cistica - Roma
Dott.ssa Meschi Anna	Fisioterapista presso Centro Regionale Veneto Fibrosi Cistica - Verona
Dott.ssa Rigon Silvia	Fisioterapista presso Centro Regionale Veneto Fibrosi Cistica - Verona
Revisori	Funzione
Dott.ssa Carta Federica	Fisioterapista presso Centro Regionale Lombardia Fibrosi Cistica - Milano
Dott.ssa Innocenti Diletta	Fisioterapista presso Centro Regionale Toscana Fibrosi Cistica - Firenze

Data prevista per la prossima revisione: [2023].

ABBREVIAZIONI

BIA	Body Impedence Assessment Bioimpedenza
BMI	Body Mass Index Indice di massa corporea
CFRD	Cystic Fibrosis Related Diabetes Diabete correlato a FC
CFTR	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator Regolatore della conduttanza transmembrana della FC
DEXA	Dual-Energy X-ray Absorptiometry Densitometria ossea
EA	Energy Availability Disponibilità energetica
FC	Fibrosi Cistica
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in 1° second Volume espiratorio forzato al 1° secondo
FFM	Fat free mass Massa magra
HAES	Habitual Activity Estimation Scale
MSWT	Modified Shuttle Walk Test
NaCl	Sodio cloruro
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
VE'	Ventilazione minuto
VCO ₂	Produzione di anidride carbonica
VO ₂ peak	Consumo di ossigeno al picco
VO ₂ max	Consumo di ossigeno massimale
1RM	One repetition maximum
3MST	Three Minute Step Test
6MWT	Six Minute Walk Test

INDICE

Introduzione	6
1. Ruolo dell'esercizio fisico in FC	7
2. Il paziente pediatrico	8
2.1 Peculiarità	8
2.2 Il paziente pediatrico con malattia lieve-moderata	9
2.2.1 Modalità di valutazione della capacità di esercizio	9
2.2.2 Indicazioni all'esercizio fisico	10
2.3 Il paziente pediatrico con malattia grave	10
2.3.1 Modalità di valutazione della capacità di esercizio	11
2.3.2 Indicazioni all'esercizio fisico	11
3. Il paziente adolescente	12
3.1 Peculiarità	12
3.2 Modalità di valutazione della capacità di esercizio	12
3.3 Indicazioni all'esercizio fisico	13
4. Il paziente adulto con malattia lieve-moderata	15
4.1 Peculiarità	15
4.2 Modalità di valutazione della capacità di esercizio	15
4.3 Indicazioni all'esercizio fisico	16
5. Il paziente adulto con malattia grave e in lista d'attesa per trapianto polmonare	17
5.1 Peculiarità	17
5.2 Modalità di valutazione della capacità di esercizio	17
5.3 Indicazioni all'esercizio fisico	18
6. Il paziente adulto sottoposto a trapianto polmonare	19
6.1 Peculiarità	19
6.2 Modalità di valutazione della capacità di esercizio	19
6.3 Indicazioni all'esercizio fisico	19
7. Nutrizione e attività fisica	21
7.1 Introduzione	21
7.2 Alimentazione ed esercizio fisico: aspetti generali	21
7.2.1 Idratazione	22
7.2.2 Apporti nutrizionali – proteine	22
7.2.3 Apporti nutrizionali – grassi	23
7.2.4 Apporti nutrizionali – carboidrati	23
7.3 Indicazioni nutrizionali per le diverse categorie di pazienti	23
7.3.1 Paziente pediatrico con malattia lieve	23
7.3.2 Paziente pediatrico con malattia grave	24
7.3.3 Paziente adolescente	24
7.3.4 Paziente adulto con malattia lieve-moderata	24
7.3.5 Paziente adulto con malattia grave e in lista d'attesa per il trapianto	25
7.3.6 Soggetti con intolleranza glucidica e diabete	25
7.4 Indicazioni sull'aspetto nutrizionale	26
8. Farmaci modulatori CFTR e attività fisica	28
9. Bibliografia	29

Introduzione

a cura di Priscilla Flavia Borgoni, Anna Meschi, Chiara Tartali

L'esercizio fisico è riconosciuto di fondamentale importanza per i soggetti con FC.

Nonostante ciò l'inserimento dell'esercizio fisico nei programmi di cura incontra ancora molte difficoltà¹.

Diffusamente sono proposti corsi ed eventi formativi sull'esercizio fisico e le conoscenze in merito a come valutare la tolleranza allo sforzo e alle modalità di impostazione di un programma di esercizio fisico dovrebbero essere note.

Le possibili criticità che rendono complessa la gestione dei programmi di esercizio fisico sono le seguenti:

- difficoltà nella scelta del programma di esercizio adatto al singolo paziente e alle sue peculiarità cliniche (età, gravità della malattia respiratoria, stato nutrizionale, comorbilità, ecc.);
- poca diffusione dei sistemi di monitoraggio dei programmi di esercizio;
- difficoltà ad individuare i metodi di valutazione dei risultati;
- scarsa aderenza ai programmi di allenamento fisico.

Il presente lavoro è stato realizzato attraverso una revisione della letteratura sull'esercizio fisico in FC. Questo documento si prefigge di stilare alcune indicazioni che guidino il fisioterapista in merito alla valutazione, impostazione e monitoraggio della tolleranza allo sforzo e alla scelta del programma di allenamento, in relazione ad alcune categorie cliniche identificate in base all'età e alla severità della patologia polmonare.

Lo scopo non è descrivere nel dettaglio i test di valutazione e i criteri specifici di allenamento, per i quali le conoscenze sono già diffuse o facilmente reperibili.

In sintesi, il lavoro intende descrivere il percorso generale che il fisioterapista deve seguire relativamente all'esercizio fisico.

Le categorie di pazienti individuate sono le seguenti:

- pediatrico con situazione generale di stabilità-malattia lieve;
- pediatrico con malattia grave;
- adolescente;
- adulto con malattia lieve-moderata;
- adulto con malattia grave, adulto in lista d'attesa per trapianto polmonare;
- post trapianto polmonare;
- in terapia con modulatori del gene CFTR.

L'esercizio fisico può avere degli effetti indesiderati, anche se rari, quindi esso può essere considerato sicuro¹. È sconsigliato in presenza di febbre, instabilità emodinamica ed eventi cardiaci recenti.

Al di là dei rischi validi per la popolazione generale, per i soggetti FC bisogna tenere in considerazione alcuni fattori specifici prima di prescrivere l'esercizio (alterazione degli scambi gassosi, aritmie cardiache, stato nutrizionale, equilibrio elettrolitico, stato infiammatorio, ecc.). È importante inoltre sapere che alcune attività possono esporre maggiormente a rischi (sport da contatto, pesistica, immersioni subacquee e attività in altitudine).

In caso di dubbi si suggerisce di confrontarsi con il Medico del Centro.

Il presente documento comprende, inoltre, suggerimenti in merito alle scelte da effettuare in presenza di complicanze.

1. Ruolo dell'esercizio fisico in FC

a cura di Priscilla Flavia Borgoni, Anna Meschi e Chiara Tartali

Nei pazienti con FC si riscontra frequentemente una riduzione della capacità di esercizio, in particolare negli stadi severi di malattia.

L'intolleranza allo sforzo in FC è sempre stata attribuita alla ridotta funzione respiratoria e alla scarsa attività fisica quotidiana. Tuttavia è ora chiaro che essa è multifattoriale^{2,3} ed è legata a danno polmonare, stato nutrizionale scadente, funzione cardiaca alterata, disfunzione muscolare, influenza di fattori psico-sociali, stile di vita, ecc.

Gli effetti positivi dell'esercizio fisico sono stati ampiamente documentati^{4,5,6,7} ed in particolare è stato dimostrato che esso:

- migliora la capacità di esercizio aerobica-anaerobica;
- aumenta la forza muscolare;
- migliora la funzionalità respiratoria;
- riduce la dispnea;
- ha effetti positivi sull'espettorazione;
- migliora il senso di benessere e l'autostima;
- migliora la flessibilità articolare;
- migliora la coordinazione;
- migliora il controllo delle glicemie;
- ritarda la comparsa di osteoporosi;
- migliora la qualità di vita, diminuendo ansia e depressione.

La non partecipazione ad un programma di allenamento può contribuire ad un peggioramento dei sintomi respiratori, ad infezioni respiratorie più frequenti e ad una maggior difficoltà nello svolgere le attività della vita quotidiana.

L'esercizio fisico è quindi divenuto parte integrante dei programmi di cura rivolti ai soggetti FC; tuttavia l'aderenza ai programmi di allenamento spesso è parziale.

Il team dei Centri FC ha quindi la responsabilità di:

- valutare la capacità di esercizio;
- educare il paziente riguardo lo stile di vita e l'esercizio fisico;
- impostare, monitorare e supervisionare i programmi di esercizio fisico.

Le strategie utilizzate possono essere varie e personalizzate, con la possibilità di sfruttare anche le potenzialità delle nuove tecnologie (fitness tracker, videogiochi attivi, piattaforme online, utilizzo di social media, ecc.)⁸.

Di seguito vengono descritti gli interventi indicati per le diverse categorie di pazienti, suddivisi in relazione all'età e alla gravità della malattia respiratoria.

2. Il paziente pediatrico

a cura di Priscilla Flavia Borgoni, Anna Meschi e Chiara Tartali

Nel bambino sano l'attività fisica è raccomandata dall'OMS per i seguenti benefici: migliora il sistema cardiorespiratorio e muscolare, la salute cardiometabolica (pressione sanguigna, dislipidemia, glucosio e insulina resistenza), la salute delle ossa, i processi cognitivi (rendimento scolastico, funzioni esecutive) e la salute mentale (riduce sintomi di depressione)⁹.

2.1 Peculiarità

- **Il bambino è per natura portato al movimento.** I bambini utilizzano spontaneamente il movimento per crescere, per conoscere se stessi e il mondo che li circonda, per entrare in contatto con altre persone e per comunicare con loro. Per questo promuovere e incentivare il movimento e l'attività fisica nel bambino risulta più semplice che nel soggetto adulto. Non ci sono studi che abbiano indagato la propensione al movimento e lo stile di vita (più o meno attivo) dei bambini FC in età prescolare. I bambini in età scolare hanno livelli di attività moderata-intensa simili ai coetanei sani, tuttavia essi sono inferiori rispetto alle raccomandazioni dell'OMS¹⁰. In sintesi possiamo ragionevolmente ritenere che i bambini FC con danno polmonare lieve-moderato non dovrebbero presentare una limitazione dell'attività fisica quotidiana in relazione alla malattia, ma che lo stile di vita più o meno attivo sia condizionato da altri fattori (familiari, sociali, ecc.). Dalla letteratura risulta che alti livelli di attività fisica in questi bambini corrispondono a un declino più lento della funzione polmonare¹⁰.
- **Lo stile di vita di un bambino è fortemente influenzato da quello della famiglia.** È stato dimostrato che la propensione al movimento, in particolare all'attività fisica a partire dall'età scolare è strettamente correlata a quanto essa fa parte della vita quotidiana della famiglia. Genitori attivi solitamente hanno figli attivi.
- **Lo stile di vita di un bambino è fortemente influenzato dal contesto sociale.** Lo stile di vita di un bambino è influenzato dal contesto sociale in cui vive, dalle persone che frequenta, dalla scuola, dal luogo in cui vive. Un ruolo fondamentale è rivestito anche dalla cultura a cui egli appartiene. L'importanza dell'attività fisica e di uno stile di vita attivo è molto più sentita in alcune culture che in altre.
- **L'attività fisica deve necessariamente essere gradita.** L'aderenza è un elemento particolarmente critico quando si parla di programmi di attività fisica, sia nei soggetti sani sia, e soprattutto, nei soggetti con FC. Una delle strategie che possono incidere sull'aderenza è la scelta di un'attività gradita. Ciò vale in modo più evidente per i bambini, per i quali l'attività fisica e il movimento rappresentano momenti di svago e di gioco. È stato dimostrato che medicalizzare l'attività fisica con programmi standardizzati (per es. con cyclette) e monotoni produce effetti fisiologici ma che riduce, nel lungo periodo, l'aderenza al programma.
- **L'attività fisica/sport proposti devono rispettare le tappe dello sviluppo psicomotorio.** È necessario rispettare le leggi dell'accrescimento fisiologico e psicologico. In base al periodo di accrescimento del bambino e del preadolescente e alle caratteristiche degli apparati che

si stanno sviluppando, sono state individuate le attività più idonee da svolgere. La patologia FC non comporta di per sé alterazioni dello sviluppo psicomotorio. Tuttavia le manifestazioni precoci della malattia polmonare e uno stato nutrizionale compromesso possono rallentare lo sviluppo psicomotorio. Pertanto è sempre importante valutare i livelli di sviluppo motorio di ciascun bambino.

2.2 Il paziente pediatrico con malattia lieve-moderata

I bambini con FC, anche in caso di malattia lieve e moderata, sono a rischio di assumere uno stile di vita più sedentario rispetto ai coetanei sani. Le ragioni sono differenti, tra queste: iperprotezione, isolamento sociale, scarsa conoscenza della malattia da parte degli insegnanti e degli allenatori, mancanza di tempo (carico terapeutico).

In realtà i bambini con malattia lieve e moderata nella maggior parte dei casi hanno le capacità fisiche adeguate a svolgere un'attività fisica come i coetanei sani.

Teoricamente quindi non ci sono limiti nella scelta delle attività fisico-sportive: è possibile scegliere tra le attività consigliate ai bambini sani.

Tuttavia è sempre opportuno valutare la capacità di esercizio di ogni bambino prima di qualsiasi intervento nell'ambito dello sport e dell'attività fisica.

La maggior parte dei metodi di valutazione della capacità di esercizio può essere utilizzata a partire dai 6 anni.

2.2.1 Modalità di valutazione della capacità di esercizio

In età pediatrica esistono diversi test valutativi¹¹, ma i più utilizzati sono il CPET, il 6MWT e il MSWT. Questi test sono infatti supportati dalle evidenze scientifiche per le loro proprietà psicometriche (attendibilità, responsività, validità, ecc.), con relativi vantaggi clinici e limitazioni. Dunque è necessario scegliere il test più appropriato in base alla specifica situazione:

- **CPET**: il test da sforzo cardiopolmonare con treadmill o cicloergometro rappresenta il *gold standard*, ma nella pratica clinica è poco diffuso in quanto gli strumenti a disposizione sono nella maggior parte dei casi utilizzabili solo da soggetti adulti;
- **MSWT**: è il test da campo più adatto alla fascia di **età 6-12 anni**. Esso permette di valutare i livelli di prestazione fisica (metri percorsi) e di individuare il carico allenante in relazione alla massima frequenza cardiaca raggiunta. Utilizzando un'equazione predittiva è possibile stimare il massimo consumo di ossigeno (VO_2max) e interpretare il risultato ottenuto¹²;
- **6MWT**: sembra poco adatto a bambini che non presentano limiti ventilatori, non permettendo uno stress massimale del sistema cardiorespiratorio¹³.

Si sottolinea che tali valutazioni potrebbero non essere confrontabili se eseguite a distanza di tempo. La performance è, infatti, molto influenzata dalla statura. Confronti a lungo termine potrebbero quindi non riflettere reali differenze nello stato di condizionamento fisico.

Un altro aspetto da tenere in considerazione è che volontà e motivazione incidono sulla prestazione durante i test, come la consapevolezza degli spazi e del tempo, soprattutto in età pediatrica¹⁴. È possibile utilizzare incitamenti per motivare i partecipanti a mantenere o aumentare lo sforzo durante i test.

Non è chiaro il contenuto, il tono, il volume, il timing e la frequenza con cui farlo, perciò sarebbe importante cercare di elaborare delle linee guida specifiche o protocolli interni, in modo tale che il test sia riproducibile¹⁵.

2.2.2 Indicazioni all'esercizio fisico

In genere tale popolazione non presenta una riduzione della capacità di esercizio, quindi le indicazioni seguono quelle fornite dall'OMS. Le attuali linee guida raccomandano che bambini e adolescenti (5-17) svolgano attività fisica con un'intensità moderata-vigorosa per almeno 60 minuti al giorno, e che per la maggior parte di questo tempo l'attività sia di tipo aerobico⁹.

È importante offrire ai bambini diverse attività che possano essere stimolanti e appropriate all'età, per incoraggiarli alla partecipazione e modificare quindi lo stile di vita.

Nello specifico, si raccomanda:

- **sotto i 2 anni:** proporre momenti di gioco poco strutturati. I bambini di questa fascia di età hanno bisogno di giocare all'aria aperta con la supervisione di un genitore (passeggiate e giochi al parco). In questa fascia di età è fondamentale l'educazione della famiglia: i genitori devono comprendere fin dai primi anni di vita l'importanza di stimolare uno stile di vita attivo.
- in età prescolare (**3-5 anni**): favorire la partecipazione ad attività divertenti che lascino spazio alla scoperta, con poche regole e istruzioni semplici: correre, nuotare, rotolarsi, giocare a palla;
- tra i **6 e i 9 anni**: grazie al miglioramento delle capacità motorie e dell'equilibrio, è possibile avviare i bambini a sport organizzati, con poche regole flessibili, focalizzati sul divertimento piuttosto che sulla competizione;
- tra i **10 e i 12 anni**: si può porre l'attenzione sullo sviluppo di capacità motorie, su tattiche e strategie, attraverso sport complessi che mirino allo sviluppo della massa muscolare.

2.3 Il paziente pediatrico con malattia grave

I bambini con FC e malattia severa ($FEV_1 < 40\%_{pred}$) sono più predisposti a presentare una riduzione della capacità di esercizio.

In questo gruppo di pazienti si riscontrano spesso altri problemi che possono incidere sulla tolleranza allo sforzo: rallentamento dello sviluppo staturale, denutrizione, complicanze FC correlate (per es. diabete mellito).

Quando la malattia si manifesta in maniera significativa, già dai primi anni di vita, sono inoltre più frequenti gli atteggiamenti di iperprotezione da parte della famiglia con conseguente riduzione di gioco attivo. Inoltre, le frequenti riacutizzazioni respiratorie, non favoriscono la regolare frequenza ad un'attività sportiva strutturata, con conseguente abbandono da parte del bambino.

2.3.1 Modalità di valutazione della capacità di esercizio

Il test idonei a valutare la capacità di esercizio nei bambini tra i 6 e 12 anni con FC e malattia respiratoria severa sono i seguenti:

- **6MWT:** a differenza del bambino con malattia lieve, il 6MWT nel bambino con malattia

severa può provocare una risposta massimale allo sforzo; per questo motivo è considerato il test di prima scelta, soprattutto in soggetti particolarmente critici e/o con necessità di supplementazione di ossigeno. Nei pazienti moderati-severi la distanza percorsa è correlata al rischio di ospedalizzazione e agli indici di funzionalità respiratoria¹⁶. In particolare, i pazienti con FEF_{25-75%} inferiore tendono a percorrere minori distanze, mentre quelli con FEV₁ e FVC inferiore sono più propensi a desaturare¹⁷;

- **MSWT**: questo test è poco studiato per i bambini severi e nella pratica clinica è meno utilizzato;
- **3MST**: alcuni studi pubblicati suggeriscono che il 3MST consenta di determinare valori superiori di frequenza cardiaca e dispnea a parità di saturazione ossiemoglobinica e può pertanto rappresentare una valida alternativa al 6MWT nei soggetti più critici e decondizionati. Ne viene consigliato l'utilizzo solo quando le altre opzioni non sono praticabili.

Per completare le informazioni fornite da questi test, può essere utile valutare anche i livelli di attività fisica svolti. Per questo scopo si possono utilizzare questionari soggettivi o degli strumenti oggettivi (per es. accelerometro)¹⁰.

2.3.2 Indicazioni all'esercizio fisico

Nel caso di malattia respiratoria severa il team di cura del Centro FC deve impostare un programma di esercizio fisico strutturato. La scelta è spesso limitata alle attività che possono essere eseguite a domicilio, dove la regolare attività fisica così come viene praticata dai coetanei sani è spesso preclusa a causa dei sintomi (dispnea, fatica muscolare), delle frequenti ospedalizzazioni e della necessità di supplementazione di ossigeno durante lo sforzo.

Si suggeriscono:

- attività aerobica: cyclette, treadmill, videogiochi attivi;
- esercizi per la forza;
- esercizi per la coordinazione;
- esercizi per la flessibilità.

Per migliorare l'aderenza al programma è fondamentale la supervisione e la variazione frequente del programma.

I videogiochi attivi possono essere utilizzati per impostare un programma di allentamento a domicilio, per incentivare la motivazione e l'aderenza all'esercizio. Gli studi infatti dimostrano che il loro utilizzo consente di migliorare la capacità d'esercizio, la forza muscolare e la qualità di vita; sebbene l'aderenza sia maggiore nel primo periodo di utilizzo, con un calo progressivo¹⁸.

3. Il paziente adolescente

a cura di Giulia Mamprin

3.1 Peculiarità

Gli adolescenti con FC:

- **spendono meno tempo in attività di intensità moderata-vigorosa rispetto ai soggetti sani:** studi hanno dimostrato che il tempo speso in attività fisica è identico rispetto ai controlli sani, ma che gli adolescenti FC spendono meno tempo dei controlli sani in attività di intensità moderata-vigorosa¹⁹;
- **sono meno attivi dei bambini:** come nella popolazione generale, l'attività fisica si riduce con l'aumento dell'età; raggiunge il massimo declino attorno ai 17 anni e persiste poi anche in età adulta^{19,20};
- **le femmine sono meno attive dei maschi:** come nella popolazione generale, in età adolescenziale il livello di attività fisica nelle femmine è significativamente ridotto²¹;
- **riducono drasticamente la partecipazione a programmi di allenamento e/o di attività fisica** come avviene nei soggetti sani¹⁹.

3.2 Modalità di valutazione della capacità di esercizio

- In base all'indicazione della valutazione, vengono raccomandati i seguenti test²²:

Indicazioni della valutazione	Livello di raccomandazione	Test e misurazioni
Monitoraggio di routine Valutazione di eventuali limitazioni all'esercizio	Test raccomandato	Protocollo di Godfrey al cicloergometro con saturimetro e analisi dei gas esalati*
	2° scelta migliore	Protocollo di Godfrey al cicloergometro con saturimetro e senza analisi dei gas esalati* Protocollo di Bruce al <i>treadmill</i> con saturimetro e analisi dei gas esalati* Protocollo di Bruce al <i>treadmill</i> con saturimetro e senza analisi dei gas esalati*
Valutazione pre-trapianto	Test raccomandati	Protocollo di Godfrey al cicloergometro con saturimetro e con o senza analisi dei gas esalati* Protocollo di Bruce al <i>treadmill</i> con saturimetro e con o senza analisi dei gas esalati* 6MWT con saturimetro
<i>Counseling</i> dell'attività fisica Raccomandazione/prescrizione esercizio fisico	Test raccomandati	Protocollo di Godfrey al cicloergometro con saturimetro e con o senza analisi dei gas esalati* Protocollo di Bruce al <i>treadmill</i> con saturimetro e con/senza analisi dei gas esalati* Test da campo massimale (incrementale)
Valutazione <i>ad interim</i>	Test raccomandati	Test da campo massimale (incrementale) Test submassimali Test con compiti specifici

* con ECG, misurazione della pressione sanguinea e/o analisi dei gas nel sangue

- È raccomandata una **valutazione annuale della capacità di esercizio** negli adolescenti FC²².

- Una valutazione standardizzata con il cicloergometro o il *treadmill* è preferibile rispetto ai test da campo (MSWT, 6MWT, 3MST, ...), soprattutto nei pazienti con malattia lieve-moderata²².
- **È preferibile monitorare l'attività fisica nei pazienti adolescenti FC con i sensori di movimento:** i più validi per monitorare l'attività fisica sono SenseWear e ActiGraph, che permettono di quantificare anche il dispendio energetico, il numero di passi e il tempo speso in differenti intensità di attività incluso il tempo di sedentarietà. Il pedometro più affidabile in FC è DigiWalker²³.
- **Per eseguire uno screening del livello di attività fisica possono essere utili i questionari** (da preferire il questionario HAES) che non dovrebbero essere però utilizzati come outcome primario senza una valutazione dei parametri clinici. Utili in questo senso anche i diari (non esistono dati sufficienti per raccomandarne uno in particolare)²³.

3.3 Indicazioni all'esercizio fisico

- Secondo le raccomandazioni sull'attività fisica dell'OMS per la fascia d'età 5-17 anni, **gli adolescenti FC dovrebbero eseguire almeno 60 minuti/die di attività fisica ad intensità moderata-vigorosa (in particolare aerobica) per tutta la settimana.** L'attività fisica include il gioco, lo sport, i trasporti, la ricreazione, l'educazione fisica, nel contesto delle attività di famiglia, scuola e di comunità²⁴.
- **Prima di iniziare qualsiasi allenamento fisico è raccomandato eseguire un test di valutazione** non solo per monitorare la progressione della malattia, ma anche per identificare le limitazioni all'esercizio e per fornire al paziente raccomandazioni di sicurezza durante l'allenamento²⁵. La modificazione dei livelli di esercizio dovrebbe essere considerata durante i periodi di instabilità clinica (per esempio durante le riaccerbazioni respiratorie)¹⁹.
- **Stimolare ad eseguire attività sportiva e a continuare ad avere uno stile di vita attivo:** il passaggio dalla scuola elementare alla scuola media è un momento importante dato che con l'adolescenza si assiste ad un drastico calo della partecipazione all'attività sportiva²⁶.
- **Informare sugli effetti positivi dell'attività fisica:** per aumentare e mantenere la *compliance* con l'attività fisica abituale, i pazienti e i loro familiari dovrebbero conoscere gli effetti positivi dell'attività fisica abituale, sia a breve che a lungo termine²⁶.
- **Lasciare libertà di scelta sul tipo di attività:** raccomandare al paziente e/o ai familiari la scelta dell'attività fisica, lasciando l'adolescente libero di scegliere l'attività che lo diverte e per la quale si sente più affine; rispetto ai bambini dove la partecipazione all'attività sportiva è ancora sotto il controllo dei genitori, gli adolescenti cominciano a far pesare il loro potere sulla scelta di partecipazione ad uno sport, che spesso non corrisponde ai desideri dei genitori²⁶.

- **Sviluppare tutti gli interventi per promuovere l'attività fisica anche tramite utilizzo di giochi interattivi e programmi web-based** con possibilità di settare obiettivi e personalizzare il programma di allenamento²⁷.
- Il team multidisciplinare dovrebbe essere coinvolto nelle decisioni riguardanti l'attività fisica per valutare e monitorare i progressi relativi ai programmi di allenamento dei pazienti FC. Deve inoltre **adattare l'attività sportiva al livello di salute del paziente** allo scopo di aumentare l'aderenza²⁸.
- Il team deve considerare i fattori che sono collegati dall'aderenza al programma di esercizio, come il supporto sociale, la percezione delle capacità del paziente e dell'autostima, il divertimento durante l'attività e la disponibilità ad una varietà di attività, allo scopo di facilitare la partecipazione a lungo termine²⁶.

4. Il paziente adulto con malattia lieve-moderata

a cura di Giulia Mamprin

4.1 Peculiarità

Gli adulti FC con malattia polmonare lieve-moderata:

- sembrano presentare una ridotta efficacia ventilatoria anche nei soggetti con una normale funzione respiratoria a riposo²⁹. La moltitudine delle risposte ventilatorie all'esercizio non permette di identificare in maniera univoca una limitazione respiratoria all'esercizio³⁰ e risulta quindi fondamentale eseguire delle misurazioni per indentificare correttamente la causa dell'inefficienza ventilatoria. VE'/VCO₂ risulta il miglior parametro per descrivere l'efficacia ventilatoria in quanto non influenzato dall'iperinsufflazione dinamica²⁹.
- **hanno una resistenza e affaticabilità muscolare simile rispetto ai soggetti sani**; questo suggerisce principalmente un deficit quantitativo (riduzione della massa muscolare) piuttosto che qualitativo (anormalità intrinseche del muscolo scheletrico) del muscolo in soggetti FC adulti³¹.
- Al pari dei soggetti sani, **raggiungono dei livelli di attività fisica inferiori ai livelli raccomandati**³².
- **intraprendono attività lavorative più sedentarie o con sforzi lievi**³².
- **con più di due esacerbazioni polmonari in un anno risultano meno attivi dei pazienti con 1-2 o meno di 1 esacerbazioni/anno**. In particolare le attività della vita quotidiana di lieve intensità sono marcatamente ridotte in pazienti con frequenti riacutizzazioni³³.

4.2 Modalità di valutazione della capacità di esercizio

- In base all'indicazione della valutazione, vengono raccomandati i seguenti test²²:

Indicazioni della valutazione	Livello di raccomandazione	Test e misurazioni
Monitoraggio di routine Valutazione di eventuali limitazioni all'esercizio	Test raccomandato	Protocollo di Godfrey al cicloergometro con saturimetro e analisi dei gas esalati*
	2° scelta migliore	Protocollo di Godfrey al cicloergometro con saturimetro e senza analisi dei gas esalati* Protocollo di Bruce al <i>treadmill</i> con saturimetro e analisi dei gas esalati* Protocollo di Bruce al <i>treadmill</i> con saturimetro e senza analisi dei gas esalati*
<i>Counseling</i> dell'attività fisica Raccomandazione/prescrizione esercizio fisico	Test raccomandati	Protocollo di Godfrey al cicloergometro con saturimetro e con/senza analisi dei gas esalati* Protocollo di Bruce al <i>treadmill</i> con saturimetro e con/senza analisi dei gas esalati* Test da campo massimale (incrementale)
Valutazione <i>ad interim</i>	Test raccomandati	Test da campo massimale (incrementale) Test submassimali Test con compiti specifici

* con ECG, misurazione della pressione sanguinea e/o analisi dei gas nel sangue

- È raccomandata una **valutazione annuale della capacità di esercizio** negli adulti FC con malattia lieve-moderata²².
- Una valutazione standardizzata con il cicloergometro o il *treadmill* è consigliata rispetto ai test da campo (MSWT, 6MWT, 3MST, ...) ²².
- **È preferibile monitorare l'attività fisica negli adulti FC con malattia mild con i sensori di movimento rispetto alle valutazioni soggettive**³²: i più validi per monitorare l'attività fisica sono SenseWear e ActiGraph, che permettono di quantificare anche il dispendio energetico, il numero di passi e il tempo speso in differenti intensità di attività incluso il tempo di sedentarietà. Il pedometro più valido in FC è DigiWalker²³.
- **Per eseguire uno screening del livello di attività fisica possono essere utili i questionari** (da preferire il questionario HAES) che non dovrebbero essere però utilizzati come outcome primario senza una valutazione dei parametri clinici. Utili in questo senso anche i diari (non esistono dati sufficienti per raccomandarne uno in particolare)²³.

4.3 Indicazioni all'esercizio fisico

- **Prima di iniziare qualsiasi allenamento fisico è raccomandato eseguire un test di valutazione** non solo per monitorare la progressione della malattia, ma anche per identificare le limitazioni all'esercizio e per fornire al paziente raccomandazioni di sicurezza durante l'allenamento²².
- Secondo le raccomandazioni sull'attività fisica dell'OMS per la fascia d'età superiore ai 18 anni, **gli adulti FC con malattia lieve-moderata dovrebbero eseguire almeno 150 minuti di attività fisica aerobica di intensità moderata durante tutta la settimana o fare almeno 75 minuti di attività fisica aerobica con intensità vigorosa durante tutta la settimana o una combinazione equivalente di attività di intensità moderata e vigorosa**²⁴.
- L'attività aerobica deve essere eseguita in sedute di almeno 10 minuti di durata²⁴.
- Per le prestazioni supplementari per la salute, gli adulti dovrebbero aumentare la loro attività fisica aerobica di intensità moderata a 300 minuti alla settimana, o impegnarsi in 150 minuti di attività fisica aerobica di intensità vigorosa per ogni settimana, o una combinazione equivalente di attività di intensità moderata e vigorosa²⁴.
- L'attività di rinforzo dei muscoli dovrebbe avvenire coinvolgendo i principali gruppi muscolari su 2 o più giorni alla settimana²⁴.
- Gli operatori dovrebbero illustrare ai pazienti i benefici derivanti da uno stile di vita attivo, che dovrebbe essere incorporato nella vita di tutti i giorni, specialmente per i pazienti che presentano frequenti riacutizzazioni respiratorie³³.

5. Il paziente adulto con malattia grave e in lista d'attesa per trapianto polmonare

a cura di Chiara Tartali e Clizia Cazzaroli

5.1 Peculiarità

I pazienti adulti con malattia severa presentano frequentemente:

- **dispnea** a riposo o per sforzi lievi;
- **denutrizione**;
- necessità di **ossigenoterapia** a riposo e/o durante lo sforzo;
- **complicanze** varie.

Con la progressione della malattia si assiste a un peggioramento dei sistemi energetici attivi durante l'esercizio come conseguenza dell'alterato metabolismo dell'ossigeno. Non vi sono molte informazioni relative agli effetti dell'allenamento in relazione ai livelli di fitness e alla gravità della malattia respiratoria. Alcuni autori sostengono che i risultati di un programma di allenamento dipendono dai livelli di fitness iniziali, ma che sarebbero indipendenti dal livello di gravità della malattia respiratoria³⁴; in particolare, la limitazione all'esercizio sarebbe più significativamente correlata alle alterazioni evidenziate dalle immagini radiografiche piuttosto che dalla funzione polmonare³⁵.

I lavori pubblicati riportano che gli adulti con malattia severa:

- Ottengono risultati migliori in seguito all'allenamento rispetto ai soggetti con malattia moderata³⁶;
- Potrebbero essere limitati dall'ipossiemia arteriosa e presentare desaturazione ossiemoglobinica con sforzi di lieve intensità e quindi non essere in grado di sostenere i livelli standard di allenamento. La bassa capacità allo sforzo e le limitazioni respiratorie potrebbero consentire, infatti, solo brevi sforzi di bassa intensità, come le attività di vita quotidiana. Per questo motivo **l'allenamento di tipo intervallato** è stato dimostrato un valido ed efficace strumento che consente di sperimentare livelli inferiori di fatica e dispnea, consentendo di utilizzare intensità di training molto più elevate rispetto a quelle che il soggetto sarebbe in grado di mantenere con un allenamento a carico costante³⁷;
- Oltre alle limitazioni respiratorie, una barriera che limita la partecipazione all'attività fisica è rappresentata dalla mancanza di tempo a causa **dell'importante carico terapeutico quotidiano** che va pertanto considerato durante la prescrizione del programma di allenamento¹⁹.

5.2 Modalità di valutazione della capacità di esercizio

Anche se il *gold standard* per la valutazione della capacità all'esercizio è rappresentato dal CPET²², quest'ultimo tuttavia può essere di difficile esecuzione nei soggetti particolarmente critici o nei soggetti che necessitano di supplementazione di ossigeno.

Il test più somministrato è quindi il 6MWT.

Indicazioni della valutazione	Livello di raccomandazione	Test e misurazioni
Monitoraggio di routine	Test raccomandato	Protocollo di Godfrey al cicloergometro con saturimetro e analisi dei gas esalati*
Valutazione di eventuali limitazioni all'esercizio	2° scelta migliore	Protocollo di Godfrey al cicloergometro con saturimetro e senza analisi dei gas esalati*
<i>Counseling</i> dell'attività fisica Raccomandazione/prescrizione esercizio fisico	Test raccomandati	Protocollo di Godfrey al cicloergometro con saturimetro e con o senza analisi dei gas esalati*
Valutazione <i>ad interim</i>	Test raccomandati	6MWT 1-min-sit-to-stand test

* con ECG, misurazione della pressione sanguigna e/o analisi dei gas nel sangue

5.3 Indicazioni all'esercizio fisico

- **L'allenamento nei soggetti adulti con malattia polmonare severa dovrebbe essere prescritto sulla base dei risultati di un test da sforzo.** Se per il soggetto con malattia lieve o moderata l'esercizio può essere svolto con le medesime indicazioni del soggetto sano, per i più gravi alcuni parametri come la frequenza cardiaca allenante dovrà essere desunta da quella massima ottenuta durante la valutazione e non da quella predetta per l'età. Analogamente, se un paziente mostra un'importante desaturazione ossiemoglobinica ad una determinata intensità, sarà opportuno introdurre o modificare, in accordo con il medico, l'ossigenoterapia o la ventilazione non invasiva durante la seduta di training³⁷.
- **Il training intervallato è una tipologia di training sicura** che consente di migliorare soprattutto la prestazione aerobica submassimale, anche se il training aerobico tradizionale migliora in modo più evidente la prestazione aerobica massimale³⁷. Il training intervallato va preferito quindi nei soggetti che sperimentino una grave dispnea e/o fatica muscolare; inoltre nei soggetti poco complianti all'esercizio fisico si è visto essere meglio tollerato rispetto al tradizionale allenamento continuato.
- **Sono consigliate attività simili alle attività di vita quotidiana** come il cammino o esercizi a corpo libero. Per l'impostazione di un allenamento strutturato sono adeguati il cicloergometro ed esercizi di rinforzo muscolare.
- La frequenza dell'allenamento deve essere di almeno 5 volte alla settimana e la singola seduta deve avere una durata di 20-30 minuti con un'intensità del 50-70% del VO₂ peak. Se la saturazione ossiemoglobinica scende sotto il 90%, è necessaria la supplementazione di ossigeno.
- In caso di condizioni critiche come degenza in terapia intensiva e/o utilizzo di ECMO e nei soggetti in lista di attesa per trapianto bi-polmonare, è fondamentale proseguire con il programma di allenamento per favorire il recupero successivo all'eventuale trapianto³⁸.

6. Il paziente sottoposto a trapianto polmonare

a cura di Luigi Graziano

6.1 Peculiarità

- I pazienti con FC sottoposti a trapianto polmonare presentano, insieme a un miglioramento della capacità funzionale e della risposta ventilatoria all'esercizio, una **limitazione persistente della capacità di esercizio e della forza muscolare**.
- Il test cardiopolmonare da sforzo mostra una bassa potenza aerobica massima, una diminuzione del VO_2 peak dal 40% al 60% del valore predetto ed un precoce raggiungimento della soglia anaerobica che non può essere del tutto attribuito alle limitazioni ventilatorie o cardiache^{39,40}.
- Studi della funzione muscolare dei pazienti trapiantati hanno mostrato una riduzione della massa e della forza muscolare^{41,42,43}, una diminuita proporzione delle fibre muscolari di tipo I⁴⁴, ridotto riassorbimento ed escrezione del calcio⁴⁵, una caduta precoce del pH muscolare⁴⁶, una ridotta attività enzimatica mitocondriale⁴⁷, un'alterata capacità ossidativa dei muscoli periferici⁴⁸.

6.2 Valutazione della capacità di esercizio

- La letteratura scientifica riconosce ai dati ottenuti dal CPET - come il VO_2 peak, il W_{peak} , il picco del rapporto VE/VO_2 e del rapporto VE/VCO_2 - un contributo importante come **strumento prognostico**, in relazione al tempo di inserimento in lista di attesa e nella **formulazione di programmi riabilitativi** il più possibili individualizzati⁴⁸.
- Il 6MWT è il test più utilizzato: è una misura richiesta per la costruzione del *Lung Allocation Score* con un valore di cut off di 450 metri⁴⁹. C'è tuttavia un crescente numero di studi che attribuisce al CPET un posto importante nel trapianto bipolmonare del paziente con FC⁴⁸.
- I pazienti con FC sottoposti a trapianto polmonare dovrebbero essere valutati **almeno annualmente** dal fisioterapista del proprio Centro di cura⁵⁰.

6.3 Indicazioni all'esercizio fisico

- L'esercizio fisico riveste un ruolo cruciale per il paziente con FC sottoposto a trapianto polmonare^{51,52}.

Gli obiettivi principali del programma di riabilitazione sono⁵²:

- migliorare la condizione fisica (forza, resistenza, postura);
- favorire l'indipendenza nel mantenere e monitorare la condizione fisica;

- favorire il coinvolgimento del paziente in un'ampia gamma di attività di vita quotidiana e di esercizio fisico e alimentare aspettative realistiche riguardo il lavoro, lo sport, le attività ricreative.

La riabilitazione nell'immediato post-trapianto prevede⁵³:

- mobilizzazione precoce (circa 24 ore dopo l'intervento), esercizi di espansione toracica, disostruzione bronchiale, correzione della postura;
- correzione e consapevolezza del pattern respiratorio, valutazione del fabbisogno di ossigeno, allenamento propriocettivo per il miglioramento dell'equilibrio, gestione del dolore;
- rieducazione, incentivazione e supporto della tosse ("directed cough", "assisted cough");
- cammino con deambulatore e altri ausili;
- allenamento della forza degli arti inferiori con carichi progressivamente crescenti, iniziando con sessioni brevi e frequenti.

La riabilitazione dopo la dimissione (nel primo anno)⁵³:

- assegnazione di un programma di allenamento formulato sulla base di test di valutazione: il 6MWT o, meglio, il CPET, per l'allenamento di resistenza e l'1RM oppure il calcolo indiretto di quest'ultimo tramite il "metodo delle ripetizioni possibili", per l'allenamento della forza muscolare;
- periodiche valutazioni della capacità di esercizio per adattare intensità e durata delle sessioni di allenamento nel tempo;
- controllo delle comorbidità (osteoporosi, diabete...);
- evitare traumi da sovraccarico (alto rischio di tendinopatie). Sono consigliate modalità di allenamento di tipo "intervallato" precedute da un idoneo periodo di riscaldamento e stretching.

La riabilitazione di lungo periodo (oltre il primo anno):

- esistono evidenze molto limitate riguardo i potenziali benefici dell'esercizio fisico sulle principali complicanze del trapianto nel lungo periodo (rischio di rigetto, incidenza di infezioni, obesità, ipertensione, diabete, sopravvivenza)⁵³;
- l'impatto positivo sulla capacità di esercizio e la qualità di vita è sostenuto da studi privi di randomizzazione e da studi osservazionali, quindi da evidenze di grado moderato⁵⁴.
- evitare traumi da sovraccarico (alto rischio di tendinopatie). Sono consigliate modalità di allenamento di tipo "intervallato" precedute da un idoneo periodo di riscaldamento e stretching.

La riabilitazione di lungo periodo (oltre il primo anno)⁴⁵:

- esistono evidenze molto limitate riguardo i potenziali benefici dell'esercizio fisico sulle principali complicanze del trapianto nel lungo periodo (rischio di rigetto, incidenza di infezioni, obesità, ipertensione, diabete, sopravvivenza).

7. Nutrizione e attività fisica

a cura di Rigon Silvia, Marianna Daldoss

7.1 Introduzione

Anche lo stato nutrizionale è strettamente associato alla funzionalità polmonare e alla sopravvivenza nei pazienti affetti da FC⁵⁵: un buono stato nutrizionale si associa sia nei pazienti adulti che nei pazienti pediatrici ad una migliore funzionalità polmonare e a migliori outcomes clinici. Allo stesso modo, un declino della funzionalità respiratoria è associato a malnutrizione e ad un aumento della mortalità⁵⁶.

Gli obiettivi target da perseguire per garantire un adeguato stato nutrizionale sono⁵⁶:

- per i bambini di età inferiore a 2 anni, il raggiungimento e mantenimento del 50° percentile di peso e lunghezza per età;
- per i bambini e i ragazzi di età compresa tra 2 e 18 anni, un BMI maggiore o uguale al 50° per età;
- per gli adulti (>18 anni), un BMI maggiore o uguale a 22 kg/m² per le femmine e maggiore o uguale a 23 kg/m² per i maschi.

L'associazione tra la pratica sportiva e lo stato nutrizionale è stato analizzato in un numero limitato di studi. Una review sistematica della letteratura del 2019 riporta come un minor livello di attività fisica (self-reported) sia associato con una minore massa muscolare, ma non con un minore BMI. Dalla medesima review emerge un'associazione positiva tra più elevati livelli di attività fisica (self-reported) e una maggiore densità minerale ossea³².

7.2 Alimentazione ed esercizio fisico: aspetti generali

La copertura del fabbisogno energetico durante i periodi di attività fisica è quindi fondamentale per mantenere uno stato nutrizionale adeguato.

Recentemente nel campo della nutrizione applicata allo sport è stato introdotto in concetto di EA, che viene definita come la quantità di energia disponibile per il mantenimento ottimale di tutte le funzioni corporee una volta sottratto il dispendio energetico causato dall'attività fisica⁵⁷.

Una bassa EA può essere il risultato di un ridotto intake, di un elevato dispendio energetico o di una combinazione dei due e può portare a conseguenze negative sulla funzione mestruale, sulla salute dell'osso, sulla crescita e sullo sviluppo e sui vari sistemi e apparati⁵⁷.

- **Il paziente con FC ha un fabbisogno energetico aumentato del 120-150% rispetto al fabbisogno della popolazione corrispondente per sesso ed età⁵⁶.**
Il fabbisogno energetico è molto variabile e deve essere individualizzato in base ad età, sesso, stato nutrizionale, funzione polmonare, attività fisica (tipo, durata e intensità), presenza di riaccerbazioni respiratorie, livello di malassorbimento e di infiammazione cronica^{56,58}.
- **Non è ancora certo se la spesa energetica dell'attività fisica nei pazienti affetti da FC sia diversa rispetto ai soggetti sani:** gli studi non ci permettono di trarre alcuna conclusione in quanto sono limitati e i risultati sono controversi^{59,60,61}.

Inoltre, con l'introduzione dei modulatori del gene CFTR, appare plausibile che compaiano nuovi scenari e sfide rispetto al raggiungimento e mantenimento di un adeguato stato nutrizionale nei pazienti affetti da FC.

7.2.1 Idratazione

- Durante l'esercizio fisico o in situazioni di elevata temperatura ambientale, **i soggetti affetti da FC sono a maggior rischio disidratazione a causa di una superiore perdita di sodio col sudore (fino a 10 volte rispetto alle perdite di un soggetto sano)^{58,62} e di un possibile ridotto stimolo della sete^{62,63}.**
→ **invitare il soggetto a bere anticipando il senso di sete**: Kriemler et al. nel 1999 hanno indagato una possibile strategia per prevenire o diminuire la riduzione dello stimolo della sete di bambini e adolescenti che svolgono attività fisica ad elevate temperature. Oltre ad essere invitati a bere anticipando il senso di sete, i soggetti studiati potrebbero beneficiare dell'introduzione di soluzioni elettrolitiche ad elevato contenuto di sodio (preferibilmente 50 mmol/L o più) e 6% di carboidrati, con l'ipotesi che un miglioramento della palatabilità di queste soluzioni possa avere un ulteriore aumento dell'intake di liquidi⁶².
- **È fondamentale intraprendere l'allenamento con un livello di idratazione adeguato**: è necessario evitare una perdita di peso dovuta alla sudorazione superiore al 2% in quanto questo può comportare una diminuzione della performance.
Negli atleti professionisti un intake di 5-10 ml/kg di peso corporeo consumati nelle 2-4 ore precedenti l'esercizio fisico potrebbe contribuire al corretto livello di idratazione. Il consumo di cibi salati potrebbe favorire la ritenzione di liquidi.
Negli atleti, la perdita di liquidi attraverso la sudorazione durante l'attività fisica può variare da 0,5 a 2 litri/ora.
→ **Per mantenere un buon bilancio idrico e prevenire la disidratazione, è necessario assumere 0,5-2 litri/ora⁶⁴, 0,4-0,8 litri/ora⁶⁵ di acqua o di bevanda reidratante elettrolitica (sport drink)**, modulando comunque la quantità di liquidi sulla base delle esigenze individuali^{64,65}.
→ **Attenzione all'eccesso di assunzione di liquidi**, che è la causa primaria di iponatremia (bassi livelli di sodio nel sangue) per un'eccessiva perdita di sodio attraverso il sudore e l'assunzione di fluidi reidratanti iposodici. L'iper-idratazione è tipica degli atleti amatoriali, nei quali le perdite di fluidi attraverso il sudore sono minori rispetto a quelle degli atleti professionisti⁶⁵.
- **Dopo l'attività fisica è importante ristabilire una corretta idratazione attraverso il consumo di acqua e di sodio** (quest'ultimo sia attraverso liquidi che come sale aggiunto agli alimenti)⁶⁵.
→ **Per reidratarsi in modo efficace assumere il 125-150% della perdita di liquidi complessiva** (ad es. 1,25-1,5 litri per ogni kg di peso corporeo perso) poichè la perdita di liquidi attraverso la sudorazione e l'escrezione urinaria continua anche nel periodo successivo all'attività fisica⁶⁵.

7.2.2 Apporti nutrizionali - proteine

Le proteine fungono sia da stimolo che da substrato per la sintesi muscolare, a patto che vi sia un'adeguata copertura dei fabbisogni energetici in modo che gli aminoacidi vengano dirottati verso la sintesi proteica anziché verso l'ossidazione a scopo energetico. Una certa importanza viene assunta anche dal timing di assunzione delle proteine e la presenza di aminoacidi essenziali nella fase post-esercizio (0-2 ore).

- **Il fabbisogno proteico nei pazienti affetti da FC sembra essere più elevato rispetto a quello della popolazione sana** (almeno 20% dell'energia totale giornaliera), coerentemente con il fabbisogno di altre patologie infiammatorie⁵⁶.
Per la popolazione generale è raccomandato un intake giornaliero di proteine pari a 0,83 g/kg di peso corporeo/die. Il fabbisogno proteico nell'atleta professionista, invece, corrisponde a 1,2-2 g/kg peso corporeo/die.
- **Nei soggetti con insufficienza pancreatica la digestione delle proteine è notevolmente ridotta** (47% inferiore rispetto a soggetti sani)⁶⁶. Questo può influire sulla quantità e qualità delle proteine necessarie a favorire la massima sintesi muscolare. Da tenere in considerazione il fatto che i soggetti affetti da FC possono presentare ridotti livelli di FFM anche in presenza di BMI normale/elevato⁶⁶.

7.2.3 Apporti nutrizionali - grassi

- **I soggetti affetti da FC presentano mediamente un fabbisogno energetico più elevato con un apporto alimentare di grassi del 35-40% dell'energia totale (alimentazione ipercalorica iperlipidica)**, con adeguato dosaggio degli enzimi pancreatici qualora sia presente insufficienza pancreatica.
Alcune evidenze recenti indicano un possibile aumento del rischio cardiovascolare dovuto alla presenza di un eccesso di grassi saturi⁶⁷.

7.2.4 Apporti nutrizionali - carboidrati

- **È necessario garantire un corretto apporto di carboidrati durante la giornata, che per i pazienti affetti da FC dovrebbe coprire il 40-45% dell'energia**⁵⁶.
I carboidrati vengono utilizzati dall'organismo come substrato energetico chiave sia dal cervello e dal sistema nervoso centrale sia dal tessuto muscolare per attività fisica di varia intensità⁶⁵. Per questo motivo.
- **Episodi di ipoglicemia (dovuti a digiuno prolungato, aumento del fabbisogno energetico in corso di infezione e/o ritardata o alterata secrezione insulinica) sono spesso riportati anche in pazienti senza un'alterata tolleranza glucidica**⁶⁸.
→ **Monitorare in tutti i pazienti la glicemia prima di iniziare l'attività fisica** ed, eventualmente, inserire dei cibi fonte di carboidrati o modificare la quantità di insulina, a seconda del livello di glucosio del sangue e della durata e intensità dell'esercizio fisico.
→ **Evitare di svolgere esercizio fisico a digiuno**, consumare uno spuntino a base di carboidrati prima dell'esercizio e/o consumare degli zuccheri semplici durante l'esercizio

possono aumentare la performance fisica.

L'attività fisica da carico, un buono stato nutrizionale, la copertura dei fabbisogni di calcio, vitamina K e vitamina D sono fattori prognostici positivi di una buona mineralizzazione ossea^{56,69}. Una maggiore attenzione a questi aspetti va posta negli adolescenti, nei soggetti con terapia cortisonica prolungata e nei soggetti malnutriti.

7.3 Indicazioni nutrizionali per le diverse categorie di pazienti

7.3.1 Paziente pediatrico con malattia lieve

- **Monitorare la crescita attraverso i percentili di peso, altezza e BMI è il miglior modo per valutare l'adeguatezza dell'intake di energia e di nutrienti** e permettere una crescita adeguata, un buono stato di salute e una buona performance qualora si tratti di atleti^{56,70}. Numerosi studi svolti in soggetti sani non hanno rilevato alterazioni della crescita né in bambini che svolgevano attività ricreative né attività a livello agonistico⁷⁰. Una maggiore attenzione va posta nei bambini che svolgono attività fisica dove vi è un'elevata pressione al mantenimento di basso peso corporeo, il quale si configura come uno dei possibili fattori di rischio per lo sviluppo di un disturbo del comportamento alimentare, come ginnastica artistica/ritmica e danza. In caso di scarsa crescita e/o inappetenza, l'esercizio fisico non deve essere controindicato in modo assoluto in quanto è uno stimolatore di appetito, specie in età pediatrica.

7.3.2 Paziente pediatrico con malattia grave

- Data la frequenza presenza di alterazioni della crescita e dello sviluppo puberale in questa categoria, è **fondamentale garantire la copertura dei fabbisogni energetici anche con l'uso della nutrizione artificiale**, che spesso può essere necessaria per permettere una corretta crescita e fornire l'energia necessaria allo svolgimento dell'attività fisica.
- È **fondamentale correggere la carenza di ferro**, con o senza anemia, che è spesso presente nei soggetti con frequenti infezioni⁷⁰; essa può essere causa di perdita di funzionalità muscolare e può limitare la capacità di lavoro^{71,72}.

7.3.3 Paziente adolescente

- **La diminuzione della compliance terapeutica** in generale e a quella nutrizionale in particolare (enzimi pancreatici, counseling nutrizionale, adeguato apporto idrico) **può influenzare il raggiungimento del fabbisogno energetico e portare a casi di disidratazione durante gli allenamenti**.

La dieta degli adolescenti affetti da FC, come accade nei soggetti sani, è spesso caratterizzata da uno scarso consumo di frutta e verdura, un elevato apporto di cibi ricchi di zucchero e di grassi saturi. In caso di allenamenti intensi e una dieta qualitativamente scarsa è necessario valutare l'introduzione di integratori multivitaminici e multiminerali se il counseling dietetico non sortisce effetto. L'apporto di calcio, fosforo e vitamina D sono

estremamente importanti in questa fase di crescita e quindi è necessario monitorarne l'intake. E' sempre più diffuso l'uso di integratori in modo auto-gestito, soprattutto nell'ambiente sportivo della palestra. E' importante indagare se vengono assunti integratori, valutarne la tipologia e la reale necessità in funzione delle abitudini alimentari, obiettivo e situazione clinica del soggetto (diabete, epatopatia, ecc.).

7.3.4 Paziente adulto con malattia lieve-moderata

- L'utilizzo della variazione della massa muscolare (plicometria, BIA o DEXA) come indicatore dello stato nutrizionale è spesso, in particolare nei giovani adulti, un metodo efficace per ottenere una maggior compliance alla terapia nutrizionale.
- In caso di dispendio energetico elevato e attività fisica intensa l'uso di integratori ipercalorici può essere utile per raggiungere il fabbisogno energetico e proteico. L'utilizzo di integratori proteici deve essere valutato singolarmente dopo aver stimato l'apporto energetico medio quotidiano e l'intake di proteine attraverso la dieta.

7.3.5 Paziente adulto con malattia grave e in lista d'attesa per il trapianto

- **Nei soggetti adulti è stato dimostrato che in corso di infezione vi è un aumento del dispendio energetico a riposo**, un aumento della mobilitazione di zuccheri e grassi e un bilancio azotato negativo⁷³.
Gruber e colleghi, in un trial di breve durata, hanno comparato gli effetti di due differenti programmi di allenamento in pazienti severi (continuo vs intervallato). E' stato evidenziato un miglioramento significativo della massa muscolare nel gruppo di soggetti con allenamento continuo ed entrambi i gruppi hanno avuto variazioni positive di peso e BMI. Nonostante non sia stato valutato l'introito calorico prima e durante il programma, si può supporre che i soggetti siano stati in grado di autoregolarsi incrementando l'apporto energetico in seguito a un consumo energetico maggiore dovuto all'attività fisica³⁷. La supplementazione di aminoacidi essenziali, dato il loro potenziale anabolico e la capacità di essere assimilati dall'intestino senza l'uso di enzimi pancreatici, può essere utile in questi pazienti, in particolare dopo lo svolgimento di attività fisica^{74,75}.

7.3.6 Soggetti con intolleranza glucidica e diabete

- **L'esercizio fisico permette di migliorare il controllo glicemico in soggetti FC con curva da carico intollerante e diabetica**⁷⁸. Il CFRD è la complicanza più frequente ed è caratterizzato da una progressiva diminuzione di produzione di insulina⁷⁶. L'attività fisica è consigliata sia in caso di diagnosi di CFRD sia in caso di alterazioni della curva da carico⁷⁷.
- **Per i soggetti con curva da carico alterata non in trattamento insulinico è fortemente consigliato non svolgere attività fisica a digiuno, consumare un pasto a base di carboidrati complessi 2-3 ore prima dell'attività e, se l'attività dura più di un'ora, consumare bevande isotoniche (sport drink) durante l'esercizio.**

- **Per i soggetti in trattamento insulinico possono essere seguite le raccomandazioni per l'esercizio fisico nel diabete^{79,80}.** E' necessario:
 - misurare la glicemie prima, durante e dopo l'attività;
 - regolare la dose di insulina nel pasto precedente;
 - iniziare l'attività con una glicemia non inferiore a 100 mg/dl e non superiore a 250 mg/dl;
 - portare sempre con sé zuccheri semplici durante la pratica sportiva.
 - in caso di agonismo e di attività intensa e prolungata, solo con un monitoraggio glicemico, si potrà stabilire la corretta dose di carboidrati da assumere durante l'attività per mantenere livelli di glucosio ottimali allo svolgimento della pratica sportiva.

7.4 Indicazioni sull'aspetto nutrizionale

Lo stato nutrizionale non è una controindicazione all'esercizio fisico in FC.

In presenza di malnutrizione e/o difficoltà nella copertura del fabbisogno energetico consigliare attività fisica con dispendi energetici medio-bassi e programmi di allenamento continuati e a bassa intensità.

Prima dell'esecuzione del test massimale

- **Il soggetto dev'essere ben idratato:** consumare 5-7 ml/kg di acqua circa 3-4 ore prima dell'esercizio.
- **Il soggetto non dev'essere a digiuno:** consumare un pasto a base di carboidrati complessi 3-4 ore prima).
- Per soggetto diabetico:
 - **misurare la glicemia prima** del test: il soggetto dovrebbe idealmente avere una glicemia tra **110 e 180 mg/dl**.
Se glicemia > 250 mg/dl rimandare il test
Se glicemia < 100 mg/dl far consumare al paziente uno snack a base di zuccheri semplici (15-30 g in base allo stick glicemico*), attendere 20-30 minuti, ripetere lo stick glicemico e procedere con il test.

Se possibile programmare il test dopo 2-3 ore dall'ultima somministrazione insulinica per evitare di svolgere attività durante il picco massimo dell'insulina.

* 15 g di zuccheri semplici corrispondono a metà brick di succo di frutta (100 ml) oppure 2 bustine di zucchero oppure 2 caramelle zuccherate).

Dopo l'esecuzione del test massimale

- **Il soggetto deve reintegrare i liquidi persi:** assumere 500 ml di acqua con 500 mg di sodio (circa 1 gr di sale da cucina) ogni 500 g persi.
 - Per soggetto diabetico: misurare la glicemia dopo il test (sforzi molto intensi e di corta durata possono portare sia ad abbassamenti che aumenti della glicemia).

Durante un allenamento

- Se intensità moderata e con durata elevata assicurarsi che **il soggetto sia ben idratato e che abbia a disposizione bevande energetiche isotoniche** durante l'allenamento.

- Raccomandare al soggetto di **reintegrare i liquidi persi** in base all'intensità dell'esercizio (acqua e sali oppure snack salato più acqua).
- Consigliare al soggetto di **assumere immediatamente dopo l'attività un pasto/snack con proteine e carboidrati.**
- Per soggetto diabetico:
 - Misurare la glicemia prima, durante e dopo l'allenamento per valutare la risposta dell'organismo all'esercizio fisico.
Il soggetto dovrebbe idealmente avere una glicemia tra 110 e 180 mg/dl.
Se glicemia > 250 mg/dl rimandare l'allenamento
Se glicemia < 100 mg/dl far consumare al paziente uno snack a base di zuccheri semplici (15-30 g in base allo stick glicemico), attendere 20-30 minuti, ripetere lo stick glicemico e procedere con l'allenamento.
Se attività di moderata/alta intensità con durata maggiore a 20 minuti programmare l'attività in anticipo in modo che il soggetto riduca la dose di insulina nel pasto precedente.
Tenere sempre a disposizione degli zuccheri semplici (sport drink).
- Per soggetti severi: far assumere bevande energetiche durante l'attività e raccomandare un reintegro adeguato di sali, acqua e energia dopo anche per attività di bassa intensità (le quali comportano un elevato dispendio energetico).

8. Farmaci modulatori CFTR e attività fisica

a cura di Priscilla Flavia Borgoni e Anna Meschi

Un aspetto da tenere in considerazione è l'avvento delle terapie con i modulatori CFTR, che sta rivoluzionando il trattamento della FC negli ultimi anni. Si può presumere che con l'avvento delle nuove terapie l'aspettativa di vita dei pazienti FC aumenterà considerevolmente, con importanti conseguenze sulla gestione del paziente stesso.

Gli effetti positivi dei modulatori sulla funzione respiratoria, sulle riascerbazioni respiratorie e sulla qualità di vita sono ormai ben documentati. Gli effetti sulla capacità di esercizio sono ancora da chiarire, ma i risultati degli studi sembrano promettenti⁸¹: i pazienti in terapia hanno uno stile di vita più attivo, con un aumento della tolleranza allo sforzo (*miglioramento CPET⁸² e 6MWT⁸³*). Questi primi risultati andranno confermati con studi su larga scala, a lungo termine.

Diversi studi in corso stanno valutando l'uso di queste terapie anche nei neonati e nei bambini⁸⁴. Un intervento precoce, prima dell'avanzamento della malattia, potrebbe preservare la funzione polmonare e prevenire lo sviluppo delle complicanze CF-correlate, cambiando la traiettoria della malattia.

Il futuro impiego su larga scala e l'inizio tempestivo della terapia con i nuovi farmaci modulatori richiederanno un'attenta rivalutazione della capacità d'esercizio, che potrebbe essere aumentata o addirittura preservata.

Saranno necessari ulteriori studi per indagare il mutevole panorama della FC, al fine di comprendere meglio l'evoluzione della malattia e quindi identificare obiettivi e strategie di intervento appropriati.

Bibliografia

1. Ruf K, Winkler B, Hebestreit A, Gruber W, Hebestreit H. Risks associated with exercise testing and sports participation in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2010. doi:10.1016/j.jcf.2010.05.006
2. Hulzebos HJ, Werkman MS, Bongers BC, Arets HGM, Takken T. Mechanisms of Exercise Limitation in Cystic Fibrosis: A Literature Update of Involved Mechanisms. In: *Diet and Exercise in Cystic Fibrosis.* ; 2015. doi:10.1016/B978-0-12-800051-9.00033-X
3. Shei RJ, Mackintosh KA, Peabody Lever JE, McNarry MA, Krick S. Exercise Physiology Across the Lifespan in Cystic Fibrosis. *Front Physiol.* 2019. doi:10.3389/fphys.2019.01382
4. Troosters T, Langer D, Vrijsen B, et al. Skeletal muscle weakness, exercise tolerance and physical activity in adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2009. doi:10.1183/09031936.00091607
5. Radtke T, Nevitt SJ, Hebestreit H, Kriemler S. Physical exercise training for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017. doi:10.1002/14651858.CD002768.pub4
6. Ward N, Stiller K, Holland AE. Exercise as a therapeutic intervention for people with cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med.* 2019. doi:10.1080/17476348.2019.1598861
7. Dwyer TJ, Zainuddin R, Daviskas E, Bye PTP, Alison JA. Effects of treadmill exercise versus Flutter® on respiratory flow and sputum properties in adults with cystic fibrosis: A randomised, controlled, cross-over trial. *BMC Pulm Med.* 2017. doi:10.1186/s12890-016-0360-8
8. Calthorpe RJ, Smith S, Gathercole K, Smyth AR. Using digital technology for home monitoring, adherence and self-management in cystic fibrosis: A state-of-the-art review. *Thorax.* 2020. doi:10.1136/thoraxjnl-2019-213233
9. Organization WH. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. 2020.
10. Puppo H, Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, et al. Physical activity in children and adolescents with cystic fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2020. doi:10.1002/ppul.25038
11. Lang RL, Stockton K, Wilson C, Russell TG, Johnston LM. Exercise testing for children with cystic fibrosis: A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2020. doi:10.1002/ppul.24794
12. Vendrusculo FM, Heinzmann-Filho JP, Campos NE, Gheller MF, de Almeida IS, Donadio MVF. Prediction of peak oxygen uptake using the modified shuttle test in children and adolescents with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2019. doi:10.1002/ppul.24237
13. Saglam M, Vardar-Yagli N, Savci S, et al. Six minute walk test versus incremental shuttle walk test in cystic fibrosis. *Pediatr Int.* 2016. doi:10.1111/ped.12919
14. Morales Mestre N, Audag N, Caty G, Reyhler G. Learning and Encouragement Effects on Six-Minute Walking Test in Children. *J Pediatr.* 2018. doi:10.1016/j.jpeds.2018.02.073
15. Midgley AW, Marchant DC, Levy AR. A call to action towards an evidence-based approach to using verbal encouragement during maximal exercise testing. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2018. doi:10.1111/cpf.12454
16. Donadio MVF, Heinzmann-Filho JP, Vendrusculo FM, Frasson PXH, Marostica PJC. Six-Minute Walk Test Results Predict Risk of Hospitalization for Youths with Cystic Fibrosis: A 5-Year Follow-Up Study. *J Pediatr.* 2017. doi:10.1016/j.jpeds.2016.11.071
17. Roshanzamir Z, Shirzadi R, Modaresi M. The correlation between 6-min walk test and respiratory parameters in children with cystic fibrosis. *Ir J Med Sci.* 2021. doi:10.1007/s11845-021-02564-9
18. Del Corral T, Cebrià Iranzo MÀ, López-de-Uralde-Villanueva I, Martínez-Alejos R, Blanco I,

- Vilaró J. Effectiveness of a home-based active video game programme in young cystic fibrosis patients. *Respiration*. 2018. doi:10.1159/000481264
19. Burnett DM, Barry AN, Mermis JD. Physical activity level and perception of exercise in cystic fibrosis. *Respir Care*. 2020. doi:10.4187/respcare.07193
 20. Standards of Care and Good Clinical Practice for the Physiotherapy Management of Cystic Fibrosis.
 21. Selvadurai HC, Blimkie CJ, Cooper PJ, Mellis CM, Van Asperen PP. Gender differences in habitual activity in children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2004. doi:10.1136/adc.2003.034249
 22. Hebestreit H, Arets HGM, Aurora P, et al. Statement on exercise testing in cystic fibrosis. *Respiration*. 2015. doi:10.1159/000439057
 23. Bradley J, O'Neill B, Kent L, et al. Physical activity assessment in cystic fibrosis: A position statement. *J Cyst Fibros*. 2015. doi:10.1016/j.jcf.2015.05.011
 24. Okely AD, Kontsevaya A, Ng J, Abdeta C. 2020 WHO guidelines on physical activity and sedentary behavior. *Sport Med Heal Sci*. 2021. doi:10.1016/j.smhs.2021.05.001
 25. Williams CA, Benden C, Stevens D, Radtke T. Exercise Training in Children and Adolescents with Cystic Fibrosis: Theory into Practice. *Int J Pediatr*. 2010. doi:10.1155/2010/670640
 26. Wilkes DL, Schneiderman JE, Nguyen T, et al. Exercise and physical activity in children with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2009. doi:10.1016/j.prrv.2009.04.001
 27. Cox NS, Eldridge B, Rawlings S, et al. A web-based intervention to promote physical activity in adolescents and young adults with cystic fibrosis: Protocol for a randomized controlled trial. *BMC Pulm Med*. 2019. doi:10.1186/s12890-019-0942-3
 28. Denford S, Mackintosh KA, McNarry MA, Barker AR, Williams CA. Promotion of physical activity for adolescents with cystic fibrosis: a qualitative study of UK multi disciplinary cystic fibrosis teams. *Physiother (United Kingdom)*. 2020. doi:10.1016/j.physio.2019.01.012
 29. Di Paolo M, Teopompi E, Savi D, et al. Reduced exercise ventilatory efficiency in adults with cystic fibrosis and normal to moderately impaired lung function. *J Appl Physiol*. 2019. doi:10.1152/jappphysiol.00030.2019
 30. Pastré J, Prévotat A, Tardif C, Langlois C, Duhamel A, Wallaert B. Determinants of exercise capacity in cystic fibrosis patients with mild-to-moderate lung disease. *BMC Pulm Med*. 2014. doi:10.1186/1471-2466-14-74
 31. Gruet M, Decorte N, Mely L, et al. Skeletal muscle contractility and fatigability in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2016. doi:10.1016/j.jcf.2015.05.004
 32. Shelley J, Boddy LM, Knowles ZR, Stewart CE, Dawson EA. Physical activity and associations with clinical outcome measures in adults with cystic fibrosis; a systematic review. *J Cyst Fibros*. 2019. doi:10.1016/j.jcf.2019.03.003
 33. Savi D, Simmonds N, Di Paolo M, et al. Relationship between pulmonary exacerbations and daily physical activity in adults with cystic fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2015. doi:10.1186/s12890-015-0151-7
 34. Gruber W, Orenstein DM, Braumann KM. Do responses to exercise training in cystic fibrosis depend on initial fitness level? *Eur Respir J*. 2011. doi:10.1183/09031936.00192510
 35. Rand S, Prasad SA. Exercise as part of a cystic fibrosis therapeutic routine. *Expert Rev Respir Med*. 2012. doi:10.1586/ers.12.19
 36. Cerny FJ, Cropp GJA, Bye MR. Hospital Therapy Improves Exercise Tolerance and Lung Function in Cystic Fibrosis. *Am J Dis Child*. 1984. doi:10.1001/archpedi.1984.02140410039013
 37. Gruber W, Orenstein DM, Braumann KM, Beneke R. Interval exercise training in cystic

- fibrosis - Effects on exercise capacity in severely affected adults. *J Cyst Fibros*. 2014. doi:10.1016/j.jcf.2013.06.005
38. Rehder KJ, Turner DA, Hartwig MG, et al. Active rehabilitation during extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation. *Respir Care*. 2013. doi:10.4187/respcare.02155
 39. Wickerson L, Mathur S, Brooks D. Exercise training after lung transplantation: A systematic review. *J Hear Lung Transplant*. 2010. doi:10.1016/j.healun.2009.12.008
 40. Oelberg DA, Systrom DM, Markowitz DH, et al. Exercise performance in cystic fibrosis before and after bilateral lung transplantation. *J Hear LUNG Transplant*. 1998.
 41. Williams TJ, Patterson GA, McClean PA, Zamel N, Maurer JR. Maximal exercise testing in single and double lung transplant recipients. *Am Rev Respir Dis*. 1992. doi:10.1164/ajrccm/145.1.101
 42. Lands LC, Smountas AA, Mesiano G, et al. Maximal exercise capacity and peripheral skeletal muscle function following lung transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 1999. doi:10.1016/S1053-2498(98)00027-8
 43. Pantoja JG, Andrade FH, Stokić DS, Frost AE, Eschenbacher WL, Reid MB. Respiratory and limb muscle function in lung allograft recipients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999. doi:10.1164/ajrccm.160.4.9808097
 44. Wang XN, Williams TJ, McKenna MJ, et al. Skeletal muscle oxidative capacity, fiber type, and metabolites after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999. doi:10.1164/ajrccm.160.1.9805092
 45. McKenna MJ, Fraser SF, Li JL, et al. Impaired muscle Ca²⁺ and K⁺ regulation contribute to poor exercise performance post-lung transplantation. *J Appl Physiol*. 2003. doi:10.1152/jappphysiol.01175.2002
 46. Evans AB, Al-Himyar AJ, Hrovat MI, et al. Abnormal skeletal muscle oxidative capacity after lung transplantation by 31P-MRS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997. doi:10.1164/ajrccm.155.2.9032203
 47. Tirdel GB, Girgis R, Fishman RS, Theodore J. Metabolic myopathy as a cause of the exercise limitation in lung transplant recipients. *J Hear Lung Transplant*. 1998.
 48. Hebestreit H, Hulzebos EHJ, Schneiderman JE, et al. Cardiopulmonary exercise testing provides additional prognostic information in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019. doi:10.1164/rccm.201806-1110OC
 49. Kadikar A, Maurer J, Kesten S. The six-minute walk test: A guide to assessment for lung transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 1997.
 50. Button BM, Wilson C, Dentice R, et al. Physiotherapy for cystic fibrosis in Australia and New Zealand: A clinical practice guideline. *Respirology*. 2016. doi:10.1111/resp.12764
 51. Wickerson L. Exercise training following lung transplant is now evidence-based practice. *J Physiother*. 2013. doi:10.1016/S1836-9553(13)70151-6
 52. Hirche TO, Knoop C, Hebestreit H, et al. Practical guidelines: Lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *Pulm Med*. 2014. doi:10.1155/2014/621342
 53. Langer D. Rehabilitation in patients before and after lung transplantation. *Respiration*. 2015. doi:10.1159/000430451
 54. Hume E, Ward L, Wilkinson M, Manifold J, Clark S, Vogiatzis I. Exercise training for lung transplant candidates and recipients: A systematic review. *Eur Respir Rev*. 2020. doi:10.1183/16000617.0053-2020
 55. Kerem E, Viviani L, Zolin A, et al. Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: Analysis of the ECFS patient registry. *Eur Respir J*. 2014. doi:10.1183/09031936.00166412

56. Turck D, Braegger CP, Colombo C, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2016. doi:10.1016/j.clnu.2016.03.004
57. Communications S. Nutrition and Athletic Performance. *Med Sci Sports Exerc.* 2016;48(3):543-568. doi:10.1249/MSS.0000000000000852
58. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: A European Consensus. *J Cyst Fibros.* 2002. doi:10.1016/S1569-1993(02)00032-2
59. Johnson MR, Ferkol TW, Shepherd RW. Energy cost of activity and exercise in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2006. doi:10.1016/j.jcf.2005.10.001
60. Grunow JE, Azcue MP, Berall G, Pencharz PB. Energy expenditure in cystic fibrosis during activities of daily living. *J Pediatr.* 1993. doi:10.1016/S0022-3476(06)80122-8
61. Richards ML, Davies PSW, Bell SC. Original Communication Energy cost of physical activity in cystic ® brosis. *Eur J Clin Nutr.* 2001.
62. Kriemler S, Wilk B, Schurer W, Wilson WM, Bar-Or O. Preventing dehydration in children with cystic fibrosis who exercise in the heat. *Med Sci Sports Exerc.* 1999. doi:10.1097/00005768-199906000-00003
63. Bar-Or O, Hay JA, Ward DS, Blimkie CJR, MacDougall JD, Wilson WM. Voluntary dehydration and heat intolerance in cystic fibrosis. *Lancet.* 1992. doi:10.1016/0140-6736(92)90597-V
64. Kerksick CM, Wilborn CD, Roberts MD, et al. ISSN exercise & sports nutrition review update: Research & recommendations. *J Int Soc Sports Nutr.* 2018;15(1):1-57. doi:10.1186/s12970-018-0242-y
65. Nutrition and Athletic Performance. *Med Sci Sports Exerc.* 2016. doi:10.1249/MSS.0000000000000852
66. Engelen MPKJ, Com G, Deutz NEP. Protein is an important but undervalued macronutrient in the nutritional care of patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014. doi:10.1097/MCO.0000000000000100
67. Brownell JN, Bashaw H, Stallings VA. Growth and Nutrition in Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019. doi:10.1055/s-0039-1696726
68. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care.* 2010.
69. Lima F, De Falco V, Baima J, Carazzato JG, Pereira RMR. Effect of impact load and active load on bone metabolism and body composition of adolescent athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2001. doi:10.1097/00005768-200108000-00012
70. Meyer F, O'Connor H, Shirreffs SM. Nutrition for the young athlete. In: *Journal of Sports Sciences.* ; 2007. doi:10.1080/02640410701607338
71. Uijtershout L, Nuijsink M, Hendriks D, Vos R, Brus F. Iron deficiency occurs frequently in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2014. doi:10.1002/ppul.22857
72. Orenstein DM, Hovell MF, Mulvihill M, et al. Strength vs aerobic training in children with cystic fibrosis: A randomized controlled trial. *Chest.* 2004. doi:10.1378/chest.126.4.1204
73. Moreno LA, González-Gross M, Kersting M, et al. Assessing, understanding and modifying nutritional status, eating habits and physical activity in European adolescents: The HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence) Study. *Public Health Nutr.* 2008. doi:10.1017/S1368980007000535
74. Bell SC, Bowerman AM, Nixon LE, Macdonald IA, Elborn JS, Shale DJ. Metabolic and inflammatory responses to pulmonary exacerbation in adults with cystic fibrosis. *Eur J Clin Invest.* 2000. doi:10.1046/j.1365-2362.2000.00667.x
75. Engelen MPKJ, Com G, Anderson PJ, Deutz NEP. New stable isotope method to measure

- protein digestibility and response to pancreatic enzyme intake in cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2014. doi:10.1016/j.clnu.2013.11.004
76. Kaminski BA, Goldsweig BK, Sidhaye A, Blackman SM, Schindler T, Moran A. Cystic fibrosis related diabetes: Nutrition and growth considerations. *J Cyst Fibros.* 2019;18:S32-S37. doi:10.1016/j.jcf.2019.08.011
 77. Brown MB, McCarty NA, Millard-Stafford M. High-sweat Na + in cystic fibrosis and healthy individuals does not diminish thirst during exercise in the heat. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* 2011. doi:10.1152/ajpregu.00551.2010
 78. Ode KL, Moran A. New insights into cystic fibrosis-related diabetes in children. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013. doi:10.1016/S2213-8587(13)70015-9
 79. Beaudoin N, Bouvet GF, Coriati A, Rabasa-Lhoret R, Berthiaume Y. Combined Exercise Training Improves Glycemic Control in Adult with Cystic Fibrosis. *Med Sci Sports Exerc.* 2017. doi:10.1249/MSS.0000000000001104
 80. Jimenez CC, Corcoran MH, Crawley JT, et al. National athletic trainers' association position statement: Management of the athlete with type 1 diabetes mellitus. *J Athl Train.* 2007.
 81. Sergeev V, Chou FY, Lam GY, Hamilton CM, Wilcox PG, Quon BS. The extrapulmonary effects of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc.* 2020. doi:10.1513/AnnalsATS.201909-671CME
 82. Savi D, Schiavetto S, Simmonds NJ, Righelli D, Palange P. Effects of Lumacaftor/Ivacaftor on physical activity and exercise tolerance in three adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2019. doi:10.1016/j.jcf.2019.03.001
 83. Wark PAB, Cookson K, Thiruchelvam T, Brannan J, Dorahy DJ. Lumacaftor/ Ivacaftor improves exercise tolerance in patients with Cystic Fibrosis and severe airflow obstruction. *BMC Pulm Med.* 2019. doi:10.1186/s12890-019-0866-y
 84. Cystic Fibrosis Foundation. 2017 Patient Registry Annual Data Report. 2017.