

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 2024]

GRUPPO DI LAVORO PRIMA STESURA

<u>Gruppo di Lavoro SIFC</u>	
Coordinatore	Funzione
Dott.ssa Mamprin Giulia	Fisioterapista presso Centro di Supporto Veneto Fibrosi Cistica - Treviso
Membri	Funzione
Dott.ssa Cazzarolli 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
<u>Gruppo di Lavoro esterno</u>	
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

<u>Gruppo di Lavoro SIFC</u>	
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

GRUPPO DI LAVORO REVISIONE 2024

Gruppo di Lavoro SIFC	
Coordinatore	Funzione
Dott.ssa Mamprin Giulia	Fisioterapista presso Centro di Supporto Veneto Fibrosi Cistica - Treviso
Membri	Funzione
Dott.ssa Luciani Letizia	Fisioterapista presso Centro Regionale Marche Fibrosi Cistica - Ancona
Dott.ssa Peruzzi Arianna	Fisioterapista presso Centro Regionale Marche Fibrosi Cistica - Ancona
Dott.ssa Retucci Mariangela	Fisioterapista presso Centro Regionale Lombardia Fibrosi Cistica - Milano
Dott. Scopelliti Giuseppe	Fisioterapista presso Centro Regionale Emilia Romagna Fibrosi Cistica - Parma
Revisori	Funzione
Dott. Guarise Riccardo	Fisioterapista presso Centro Regionale Veneto Fibrosi Cistica - Verona
Dott.ssa Privitera Emilia	Fisioterapista Responsabile Area Riabilitativa presso Fondazione IRCCS Policlinico – Milano
Dott.ssa Retucci Mariangela	Fisioterapista presso Centro Regionale Lombardia Fibrosi Cistica - Milano
Dott.ssa Rossi Veronica	Fisioterapista presso Fondazione IRCCS Policlinico - Milano
Dott.ssa Salonini Elena	Fisioterapista presso Centro Regionale Veneto Fibrosi Cistica - Verona

Data prevista per la prossima revisione: [2027].

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
CPET	Cardiopulmonary Exercise Testing Test da sforzo cardiopolmonare
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
FEF ₂₅₋₇₅	Forced Expiratory Flow 25-75% FVC Flussi espiratori forzati 25-75% della FVC
FFM	Fat free mass Massa magra
FVC	Forced Vital Capacity Capacità vitale forzata
HAES	Habitual Activity Estimation Scale
LAS	Lung Allocation Score Punteggio di allocazione trapianto
MST-25	Modified Shuttle Test 25 livelli
MSWT	Modified Shuttle Walk Test
NaCl	Sodio cloruro
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
ppFEV ₁	Percent predicted forced expiratory volume in 1° second Percentuale predetta del volume espiratorio forzato al 1° secondo
SMI	Skeletal Muscle Index Indice di massa scheletrica
VO ₂	Consumo di ossigeno
VE'	Ventilazione minuto
VCO ₂	Produzione di anidride carbonica
VO ₂ peak	Consumo di ossigeno al picco
VO ₂ max	Consumo di ossigeno massimale
Wpeak	Carico al picco
1RM	One repetition maximum
3MST	Three Minute Step Test
6MWT	Six Minute Walk Test

INDICE

Introduzione	7
1. Ruolo dell'esercizio fisico in FC	8
2. Il paziente pediatrico	9
2.1 Peculiarità	9
2.2 Il paziente pediatrico con malattia lieve-moderata	10
2.2.1 Modalità di valutazione della capacità di esercizio	10
2.2.2 Indicazioni all'esercizio fisico	10
2.3 Il paziente pediatrico con malattia grave	11
2.3.1 Modalità di valutazione della capacità di esercizio	11
2.3.2 Indicazioni all'esercizio fisico	12
3. Il paziente adolescente	13
3.1 Peculiarità	13
3.2 Modalità di valutazione della capacità di esercizio	13
3.3 Indicazioni all'esercizio fisico	14
4. Il paziente adulto con malattia lieve-moderata	16
4.1 Peculiarità	16
4.2 Modalità di valutazione della capacità di esercizio	16
4.3 Indicazioni all'esercizio fisico	17
5. Il paziente adulto con malattia grave e in lista d'attesa per trapianto polmonare	19
5.1 Peculiarità	19
5.2 Modalità di valutazione della capacità di esercizio	20
5.3 Indicazioni all'esercizio fisico	20
6. Il paziente adulto sottoposto a trapianto polmonare	22
6.1 Peculiarità	22
6.2 Modalità di valutazione della capacità di esercizio	22
6.3 Indicazioni all'esercizio fisico	23
7. Nutrizione e attività fisica	25
7.1 Introduzione	25
7.2 Alimentazione ed esercizio fisico: aspetti generali	25
7.2.1 Idratazione	26
7.2.2 Apporti nutrizionali – Proteine	27
7.2.3 Apporti nutrizionali – Grassi	27
7.2.4 Apporti nutrizionali – Carboidrati	27
7.2.5 Apporti nutrizionali – Fibre	28
7.3 Indicazioni nutrizionali per le diverse categorie di pazienti	28
7.3.1 Paziente pediatrico con malattia lieve	28
7.3.2 Paziente pediatrico con malattia grave	29
7.3.3 Paziente adolescente	29
7.3.4 Paziente adulto con malattia lieve-moderata	29
7.3.5 Paziente adulto con malattia grave e in lista d'attesa per il trapianto	30
7.3.6 Soggetti con intolleranza glucidica e diabete	30
7.4 Indicazioni sull'aspetto nutrizionale	31
8. Farmaci modulatori CFTR e attività fisica	32
9. Bibliografia	34

Introduzione

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

L'esercizio fisico è riconosciuto di fondamentale importanza per i soggetti con FC e la valutazione della capacità di esercizio è raccomandata in tutti i pazienti con questa patologia¹.

Spesso la valutazione e l'inserimento dell'esercizio fisico nei programmi di cura incontra ancora molte difficoltà².

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, comorbidità, 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 e le successive revisioni hanno lo scopo di stilare e mantenere aggiornate in base alla più recente letteratura scientifica in FC alcune indicazioni che guidino il fisioterapista sulla valutazione e monitoraggio della tolleranza allo sforzo e sulla scelta e impostazione di un programma di allenamento, in relazione ad alcune categorie cliniche identificate in base all'età e alla severità della patologia polmonare.

In sintesi, il lavoro intende descrivere il percorso generale che il fisioterapista deve seguire relativamente all'esercizio fisico in diverse categorie di pazienti:

- pediatrico con situazione generale di stabilità-malattia lieve;
- pediatrico con malattia severa;
- 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 è una pratica da considerare sicura, ma può avere degli effetti indesiderati, anche se rari e deve essere sempre personalizzato e adattato in caso di complicanze².

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, attività sportive a rischio, ecc ...)².

Il presente documento è quindi suddiviso in diverse categorie di pazienti proprio per permettere di adattare maggiormente la valutazione e all'attenzione sugli aspetti peculiari.

Nella revisione del 2023 è stato incrementato il capitolo relativo all'esercizio fisico nei pazienti in terapia con modulatori del gene CFTR per fornire indicazioni precise in base agli aggiornamenti della letteratura scientifica.

1. Ruolo dell'esercizio fisico in FC

a cura di Giulia Mamprin, 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 e legata a danno polmonare, scadente stato nutrizionale, funzione cardiaca alterata, disfunzione muscolare, influenza di fattori psico-sociali, stile di vita, ecc ...^{3,4}.

Gli effetti positivi dell'esercizio fisico sono stati ampiamente documentati ed in particolare è stato dimostrato che esso^{5,6,7,8}:

- 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.

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.

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 quotidiana³.

I pazienti FC dovrebbero massimizzare l'attività fisica incrementando l'attività vigorosa (specialmente quella di intensità moderata-vigorosa), riducendo il tempo di sedentarietà, partecipando a programmi di allenamento strutturati e promuovendo comportamenti attivi nel lungo termine⁹.

Il team dei Centri FC ha quindi la responsabilità di:

- valutare adeguatamente la capacità di esercizio;
- educare il paziente ai benefici dell'esercizio fisico e all'adozione di uno stile di vita attivo;
- 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 Giulia Mamprin, 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)¹⁰.

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'OMS¹¹. 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 polmonare¹¹.
- **Lo stile di vita di un bambino è fortemente influenzato da quello della famiglia.** Le evidenze mostrano che l'attitudine al movimento, in particolare l'attività fisica fin dall'età scolare, è strettamente correlata al grado in cui questa è integrata nella vita familiare quotidiana.
- **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 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. cyclette) e monotoni produce effetti fisiologici, ma 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 adottare uno stile di vita più sedentario rispetto ai coetanei sani per diverse ragioni (iperprotezione, isolamento sociale, scarsa conoscenza della malattia da parte degli insegnanti e degli allenatori, mancanza di tempo per il carico terapeutico, ...).

In realtà, nella maggior parte dei casi, i bambini con malattia lieve-moderata hanno le capacità fisiche adeguate a svolgere un'attività fisica come i coetanei 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 valutativi¹², 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**: 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 ($VO_2\max$) e interpretare il risultato ottenuto¹³;
- **6MWT**: sembra poco adatto a bambini che non presentano limiti ventilatori, non permettendo uno stress massimale del sistema cardiorespiratorio¹⁴.

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 pediatrica, nonché il fenomeno apprendimento¹⁵. È quindi indispensabile eseguire i test secondo le linee guida esistenti, seppur sarebbe importante cercare di elaborare delle linee guida specifiche o protocolli interni, in modo tale che il test sia riproducibile¹⁶.

2.2.2 Indicazioni all'esercizio fisico

- **Raccomandare un'intensità moderata-vigorosa per almeno 60 minuti al giorno, e che per la**

maggior parte di questo tempo l'attività sia di tipo aerobico¹⁰: in questa popolazione, non essendoci limitazioni all'esercizio, si adattano le linee guida OMS valide per bambini e adolescenti (5-17 anni).

- **Promuovere l'attività fisica prima possibile:** la partecipazione della famiglia all'attività fisica influenza i comportamenti a lungo termine del bambino promuovendo la sua aderenza e partecipazione all'esercizio fisico stesso⁹.
- **Monitorare regolarmente la capacità di esercizio e il livello di attività fisica abituale** allo scopo di modificare il programma e massimizzare i benefici⁹.
- **Stimolare la partecipazione alle attività sportive con i coetanei inserendo l'esercizio come un normale stile di vita¹⁰.**

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 raccomanda¹⁰:

- **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 del gioco attivo. Inoltre, le frequenti riacutizzazioni respiratorie, non favoriscono la regolare frequenza ad un'attività sportiva strutturata, con conseguente abbandono da parte del bambino¹¹.

2.3.1 Modalità di valutazione della capacità di esercizio

I 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:** è considerato il test di prima scelta in quanto, nel caso di bambino con malattia severa, è in grado di provocare una risposta massimale. È da considerare 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 respiratoria¹⁷. In particolare, i pazienti con FEF_{25-75%} inferiore tendono a percorrere minori distanze, mentre quelli con FEV₁ e FVC inferiore sono più propensi ad avere delle desaturazioni da sforzo¹⁸;
- **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 praticabili¹⁹.

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)¹¹.

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 di allenamento.

Diversi studi evidenziano come i videogiochi attivi possono essere una buona alternativa all'allenamento convenzionale a domicilio e molto utili come mezzo complementare, per incentivare la motivazione e l'aderenza all'esercizio²⁰. Gli studi infatti dimostrano che il loro utilizzo consente di migliorare la capacità d'esercizio, la forza muscolare e la qualità di vita²¹.

Dalle revisioni emerge però la mancanza di studi di monitoraggio a lungo termine e la necessità di poter intervenire sul gioco stesso per modulare l'intensità di esercizio²⁰.

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 d'intensità moderata-vigorosa²²;
- **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^{22,23};
- **le femmine sono meno attive dei maschi:** come nella popolazione generale, in età adolescenziale il livello di attività fisica nelle femmine è significativamente ridotto²⁴;
- **riducono drasticamente la partecipazione a programmi di allenamento e/o di attività fisica** come avviene nei soggetti sani²².

3.2 Modalità di valutazione della capacità di esercizio

- È raccomandata una valutazione annuale della capacità di esercizio negli adolescenti FC^{9,25}.
- È raccomandato monitorare regolarmente la capacità di esercizio e il livello di attività fisica abituale allo scopo di modificare il programma e massimizzare i benefici⁹.
- È preferibile una valutazione con test da laboratorio (tramite il cicloergometro o il *treadmill*) rispetto ai test da campo (MSWT, 6MWT, 3MST, ...), soprattutto nei pazienti con malattia lieve-moderata per assicurare una valutazione massimale^{9,25}.
- In base all'indicazione della valutazione, vengono raccomandati i seguenti test^{9,25}:

Indicazioni della valutazione	Livello di raccomandazione	Test e misurazioni
Monitoraggio di routine	Test raccomandato	CPET al cicloergometro (protocollo di Godfrey) con analisi dei gas esalati per valutazione del VO ₂ peak*
	2° scelta migliore	Test al cicloergometro (protocollo di Godfrey) senza analisi dei gas esalati per valutazione del Wpeak CPET al treadmill (protocollo di Bruce) con

		analisi dei gas esalati per valutazione del VO ₂ peak* Test al treadmill (protocollo di Bruce) senza analisi dei gas esalati per valutazione del Wpeak Test da campo incrementale (MSWT, MST-25 ²⁶)
Valutazione di eventuali limitazioni all'esercizio	Test raccomandato	CPET al cicloergometro (protocollo di Godfrey) con analisi dei gas esalati per valutazione del VO ₂ peak*
Valutazione pre-trapianto	Test raccomandati	Test al cicloergometro (protocollo di Godfrey) con saturimetro e con o senza analisi dei gas esalati* Test al treadmill (protocollo di Bruce) con saturimetro e con o senza analisi dei gas esalati* 6MWT con saturimetro
Counseling dell'attività fisica Prescrizione esercizio fisico	Test raccomandati	Protocollo di Godfrey al cicloergometro con saturimetro e con o senza analisi dei gas esalati* Test al treadmill (protocollo di Bruce) con saturimetro e con o senza analisi dei gas esalati* Test da campo incrementale (MSWT, MST-25 ²⁶)
Valutazione <i>ad interim</i>	Test raccomandati	Test da campo incrementale (MSWT, MST-25 ²⁶) Test submassimali Test con compiti specifici

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

- 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- moderata²⁵.
- **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 DigiWalker²⁷.
- **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)²⁷.

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 comunità²⁸.

- **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'allenamento²⁹. La modificazione dei livelli di esercizio dovrebbe essere considerata durante i periodi di instabilità clinica (per esempio durante le riasacerbazioni respiratorie)²².
- **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 sportiva³⁰.
- **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 termine³⁰.
- **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 identificare 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 genitori³⁰.
- **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 allenamento³¹. In letteratura non ci sono evidenze che i soli programmi web-based possano portare un valore aggiunto sulla promozione dell'attività fisica rispetto agli interventi abituali³².
- 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'aderenza^{9,33}.
- 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 termine³⁰.

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 riposo³⁴. La moltitudine delle risposte ventilatorie all'esercizio non permette di identificare in maniera univoca una limitazione respiratoria all'esercizio³⁵ e risulta quindi fondamentale eseguire delle misurazioni per indentificare correttamente la causa dell'inefficienza ventilatoria. VE'/VCO_2 risulta il miglior parametro per descrivere l'efficacia ventilatoria in quanto non influenzato dall'iperinsufflazione dinamica³⁴.
- **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 adulti³⁶.
- Al pari dei soggetti sani, **raggiungono dei livelli di attività fisica inferiori ai livelli raccomandati**³⁷.
- **Intraprendono attività lavorative più sedentarie o con sforzi lievi**³⁷.
- **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 riacutizzazioni³⁸.

4.2 Modalità di valutazione della capacità di esercizio

In base all'indicazione della valutazione, vengono raccomandati i seguenti test^{9,25}:

Indicazioni della valutazione	Livello di raccomandazione	Test e misurazioni
Monitoraggio di routine	Test raccomandato	CPET al cicloergometro (protocollo di Godfrey) con analisi dei gas esalati per valutazione del VO_2 peak*
	2° scelta migliore	Test al cicloergometro (protocollo di Godfrey) senza analisi dei gas esalati per valutazione del Wpeak CPET al treadmill (protocollo di Bruce) con analisi dei gas esalati per valutazione del VO_2 peak* Test al treadmill (protocollo di Bruce) senza analisi dei gas esalati per valutazione del Wpeak Test da campo incrementale (MSWT, MST-25 ²⁶)

Valutazione di eventuali limitazioni all'esercizio	Test raccomandato	CPET al cicloergometro (protocollo di Godfrey) con analisi dei gas esalati per valutazione del VO_2 peak*
Counseling dell'attività fisica Prescrizione esercizio fisico	Test raccomandato	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 incrementale (MSWT, MST-25 ²⁶)
Valutazione <i>ad interim</i>	Test raccomandato	Test da campo incrementale (MSWT, MST-25 ²⁶) Test submassimali Test con compiti specifici

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

** con saturimetro

- È raccomandata una **valutazione annuale della capacità di esercizio** negli adulti FC con malattia lieve-moderata²⁵.
- Una valutazione standardizzata con il cicloergometro o il *treadmill* è consigliata rispetto ai test da campo²⁵.
- È preferibile monitorare l'attività fisica negli adulti FC con malattia mild con i sensori di movimento rispetto alle valutazioni soggettive³⁷: 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)²⁷.

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'allenamento²⁵.
- 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**²⁸.
- **L'attività aerobica deve essere eseguita in sedute di almeno 10 minuti di durata**²⁸.

- 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 vigorosa²⁸.
- L'attività di rinforzo dei muscoli dovrebbe avvenire coinvolgendo i principali gruppi muscolari su 2 o più giorni alla settimana²⁸.
- 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 respiratorie³⁸.

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

a cura di Letizia Luciani, Arianna Peruzzi, Chiara Tartali e Clizia Cazzaroli

5.1 Peculiarità

I pazienti adulti con malattia severa presentano frequentemente:

- **dispnea** a riposo o per sforzi lievi;
- **marcata compromissione dello stato nutrizionale**;
- necessità di **ossigenoterapia** a riposo e/o durante lo sforzo;
- presenza di **complicanze sistemiche e di comorbidità associate**.

Con l'avanzare della malattia si assiste a un deterioramento progressivo dei sistemi bioenergetici coinvolti nella risposta all'esercizio come conseguenza dell'alterato metabolismo dell'ossigeno. Le evidenze disponibili sull'efficacia dell'allenamento nei diversi stadi di gravità della FC restano ancora limitate. Tuttavia, diversi autori evidenziano come la risposta al training dipenda prevalentemente dal livello di fitness preesistente più che dalla severità della compromissione respiratoria³⁹; in particolare, la tolleranza all'esercizio sembrerebbe infatti correlare più strettamente con le alterazioni strutturali evidenziate dalle indagini radiologiche che non con i parametri spirometrici convenzionali⁴⁰.

I lavori pubblicati riportano che gli adulti con malattia severa:

- Ottengono risultati migliori in seguito all'allenamento rispetto ai soggetti con malattia moderata⁴¹.
- La presenza di ipossiemia e desaturazione ossiemoglobinica anche per sforzi di modesta entità rappresenta una limitazione primaria alla prosecuzione di esercizi continuativi, rendendo necessario privilegiare modalità brevi e intermittenti. 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 intervallare** è stato dimostrato maggiormente efficace rispetto all'allenamento continuato in termini di miglioramento della capacità di esercizio, fitness cardiorespiratorio e sintomi da sforzo, in quanto induce una minore sensazione di dispnea al limite del picco di tolleranza all'esercizio. Questo tipo di allenamento quindi, 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 costante⁴², determina un incremento maggiore della capacità di esercizio rispetto a quello continuato, riducendo il discomfort respiratorio e ottimizzando l'adattamento periferico muscolare⁴³. Tale aspetto, insieme alla fluttuazione dello stato clinico e alla possibile comparsa di esacerbazioni, deve essere attentamente integrato nella pianificazione del programma riabilitativo.
- 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 allenamento²².

5.2 Modalità di valutazione della capacità di esercizio

Il *gold standard* per la valutazione della capacità all'esercizio è rappresentato dal CPET, fornendo una quantificazione oggettiva dei meccanismi limitanti e un importante valore prognostico²⁵. Questo test fornisce informazioni prognostiche nella malattia FC avanzata e il Wpeak sembra essere un promettente marker per l'invio al trapianto e la selezione dei candidati. È stato dimostrato che un incremento del 10% del Wpeak si associa a una riduzione del 40% del rischio combinato di morte o necessità di trapianto entro due anni, sottolineando il valore prognostico dell'adattamento all'esercizio⁴⁴.

In presenza di pazienti con grave compromissione respiratoria o in ossigenoterapia continuativa il CPET tuttavia può essere di difficile esecuzione nei soggetti particolarmente critici o nei soggetti che necessitano di supplementazione di ossigeno per i quali si somministra il 6MWT.

In presenza di pazienti con grave compromissione respiratoria o in ossigenoterapia continuativa, il 6MWT rappresenta un'alternativa clinicamente utile e più facilmente applicabile. La Cystic Fibrosis Foundation raccomanda l'invio a valutazione per trapianto in caso di distanza percorsa <400 m, indipendentemente dal FEV₁, sebbene studi più recenti suggeriscano un cut-off di 475 m come soglia di rischio più accurata⁴⁵.

Se adottata in modo dicotomico per il calcolo del LAS, la distanza percorsa al 6MWT non aggiunge alcuna informazione utile sulla capacità di esercizio, ma può unicamente offrire al team multidisciplinare informazioni complementari sulla prognosi nei soggetti con FC, soprattutto in età adulta⁴⁵.

Indicazioni della valutazione	Livello di raccomandazione	Test e misurazioni
Monitoraggio di routine Valutazione di eventuali limitazioni all'esercizio	Test raccomandato	CPET al cicloergometro (protocollo di Godfrey) con analisi dei gas esalati per valutazione del VO ₂ peak* 6MWT
	2° scelta migliore	Test al cicloergometro (protocollo di Godfrey) senza analisi dei gas esalati per valutazione del Wpeak**
Counseling dell'attività fisica Raccomandazione/prescrizione esercizio fisico	Test raccomandati	CPET al cicloergometro (protocollo di Godfrey) con e senza analisi dei gas esalati**
Valutazione <i>ad interim</i>	Test raccomandati	6MWT 1-min STS test

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

** con saturimetro

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, al contrario nei pazienti con condizioni più gravi, alcuni parametri, come la frequenza cardiaca di allenamento, devono essere determinati in base alla frequenza cardiaca massima effettivamente raggiunta durante la valutazione funzionale, piuttosto che a quella teorica predetta per età. In questi casi, può risultare utile applicare la formula di Karvonen, che consente di calcolare la frequenza cardiaca di allenamento tenendo conto della frequenza cardiaca a riposo e del livello di intensità desiderato, fornendo così un'indicazione più individualizzata e sicura per la prescrizione dell'esercizio. 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 training⁴².

- **Il training intervallare è una modalità di allenamento sicura** che consente di migliorare soprattutto la prestazione aerobica submassimale, anche se il training aerobico tradizionale migliora in modo più evidente la sintomatologica dispnoica e la capacità aerobica⁴². Il training intervallare 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, il treadmill 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 VO_2 peak. Nel paziente grave è sempre necessario il monitoraggio dei parametri vitali basali e durante la seduta. Se la saturazione ossiemoglobinica scende sotto il 90%, è necessaria la supplementazione di ossigeno.
- In caso di condizioni critiche che comportino una fase di bridge al trapianto caratterizzato da degenza in terapia intensiva e/o utilizzo di ECMO, è fondamentale mantenere la mobilitazione attiva e il programma di allenamento per favorire il recupero successivo all'eventuale trapianto⁴⁶.
- Anche la teleriabilitazione nei pazienti FC candidati a trapianto polmonare può essere utile nel supportare i pazienti a domicilio aumentando l'accesso e l'adesione alla riabilitazione, in particolare all'esercizio fisico. Un modello ibrido, ossia caratterizzato da trattamenti erogati di persona e altri in forma virtuale attraverso piattaforme di telemonitoraggio, fornisce molteplici benefici sia per la salute fisica che mentale riscontrando approvazione da parte dei pazienti⁴⁷.

6. Il paziente sottoposto a trapianto polmonare

a cura di Letizia Luciani, Arianna Peruzzi e 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 **persistente riduzione della capacità ossidativa periferica e della forza muscolare**, che può limitare il pieno recupero della performance fisica che rende necessario un programma riabilitativo prolungato e personalizzato.
- Il CPET 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** con un precoce affaticamento muscolare periferico, nonostante una normale risposta ventilatoria e un'adeguata ossigenazione arteriosa dopo il trapianto di polmone, che quindi non può essere del tutto attribuito alle limitazioni ventilatorie o cardiache^{48,49}.
- Studi della funzione muscolare dei pazienti trapiantati hanno mostrato una riduzione della massa e della forza muscolare^{50,51,52}, una diminuita proporzione delle fibre muscolari di tipo I⁵³, ridotto riassorbimento ed escrezione del calcio⁵⁴, una caduta precoce del pH muscolare⁵⁵, una ridotta attività enzimatica mitocondriale⁵⁶, un'alterata capacità ossidativa dei muscoli periferici⁵⁷.
- Recenti studi su pazienti FC in cui è stata indagata la composizione corporea con tomografia computerizzata e gli esiti clinici dopo il trapianto polmonare non hanno identificato una relazione significativa tra SMI toracico pre-trapianto e risultati post trapianto. È stata riscontrata solo un'associazione significativa tra SMI toracico e FEV₁ pre-trapianto (dove un SMI più alto era associato ad un FEV₁ più alto), confermando il valore potenziale della sarcopenia come marcatore della gravità della malattia. L'associazione tra SMI toracico e distanza percorsa al 6MWT per-trapianto invece non risulta statisticamente significativa.
Non è stata inoltre identificata un'associazione tra SMI toracico pre-trapianto e morte dopo il trapianto di polmone, né tra SMI toracico pre-trapianto e giorni di estubazione post-trapianto o durata della degenza in ospedale o in terapia intensiva⁵⁸.

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 individualizzati⁵⁷.
- 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 400 metri⁵⁹. C'è tuttavia un crescente numero di studi che attribuisce al CPET un posto importante nella prognosi del trapianto bipolmonare del paziente con FC^{44,57}.

- I pazienti con FC sottoposti a trapianto polmonare dovrebbero essere valutati **almeno annualmente** dal fisioterapista del proprio Centro di cura¹.

6.3 Indicazioni all'esercizio fisico

L'esercizio fisico riveste un ruolo cruciale per il paziente con FC sottoposto a trapianto polmonare^{60,61}.

Gli obiettivi principali del programma di riabilitazione sono⁶²:

- miglioramento del VO₂ max e della capacità di esercizio;
- riduzione delle complicanze post-operatorie;
- recupero più rapido della funzionalità respiratoria;
- maggiore autonomia e qualità della vita.

La riabilitazione nell'immediato post-trapianto prevede⁶³:

- mobilitazione precoce (appena le condizioni di stabilità emodinamica lo consentono), attività mirate alla riesplorazione toracica, disostruzione bronchiale, weaning dalla ventilazione meccanica invasiva;
- supporto al deficit diaframmatico;
- valutazione del fabbisogno di ossigeno e gestione del dolore;
- addestramento alla tosse assistita, con utilizzo di tecniche di supporto manuale o meccanico, aumento dei volumi polmonari per progressiva verticalizzazione e cambio posturale;
- esercizi attivi-assistiti, progressione al mantenimento della posizione seduta e della stazione eretta.

La riabilitazione dopo la dimissione (nel primo anno)⁶³:

- 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 e prevenzione delle comorbidità correlate (osteoporosi, diabete, infezioni, ...);
- evitare traumi da sovraccarico (alto rischio di tendinopatie). Sono consigliate modalità di allenamento di tipo intervallare precedute da un idoneo periodo di riscaldamento e stretching.
- L'esercizio favorisce ventilazione profonda, la tosse efficace e può migliorare clearance mucociliare quando combinato con tecniche di chest physiotherapy.
- L'allenamento combatte la sarcopenia indotta da lungo periodo di malattia, steroidi e inattività.
- L'esercizio strutturato (pulmonary rehabilitation: allenamento aerobico + rinforzo muscolare ± IMT) migliora la capacità di esercizio, la forza muscolare, la qualità di vita e accelera il recupero funzionale dopo il trapianto di polmone. La debolezza dei muscoli inspiratori predice peggior esito funzionale e comparsa precoce di CLAD⁶⁴⁻⁶⁷.

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

- esistono evidenze ancora 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)⁶³;

- 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 moderato⁶⁸.
- evitare traumi da sovraccarico (alto rischio di tendinopatie). Sono consigliate modalità di allenamento di tipo intervallare precedute da un idoneo periodo di riscaldamento e stretching.
- La teleriabilitazione nei pazienti FC post-trapianto può essere di supporto per i pazienti a domicilio per aumentare l'accesso e l'adesione alla riabilitazione, in particolare all'esercizio fisico. Un modello ibrido, ossia caratterizzato da trattamenti erogati di persona e altri in forma virtuale attraverso piattaforme di telemonitoraggio fornisce molteplici benefici sia per la salute fisica che mentale riscontrando approvazione da parte dei pazienti⁴⁷.

La riabilitazione di lungo periodo (oltre il primo anno)⁵⁴:

- esistono evidenze ancora 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 Giuseppe Scopelliti, Rigon Silvia, Marianna Daldoss

7.1 Introduzione

Anche lo stato nutrizionale è strettamente associato alla funzionalità polmonare e alla sopravvivenza nei pazienti affetti da FC⁶⁹: 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 mortalità⁷⁰.

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

- per i bambini di età inferiore a 2 anni, il raggiungimento e mantenimento del 50° percentile di peso e lunghezza per età⁷⁰;
- per i bambini e i ragazzi di età compresa tra 2 e 18 anni, il raggiungimento di uno z-score per età⁷¹;
- 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 e valori di massa grassa e massa magra adeguati, che in insieme al BMI hanno una più forte associazione con gli outcome respiratori⁷¹⁻⁷³.

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 ossea³⁷.

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 fisica⁷⁴.

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 apparati⁷⁴.

- **Il paziente con FC ha un fabbisogno energetico aumentato del 120-150% rispetto al fabbisogno della popolazione corrispondente per sesso ed età⁷⁰.**
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 riascerbazioni respiratorie, livello di malassorbimento e di infiammazione cronica^{70,75}.
- **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 controversi⁷⁶⁻⁷⁸.

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

- normalizzazione dell'elastasi fecale, miglior controllo glicemico e miglior assorbimento dei nutrienti;
- aumento dei pazienti affetti da FC in sovrappeso ed obesi, passati dal 23% del 2021 al 40% del 2023 con conseguente aumento del rischio di esiti cardiovascolari negativi, diabete, apnee ostruttive del sonno, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia^{79,80}.

L'aumento della capacità all'esercizio nei pazienti affetti da FC in trattamento con i modulatori della proteina CFTR non si può associare in maniera definitiva ai soli modulatori⁸¹, ma anche all'aumento dell'attività fisica abituale e/o all'incremento di partecipazione a programmi di allenamento⁸². Pertanto si dovrebbe abbondare lo stile di cura alimentare tradizionale e incoraggiare un comportamento più sano, con una relazione più positiva con il cibo rispetto al passato⁷¹.

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)^{75,83} e di un possibile ridotto stimolo della sete^{83,84}.**
 - **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 liquidi⁸³.
- **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/ora⁸⁰, 0,4-0,8 litri/ora⁷⁴ di acqua o di bevanda reidratante elettrolitica (sport drink)**, modulando comunque la quantità di liquidi sulla base delle esigenze individuali^{74,85}.

→ **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 professionisti⁷⁴.

- **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)⁷⁴.
→ **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) poiché la perdita di liquidi attraverso la sudorazione e l'escrezione urinaria continua anche nel periodo successivo all'attività fisica⁷⁴.
Dopo la comparsa dei modulatori andrebbe rivisto il valore di introito di sodio, sia durante l'attività fisica che in generale, soprattutto nei pazienti pediatrici⁸⁰.

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 infiammatorie⁷⁰.
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)⁸⁶. 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/elevato⁸⁶.

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 saturi⁸⁷.

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**⁷⁰. 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 intensità⁷⁴.

- **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 glucidica⁸⁸.**
→ **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^{70,89}. Una maggiore attenzione a questi aspetti va posta negli adolescenti, nei soggetti con terapia cortisonica prolungata e nei soggetti malnutriti.

7.2.5 Apporti nutrizionali – Fibre

- **È necessario riconsiderare l'apporto di fibre nella dieta:** prima dei modulatori della proteina CFTR si dava priorità all'intake energetico non considerando una dieta di tipo equilibrato e sano a discapito dell'apporto di fibre, con solo 7 gr/die di fibre. Con l'aumento dei pazienti in sovrappeso ed obesi e della loro longevità si rischia, senza un adeguato apporto di fibre, che i pazienti FC vadano incontro ad un maggior rischio di diabiosi, malattie cardiovascolari e di cancro di colon-retto⁹⁰.

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^{70,91}.

Numerosi studi svolti in soggetti sani non hanno rilevato alterazioni della crescita né in bambini che svolgevano attività ricreative né attività a livello agonistico⁹¹. 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 infezioni⁹¹; essa può essere causa di perdita di funzionalità muscolare e può limitare la capacità di lavoro^{92,93}.

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 negativo⁹⁴.

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 fisica⁴². 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^{95,96}.

- Nei soggetti adulti con malattia grave in terapia con modulatori della proteina CFTR è importante controllo all'incremento ponderale: l'aumento di peso è sempre stato un obiettivo da raggiungere per il paziente FC, soprattutto per i potenziali candidati a trapianto bipolmonare. Con l'avvento dei modulatori si è assistito ad un incremento ponderale, con aumento del grasso addominale e viscerale, giocando un ruolo negativo nello sviluppo di patologie polmonari restrittive⁷⁹.

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 diabetica⁹⁷.** Il CFRD è la complicanza più frequente ed è caratterizzato da una progressiva diminuzione di produzione di insulina⁹⁸. L'attività fisica è consigliata sia in caso di diagnosi di CFRD sia in caso di alterazioni della curva da carico⁹⁹.
- **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^{100,101}.**

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 **110- 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 Marianna Retucci, Priscilla Flavia Borgoni e Anna Meschi

L'avvento delle terapie con i modulatori della proteina CFTR sta modificando radicalmente la storia della FC¹⁰².

Gli effetti positivi delle terapie sulla funzione respiratoria, sulle riacutizzazioni e sulla qualità di vita sono ormai ben documentati^{102,103}. Gli effetti sulla capacità di esercizio sono invece oggetto di crescente attenzione e i risultati degli studi più recenti appaiono promettenti e sempre più consolidanti¹⁰⁴.

Nei pazienti in trattamento con modulatori, diversi lavori hanno dimostrato un aumento della tolleranza allo sforzo, in particolare del VO_2 peak¹⁰⁵⁻¹⁰⁸ e della distanza percorsa al 6MWT¹⁰⁹⁻¹¹¹.

In adolescenti e giovani adulti in terapia con elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, il VO_2 peak è aumentato in media di circa + 5,7 mL/kg/min, pari a un incremento del 15–16% rispetto ai valori pre-trattamento^{112,113}. In studi su adulti, la distanza percorsa al 6MWT è migliorata di circa +15–20 metri a 12 mesi, con un incremento più evidente nei soggetti con funzione respiratoria compromessa ($ppFEV_1 \leq 40\%$)^{114,115}. Tali miglioramenti risultano in parte indipendenti dalle variazioni del FEV_1 , suggerendo che i benefici dell'esercizio in terapia con modulatori riflettano anche un effetto sistemico sul metabolismo e sulla capacità muscolare oltre che una migliore ventilazione¹¹²⁻¹¹⁵.

Sono stati osservati cambiamenti significativi nello stile di vita dei pazienti in termini di attività fisica spontanea. In uno studio è stato registrato un aumento medio del 25% dei passi giornalieri rispetto al periodo precedente, con un incremento significativo dell'attività di intensità moderata¹¹³. Tali variazioni si accompagnano a una riduzione della fatica percepita e a un miglioramento del benessere complessivo con aumento della partecipazione alle attività quotidiane¹¹⁶.

Il miglioramento clinico e funzionale indotto dai modulatori ha sollevato la questione se l'esercizio fisico possa sostituire, in tutto o in parte, le tradizionali tecniche di disostruzione bronchiale.

Una Delphi survey condotta nel Regno Unito tra operatori sanitari, pazienti e caregiver ha indicato che, nei soggetti in fase di stabilità clinica, l'attività fisica potrebbe essere considerata una possibile alternativa parziale alle tecniche di fisioterapia respiratoria, soprattutto se abbinata a esercizi di espirazione forzata¹¹⁷. Il trial ExACT (Exercise for Airway Clearance Trial) ha rappresentato, da questo punto di vista, il primo studio controllato randomizzato volto a valutare l'efficacia e la sicurezza dell'esercizio strutturato come potenziale sostituto della fisioterapia respiratoria nelle persone con FC trattate con modulatori CFTR¹¹⁷⁻¹¹⁹. I risultati preliminari hanno evidenziato che un programma di esercizio supervisionato e personalizzato, condotto per diverse settimane, è sicuro, ben tollerato e privo di impatto negativo sulla funzione respiratoria. I partecipanti hanno riferito un minor carico terapeutico, una migliore gestione autonoma della cura e una percezione di maggiore libertà e benessere. L'esperienza è stata vissuta come più motivante e sostenibile rispetto alla fisioterapia tradizionale, favorendo l'aderenza alle abitudini di attività fisica regolare¹¹⁷⁻¹¹⁹.

Tuttavia la tematica necessita di cautela; un recente consensus internazionale ha evidenziato che, nonostante i benefici indotti dai modulatori, l'esercizio fisico non può ancora essere considerato un sostituto completo delle tecniche di disostruzione bronchiale¹²⁰. Persistono infatti differenze individuali nella risposta al trattamento e una variabilità nella clearance mucociliare che rendono necessario un approccio prudente e personalizzato¹²¹.

L'integrazione di programmi di esercizio strutturato all'interno della cura quotidiana, calibrati sulle capacità individuali e sulle preferenze personali, potrebbe rappresentare una delle strategie più efficaci per garantire aderenza, autonomia e qualità di vita nella popolazione con FC trattata con modulatori CFTR.

I modulatori hanno promosso inoltre l'aumento ponderale con conseguente incremento della massa

grassa a discapito della massa muscolare^{115,116,122}. Da qui deriva la necessità di accompagnare all'attività fisica cardine consigliata (aerobica) un programma di esercizio fisico volto allo sviluppo della forza muscolare.

Diversi studi in corso hanno valutato l'uso delle terapie anche nei neonati e nei bambini facendo emergere come in età pediatrica (≥ 6 anni), elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor mostra efficacia e sicurezza sia nel mondo reale sia a lungo termine, con miglioramenti della funzione polmonare, degli indici sensibili di malattia e con effetti favorevoli su crescita e benessere; i dati su capacità aerobica sono promettenti, ma ancora in evoluzione e sostengono l'integrazione di programmi di esercizio per ottimizzare i benefici funzionali¹²³⁻¹²⁸.

Il futuro impiego su larga scala e l'inizio tempestivo dei modulatori potrebbe portare la popolazione con FC a essere sempre più longeva e quindi più esposta a comorbidità che possono influire sulla capacità di movimento^{129,130}. 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. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. Dwyer TJ, Zainuldin 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
9. Southern KW, Addy C, Bell S C, Bevan A, Borawska U et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis; establishing and maintaining health. *J Cyst Fibros* 2024. doi: 10.1016/j.jcf.2023.12.002.
10. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behavior. *Br J Sports Med*. 2020. doi: 10.1136/bjsports-2020-102955.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Narng I, Pike S, Rosenthal M, Balfour-Lynn M, Bush A. Three-minute step test to assess exercise capacity in children with cystic fibrosis with mild lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 2003. doi: 10.1002/ppul.10213.

20. Lopez-Liria R, Checa-Mayordomo D, Vega-Ramirez FA, Garcia-Luengo AV et al. Effectiveness of video games as physical treatment in patients with cystic fibrosis: systematic review. *Sensors (Basel)* 2022. doi: 10.3390/s22051902.
21. 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.
22. Burnett DM, Barry AN, Mermis JD. Physical activity level and perception of exercise in cystic fibrosis. *Respir Care*. 2020. doi:10.4187/respcare.07193
23. Standards of Care and Good Clinical Practice for the Physiotherapy Management of Cystic Fibrosis. Cystic Fibrosis Trust, 2020.
24. 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.
25. Hebestreit H, Arets HGM, Aurora P, et al. Statement on exercise testing in cystic fibrosis. *Respiration*. 2015. doi:10.1159/000439057.
26. Corda J, Holland AE, Du Berry C, Westrupp N, Cox NS. Validation of the 25 level modified shuttle test in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2023. doi: 10.1002/ppul.26452.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Cox NS, Eldridge B, Rawlings S, Dreger J, Corda J et al. Web-based physical activity promotion in young people with CF: a randomised controlled trial. *Thorax* 2023. doi: 10.1136/thorax-20220218702.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Rand S, Prasad SA. Exercise as part of a cystic fibrosis therapeutic routine. *Expert Rev Respir Med*.

2012. doi:10.1586/ers.12.19.

41. 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.

42. 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.

43. Alexiou C, Ward L, Hume E, Armstrong M, Wilkinson M, Vogiatzis I. Effect of interval compared to continuous exercise training on physiological responses in patients with chronic respiratory diseases: A systematic review and meta-analysis. *Chron Respir Dis*. 2021. doi: 10.1177/14799731211041506.

44. Radtke T, Urquhart DS, Braun J, Barry PJ et al. Cardiopulmonary Exercise Testing Provides Prognostic Information in Advanced Cystic Fibrosis Lung Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2024. doi: 10.1513/AnnalsATS.202304-317OC.

45. Gambazza S, Carta F, Ambrogi F, Bassotti G et al. Limitation of the dichotomized 6-minute walk distance when computing lung allocation score for cystic fibrosis: a 16-year retrospective cohort study. *Disabil Rehabil*. 2023. doi: 10.1080/090638288.2022.20995888.

46. 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.

47. Wickerson L, Grewal R, Singer LG, Chaparro C. Experiences and perceptions of receiving and prescribing rehabilitation in adults with cystic fibrosis undergoing lung transplantation. *Chron Respir Dis*. 2023. doi: 10.1177/14799731221139293.

48. 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.

49. Oelberg DA, Systrom DM, Markowitz DH, et al. Exercise performance in cystic fibrosis before and after bilateral lung transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 1998.

50. 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.

51. 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.

52. 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.

53. 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.

54. 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.

55. Evans AB, Al-Himyary 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.

56. 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.

57. 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.

58. Jennerich AL, Downey L, Goss CH, Kapnadak SG, Pryor JB, Ramos KJ. Computed tomography body composition and clinical outcomes following lung transplantation in cystic fbrosis. *BMC Pulm Med*

2023. doi: 10.1186/s12890-023-02398-4.

59. Kadikar A, Maurer J, Kesten S. The six-minute walk test: A guide to assessment for lung transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 1997.

60. Wickerson L. Exercise training following lung transplant is now evidence-based practice. *J Physiother*. 2013. doi:10.1016/S1836-9553(13)70151-6

61. 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

62. 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.

63. Langer D. Rehabilitation in patients before and after lung transplantation. *Respiration*. 2015. doi:10.1159/000430451.

64. Wickerson L, Grewal R, Singer L G, Chaparro C. Experiences and perceptions of receiving and prescribing rehabilitation in adults with cystic fibrosis undergoing lung transplantation. *Chron Respir Dis* 2023. doi: 10.1177/14799731221139293.

65. Polastri M, Pehlivan E, Reed R M. Inspiratory Muscle Training for Lung Transplant Candidates and Recipients. *Exp Clin Transplant* 2024. doi: 10.6002/ect.2024.0073.

66. Wang P, Gao B, Wang S, Wang Z, Zhao L et al. Effectiveness of pulmonary rehabilitation on exercise capacity in adult patients with lung transplantation: a systematic review and single-arm meta-analysis. *J Thorac Dis* 2024. doi: 10.21037/jtd-24-568.

67. Wickerson L, Rozenberg D, Gottesman C, Helm D, Mathur S, Singer L G. Pre-transplant short physical performance battery: Response to pre-habilitation and relationship to pre- and early post-lung-transplant outcomes. *Clin Transplant* 2020. doi: 10.1111/ctr.14095.

68. Hume E, Ward L, Wilkinson M, Manifield 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.

69. 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.

70. 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.

71. Wilschanski M, Munck A, Carrion E, Cipolli M, Collins S et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guideline on nutrition care for cystic fibrosis. *Clin Nutr* 2024. doi: 10.1016/j.clnu.2023.12.017.

72. Xiao J, Purcell SA, Prado CM, Gonzalez MC. Fat mass to fat-free mass ratio reference values from NHANES III using bioelectrical impedance analysis. *Clin Nutr* 2018. doi:10.1016/j.clnu.2017.09.021.

73. Soltman S, Hicks RA, Naz Khan F, Kelly A. Body composition in individuals with cystic fibrosis. *J Clin Transl Endocrinol* 2021. doi: 10.1016/j.jcte.2021.100272.

74. Thomas DT, Erdman KA, Burke LM. American College of Sports Medicine Joint Position Statement. Nutrition and Athletic Performance. *Med Sci Sports Exerc* 2016. doi: 10.1249/MSS.0000000000000852.

75. 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.

76. 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.

77. 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.

78. Richards ML, Davies PSW, Bell SC. Original Communication Energy cost of physical activity in cystic fibrosis. *Eur J Clin Nutr*. 2001. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601201.

79. Bailey J, Krick S, Fontaine KR. The Changing Landscape of Nutrition in Cystic Fibrosis: The Emergence of Overweight and Obesity. *Nutrients* 2022. doi: 10.3390/nu14061216.

80. Leonard A, Bailey J, Bruce A, Jia S, Stein A et al. Nutritional considerations for a new era: A CF foundation position paper. *J Cyst Fibros* 2023. doi: 10.1016/j.jcf.2023.05.010.
81. Caterini JE, Ratjen F, Barker AR, Williams CA et al. Exercise intolerance in cystic fibrosis-the role of CFTR modulator therapies. *J Cyst Fibros* 2022. doi: 10.1016/j.jcf.2021.11.011.
82. Gruber W, Stehing F, Blosch C, Dillenhoefer S et al. Effects of a Long-Term Monitored Exercise Program on Aerobic Fitness in a Small Group of Children with Cystic Fibrosis. *Int J Environ Res Public Health* 2022. doi: 10.3390/ijerph19137923.
83. 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.
84. 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.
85. 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-
86. 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.
87. Brownell JN, Bashaw H, Stallings VA. Growth and Nutrition in Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019. doi:10.1055/s-0039-1696726.
88. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care* 2010. doi: 10.2337/dc10-1768.
89. 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.
90. Caley LR, Jarosz-Gruffiths HH, Smith L, Gale L et al. Body mass index and nutritional intake following Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor modulator therapy in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2023. doi: 10.1016/j.jcf.2023.06.010.
91. Meyer F, O'Connor H, Shirreffs SM, International Association of Athletics Federations. Nutrition for the young athlete. *J Sports Sci* 2007. doi:10.1080/02640410701607338.
92. Uijterschout 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. 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
98. 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.
99. 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
100. 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.
101. 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.
102. Kapouni N, Moustaki M, Douros K, Loukou I. Efficacy and Safety of Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *Children (Basel)* 2023. doi: 10.3390/children10030554.
103. Ridley K, Condren M. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: The First Triple-Combination Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulating Therapy. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2020. doi: 10.5863/1551-6776-25.3.192.
104. 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.
105. Causer AJ, Shute JK, Cummings MH, Shepherd AI, Wallbanks SR, Pulsford RM, Bright V, Connett G, Saynor ZL. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor improves exercise capacity in adolescents with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2022. doi: 10.1002/ppul.26078.
106. Stastna N, Hrabovska L, Homolka P, Homola L, Svoboda M, Brat K, Fila L. The long-term effect of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on cardiorespiratory fitness in adolescent patients with cystic fibrosis: a pilot observational study. *BMC Pulm Med.* 2024. doi: 10.1186/s12890-024-03069-8.
107. Rysgaard UK, Pedersen CL, Jensen JH, Sørensen L et al. Change in exercise capacity measured by Cardio-pulmonary Exercise Testing (CPET) in Danish people with cystic fibrosis after initiation of treatment with Lumacaftor/Ivacaftor and Tezacaftor/Ivacaftor. *J Cyst Fibros.* 2022. doi: 10.1016/j.jcf.2022.05.009.
108. 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.
109. 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.
110. Salvatore D, Terlizzi V, Francalanci M, Taccetti G, Messori B, Biglia C, Pisi G, Calderazzo MA, Caloiero M, Pizzamiglio G, Majo F, Cresta F, Leonetti G, De Venuto D. Ivacaftor improves lung disease in patients with advanced CF carrying CFTR mutations that confer residual function. *Respir Med.* 2020. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106073.
111. Lauwers E, Belmans D, Mignot B, Ides K, Van Hoorenbeeck K et al. The short-term effects of ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) on regional and distal lung structures using functional respiratory imaging. *Ther Adv Respir Dis.* 2021. doi: 10.1177/17534666211046774.
112. Stastna N, Hrabovska L, Homolka P, Homola L, Svoboda M, Bra K, Fila L. The long-term effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on cardiorespiratory fitness in adolescent patients with cystic fibrosis: a pilot observational study. *BMC Pulmonary Medicine* 2024. doi: 10.1186/s12890-024-03069-8.
113. Causer AJ, Shute JK, Cummings MH, Shephers AI, Wallbanks SR, et al. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor improves exercise capacity in adolescent with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2022. doi: 10.1002/ppul.26078.

114. Connett GJ, Maguire S, Larcombe TC, Scanlan N, Shinde SS et al. Real-world impact of Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor treatment in young people with Cystic Fibrosis: A longitudinal study. *Respir Med* 2025. doi: 10.1016/j.rmed.2024.107882.
115. Gruber W, Koop J, Haegele FA, Falkenberg C, Dewey S, Weisser B, Bosy-Westphal A. Effects of an exercise intervention on Exercise Capacity in Adults With Cystic Fibrosis: A Quasi-Experimental Study Comparing Individuals Treated With and Without Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. *Pediatr Pulmonol* 2025. doi: 10.1002/ppul.71076.
116. Gruber W, Stehling F, Blosch C, Dillenhoefer S, Olivier M, Brinkmann F et al. Longitudinal changes in habitual physical activity in adult people with cystic fibrosis in the presence or absence of treatment with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. *Front Sports Act Living* 2024. doi: 10.3389/fspor.2024.1284878.
117. Saynor ZL, Cunningham S, Morrison L, Main E, Vogiatzis I, Reid S, Urquhart D. Exercise as airway clearance therapy (ExACT) in cystic fibrosis: a UK-based e-Delphi survey of patients, caregivers and health professionals. *Thorax* 2023. doi: 10.1136/thorax-2022-219213.
118. Urquhart DS, Cunningham S, Taylor E, Vogiatzis I, Allen L et al. Exercise as an Airway Clearance Technique in people with Cystic Fibrosis (ExACT-CF): rationale and study protocol for a randomised pilot trial. *NIHR Open Res* 2022. doi: 10.3310/nihropenres.13347.1.
119. Rowbotham NJ, Daniels TE. Airway clearance and exercise for people with cystic fibrosis: Balancing longevity with life. *Pediatr Pulmonol* 2022. doi: 10.1002/ppul.25734.
120. Stanford G, von Berg K, Smith C, Richmond M, Walzel J, Morrison L. Be it resolved airway clearance cannot and should not be replaced by exercise in the era of CFTR modulators-Summary of a Pro/Con debate. *J Cyst Fibros* 2025. doi: 10.1016/j.jcf.2025.05.001.
121. Southern KW, Addy C, Bell SC, Bevan A, Borawska U et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis: establishing and maintaining health. *J Cyst Fibros* 2024. doi: 10.1016/j.jcf.2023.12.002.
122. Radtke T, Smith S, Nevitt SJ, Hebestreit H, Kriemler S. Physical activity and exercise training in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2022. doi: 10.1002/14651858.CD002768.pub5.
123. Daccò V, Rosazza C, Mariani A, Rizza C, Igianni N, Nazzari E et al. Effectiveness and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor treatment in children aged 6-11 years with cystic fibrosis in a real-world setting. *Pediatr Pulmonol* 2024. doi: 10.1022/ppul. 27125.
124. Wainwright C, McColley SA, McNally P, Powers M, Ratjen F, Rayment JH et al. Long-term safety and efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in children \geq 6 years with cystic fibrosis and at least one F508del Allele: a 192-week, phase 3, open-label extension study. *Am J Respir Crit Care Med* 2025. doi: 10.1164/rccm.202502-0512OC.
125. Stahl M, Dohna M, Graeber SY, Sommerburg O, Renz DM, Pallenberg ST et al. Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy on lung clearance index and magnetic resonance imaging in children with cystic fibrosis and one or two F508del alleles. *Eur Respir J* 2024. doi: 10.1183/13993003.00004-2024.
126. Pérez-Ruiz M, Te Bos M, Fernández-García P, de Manuel C, Morales-Tirado A et al. Evaluation of the Impact of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Aerobic Capacity in Children With Cystic Fibrosis Aged 6–11 Years: Actual Observations and Clinical Perspectives. *Arch Bronconeumol* 2025. doi: 10.1016/j.arbres.2025.02.010.
127. Bader-Larsen K, Nielsen BU, Henriksen E, Bryrup T, Leo-Hansen C et al. Body mass, linear growth, and body composition before and after the introduction of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor among children and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr* 2025. doi: 10.1016/j.clnu.2025.09.008.
128. Boat T, Hossain MM, Nakamura A, Hjelm M, Hardie W, Wackler M, Amato A, Dress C. Growth, body composition, and strength of children with cystic fibrosis treated with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI). *Pediatr Pulmonol* 2025. doi: 10.1002/ppul.27463.
129. Montiel FA, Fernández AA, Traversi L, Polverino E. The ageing of cystic fibrosis patients with new modulators: current gaps and challenges. *Expert Rev Respir Med* 2023.

doi:10.1080/17476348.2024.2311109.

130. Goralski JL, Hoppe JE, Mall MA, McColley SA et al. Phase 3 Open-Label Clinical Trial of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged 2-5 Years with Cystic Fibrosis and at Least One *F508del* Allele. Am J Respir Crit Care Med. 2023. doi: 10.1164/rccm.202301-0084OC.