

KOAH'lı Hastalarda Hastalık Süresi ve Şiddeti ile Solunum Fonksiyon Testleri, Yürüme ve BODE İndeksi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Assessment of The Relationship Between Pulmonary Functions, Duration and Severity of Disease With Walking and BODE Index in COPD

Gökşen Kuran¹, İpek Yeldan², Halim İşsever³, Feyza Erkan¹, Hülya Nilgün Gürses⁴

¹ İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, İstanbul

² İstanbul Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu, İstanbul

³ İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı AD, İstanbul

⁴ İstanbul Bilim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Yüksek Okulu Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü, İstanbul

ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı KOAH'lı hastalarda solunum fonksiyonları, yürüme ve BODE indeksini değerlendirerek bu verilerin hastalık süresi ve şiddeti ile aralarındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya gönüllü, 25 stabil KOAH'lı erkek hasta alındı. Hastalara solunum fonksiyon testi (SFT), 6 dakika yürüme testi (6DYT) yapıldı. Hastaların dispneleri "Modifiye Medical Research Council" (MMRC), vizüel analog skala (VAS) ve Borg skalası ile belirlendi. BODE indeksi, miyokardial oksijen tüketimi (MVO₂) ve 6 dakika yürüme işi (6DYI) hesaplandı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 66.8±9.2 yıldır. Beden kitle indeksleri (BKİ) 28.2±2.7 kg/m², SFT'nde FEV₁ ortalaması %56.8±22.7 (1.45±0.55 L), maksimal inspiratuar basınç (PI_{max}) ortalaması 71.7±26.6 cm H₂O, maksimal ekspiratuar basınç (PE_{max}) ortalaması 74.7±40.5 cm H₂O idi. Altı dakika yürüme mesafesi (6DYM) ortalaması 366±65 m idi. Altı DYT sonunda MVO₂, dispne (VAS ve Borg) ve oksijen satürasyonu (SaO₂) anlamlı derecede değişti (p<0.001). Hastalık şiddeti; %FEV₁, %FVC, FEV₁/FVC, dispne (MMRC), BODE indeksi ile (sırasıyla; rs=-0.955, p<0.001; rs=0.793, p<0.001; rs=-0.556, p=0.04; rs=0.527, p=0.007; rs=0.775, p<0.001) ve 6DYT sırasındaki dispne (VAS) ve MVO₂ değişimleriyle (sırasıyla; rs=0.609, p=0.001; rs=0.453, p=0.02) anlamlı ilişki göstermekteydi. Bu ilişkilere yönelik çoklu lineer regresyon modeli oluşturuldu: y=-0.03 FEV₁ (%) + 0.15 dispne (VAS) + 0.08 BODE (F=93.38, p<0.001; R=0.96, R²=0.93) olarak bulundu. Hastalık süresi; BODE indeksi (rs=0.525, p=0.007), dispne (MMRC) (rs=0.571, p=0.003), 6DYM (rs=-0.635, p=0.001), 6DYT sırasındaki dispne değişimi (VAS) (rs=0.533, p=0.006) ile anlamlı olarak ilişkilirdi. Bu ilişkilere yönelik çoklu regresyon modeli oluşturuldu. Hastalık süresi=0.38 dispne (MMRC) -0.30 (F=7.78, p=0.01, R=0.50, R²=0.25) olarak bulundu.

Sonuç: Hem hastalık şiddeti hem de hastalık süresinin dispne (MMRC ve VAS) ve BODE indeksi ile ilişkili bulunması, fizyolojik ölçümlerin yanı sıra semptomların da nicel olarak değerlendirilmesinin takipte yer alması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Anahtar sözcükler: KOAH, hastalık süresi ve şiddeti, BODE indeksi, yürüme kapasitesi

ABSTRACT

Aim: The aim of our study was assessment of pulmonary functions, walking and BODE index and evaluation of relationship with duration and severity of disease in COPD.

Material and method: Twenty-five male patients with stable COPD participated in the study. Patients performed pulmonary function tests (PFT) and six minute walking test (6 MWT). Dyspnea of patients was estimated by "Modified Medical Research Dyspnea Scale", visual analog dyspnea scale (VAS) and Borg scale. BODE index, myocardial oxygen consumption (MVO₂) and six minute walking work were calculated.

Results: Body mass index (BMI) were 28.2±2.7 kg/m², predicted forced expiratory volume in first second (FEV₁) were %56.8±22.7 (1.45±0.55 lt), maximal inspiratory pressures (PI_{max}) were 71.7±26.6 cm H₂O, maximal expiratory pressures were 74.7±40.5 cm H₂O in PFT. Six minute walking distance was 366±65 m. MVO₂, dyspnea (VAS and Borg) and oxygen saturation were significantly changed after the 6 MWT (p<0.001). Severity of disease has shown significantly relationship with %FEV₁, %FVC, FEV₁/FVC, dyspnea (MMRC), BODE index (rs=-0.955, p<0.001; rs=0.793, p<0.001; rs=-0.556, p=0.04; rs=0.527, p=0.007; rs=0.775, respectively; p<0.001 for all), dyspnea (VAS) and MVO₂ in 6 MWT (rs=0.609, p=0.001; rs=0.453 respectively; p=0.02 for all). Multiple linear regression model was developed for this relationship. y=-0.03 FEV₁ (%) + 0.15 dyspnea (VAS) + 0.08 BODE (F=93.38, p<0.001; R=0.96, R²=0.93) was found. Duration of disease was significantly related with BODE index (rs=0.525, p=0.007), dyspnea (MMRC) (rs=0.571, p=0.003), 6 MWD (rs=-0.635, p=0.001), and dyspnea change (VAS) in 6 MWT (rs=0.533, p=0.006). Duration of disease=0.38 dyspnea (MMRC) -0.30 (F=7.78, p=0.01, R=0.50, R²=0.25) was found in multiple linear regression analyses.

Conclusion: Both severity and duration of diseases have been found to be related with dyspnea and BODE index and this reveals that physiological measurement as well as symptoms quantified assessment are necessary to take part in the following of patients.

Keywords: COPD, duration and severity of disease, BODE index, walking capacity

Alındığı tarih: 15 Mart 2008; **Revizyon sonrası alınma:** 7 Haziran 2008; **Kabul tarihi:** 11 Ekim 2008

Yazışma adresi (Address for correspondence): Gökşen Kuran, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD Çapa 34520 İstanbul, Tel: 0 (212) 414 20 00/ 33170; E-posta: goksenkuran@yahoo.com

© 2009 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)

Solunum 2009;11(1):22-25

Solunum Dergisi'ne www.solunum.org.tr adresinden ulaşabilirsiniz.

GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda Sağlık Bakanlığı ve Dünya Sağlık Örgütü'nün birlikte yürüttüğü Ulusal Hastalık Yüku ve Maliyet-Etkinlik Çalışması'nda (Sağlık Bakanlığı, 2000), KOAH Türkiye'de üçüncü ölüm nedeni olarak bulunmuştur (bütün ölümlerin %5.8'i).[1] Bu hastalık geri dönüşümsüz hava yolu kısıtlanması ve dispne ile karakterizedir. Hastalığın seyri sırasında sistemik bulguların gelişmesi, egzersiz kısıtlanması, periferik kas fonksiyon bozukluğu, pulmoner hipertansiyon, beslenme bozukluğu ve tekrarlayan ataklar, hastane yatışına yol açar. Çoğu tedavi yönteminin etkisinin azalmasına bağlı olarak akciğer fonksiyonları azalır. Bununla birlikte gaz değişimi, yürüme mesafesi, fonksiyonel solunum sıkıntısının derecesi ve beslenmede düzelmenin tanımlandığı birkaç çalışma vardır.[2]

Dispne, KOAH'lı hastaların günlük yaşam kalitelerini etkileyen majör semptomlardan biridir.[3] KOAH'lı hastaların çoğu solunum sıkıntılarının aktivitelerle arttığını bildirmişlerdir.[4] KOAH'lı hastaların değerlendirilmesinde yalnızca hava yolu kısıtlanmasının değil, klinik bulguların da değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi yaşam kalitesinin artırılabilmesinde önemlidir.

Çalışmamızın amacı, KOAH'lı hastalarda yürüme, solunum fonksiyonları ve BODE indeksini değerlendirerek bu verilerin, hastalık süresi ve hastalık şiddeti ile aralarındaki ilişkiyi araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya KOAH polikliniğimizde izlenen, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) kriterlerine [5] göre orta-ağır evre KOAH'lı, gönüllü olan 25 erkek stabil hasta alındı. Hastaların yaş ortalamaları 66.8±9.2 yıldır.

Ağır kardiyak yetmezlik, pnömotoraks, pulmoner emboli, oksijene cevapsız ağır hipoksemi, kafa içi basınç artışı sendromu, yeni geçirilmiş nörocerrahi, timpanik membran rüptürü, yürümeye engel alt ekstremitte problemi olan hastalar, çalışmanın dışında bırakıldı.

Bütün hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süresi, ek hastalıklar, oksijen ve/veya non-invazif mekanik ventilasyon kullanma durumları, son bir yıllık acil başvuru ve hastane yatışı sa-

Tablo I. Hastaların özellikleri

BKİ	28.2±2.7 kg/m ²
FEV ₁	1.4±0.5 L (beklenen değerin %56.8±22.7)
FVC	2.6±0.7 L (beklenen değerin %77.9±20.8)
FEV ₁ /FVC	%56.9±22.7
PI _{maks}	71.7±26.6 cm H ₂ O (%68.4±24.3)
PE _{maks}	74.7±40,5 cm H ₂ O (%42.8±17.6)
MMRC evre	min 0, med 1, maks 4
6 dakika yürüme mesafesi (6DYM)	366±65 m (beklenen değerin %79.6±13.1)
BODE skoru	2.32±2.29 (min 0, med 2, maks 7)
6 dakika yürüme işi	27,014.4±6,279.9 kg·m

yıları kaydedildi. Hastalara ATS/ERS kriterlerine göre solunum fonksiyon testi (SFT); FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, PEF, ağız içi basınç ölçümleri; maksimal inspiratuar basınç [PI_{maks}] ve maksimal ekspiratuar basınç [PE_{maks}] (V_{max} 229 Sensormedics) [6], ATS 2002 kılavuzuna göre 6 dakika yürüme testi (6DYT) [7], Borg Dispne ve Yorgunluk skalasının modifiye şekli (10 puanlık) [8], Vizüel Analog Dispne Skalasının (VAS) 10 cm'lik şekli [9], "Modifiye Medikal Araştırma Komitesi Dispne Skalası" (MMRC, Modified Medical Council Research Dispnea Scale) [10,11] uygulandı. Beden kitle indeksi (BKİ), hava akımı kısıtlanması (FEV₁: 1. saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi), dispne ve 6DYT mesafesinden (6DYM) (metre) oluşan ve KOAH'ta mortaliteyi belirleyen indeks olan BODE indeksi [12] değerlendirildi. BODE indeksi 0-10 arasında puanlanan dört kategoriden oluşmaktadır. 0-2 puan 1. kategori, 3-4 puan 2. kategori, 5-6 puan 3. kategori ve 7-10 puan 4. kategori olarak ifade edilmektedir. BODE indeksine göre yüksek değerler, mortalite riskinin arttığını göstermektedir.[11]

Hastaların vücut ağırlığı (kg) ile 6 dakika yürüme mesafesinin (m) çarpımı ile 6 dakika yürüme işi (6DYİ) (kg·m) [12] ve "kalp hızı × sistolik kan basıncı × 10⁻² (atım/dak.mmHg)" ile miyokard oksijen tüketimi hesaplandı.

Tablo II. Altı dakika yürüme testi (6DYT) öncesi ve sonrası değişimler

	6DYT öncesi (ort±SS)	6DYT sonrası (ort±SS)	
MVO ₂ (atım/dak.mmHg)	114.4±25.4	163.1±40.1	<i>p</i> < 0.001 <i>z</i> = 4.4
SaO ₂ (%)	95.2±1.7	91.6±5.6	<i>p</i> < 0.001 <i>t</i> = 4.0
VAS (cm)	1.6±1.7	3.1±2.1	<i>p</i> < 0.001 <i>z</i> = 4.0
Borg Dispne Skoru (skor kategorisi)	0.9±1.1 (min 0, med 1, maks 3)	2.44±1.39 (min 0, med 2, maks 6)	<i>P</i> < 0.001 <i>z</i> = 3.9

Tablo III. Hastalık şiddeti ile parametreler arasındaki ilişki

	%FEV ₁	%FVC	FEV ₁ /FVC	MVO ₂	MMRC	BODE	VAS
rs	-0.95	0.79	-0.55	0.45	0.52	0.77	0.61
p	<0.001	<0.001	0.04	0.02	0.007	<0.001	0.001

Tablo IV. Hastalık süresi ile parametreler arasındaki ilişki

	MMRC	BODE	VAS	6DYM
rs	0.57	0.53	0.53	-0.63
p	0.003	0.007	0.006	0.001

Altı DYT öncesi ve sonrası kan basıncı, kalp hızı (atım/dak), solunum hızı (soluk/dak) ve pulse oksimetre (BCI 3301) ile SaO₂ (%) ölçüldü. Dispne algılaması, Borg dispne ve yorgunluk skalası ve VAS dispne skalası (cm) ile değerlendirildi.

İstatistiksel analizde, değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi. Altı DYT öncesi ile sonrası arasındaki farklar Wilcoxon işaretli sıra testi ve eşlendirilmiş t testi ile değerlendirildi. Ölçülen bütün parametrelerin hastalık şiddeti ve süresi ile ilişkilerinin değerlendirilmesi için çift-değişkenli analizlerde "Spearman" sıra korelasyon katsayısına bakıldı, çokdeğişkenli analizlerde hastalık şiddeti ve hastalık süresi bağımlı değişken olarak alınarak aşamalı lineer çoklu regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık p<0.05 ve iki yönlü olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların özellikleri TABLO I'de listelenmiştir.

Altı DYT öncesinde ve sonrasında değerlendirilen Borg dispne skoru test öncesinde 0.9±1.1 iken sonrasında 2.44±1.39 (değişim 1.46±1.27; p<0.001, z=3.9); VAS'a göre dispne test öncesinde 1.6±1.7 cm iken sonrasında 3.1±2.1 cm (değişim 1.5±1.4 cm; p<0.001 z=4.0); oksijen saturasyonu test öncesi ortalama %95.2±1.7, test sonrası %91.6±5.6 (değişim %3.6±4.5; p<0.001 t=4.0) ve MVO₂ test öncesi 114.4±25.4 atım/dak.mmHg, test sonrası 163.1±40.1 atım/dak.mmHg idi (değişim 48.7±23.5; p<0.001 z=4.4) (TABLO II).

Hastalık şiddeti; %FEV₁, %FVC, FEV₁/FVC, MMRC, BODE indeksi ile (sırasıyla; rs=-0.955, p<0.001; rs=0.793, p<0.001; rs=-0.556, p=0.04; rs=0.527, p=0.007; rs=0.775, p<0.001) ve 6DYM sırasındaki dispne (VAS) ve MVO₂ değişimleriyle (sırasıyla; rs=0.609, p=0.001; rs=0.453, p=0.02) anlamlı ilişki göstermekteydi. Bu ilişkilere yönelik çoklu lineer regresyon modeli oluşturuldu: Hastalık şiddeti=-0.03 FEV₁ (%) +0.15 dispne (VAS) +0.08 BODE (F=93.38, p<0.001; R=0.96, R²=0.93) olarak bulundu (TABLO III).

Hastalık süresi, BODE indeksi (rs= 0.525, p= 0.007), MMRC (rs= 0.571, p= 0.003), 6DYM (rs= -0.635, p= 0.001) ve 6DYM öncesi ve sonrası arasındaki VAS değişimi (rs= 0.533, p= 0.006) ile anlamlı olarak ilişkiliydi. Bu ilişkilere yönelik çoklu regresyon modeli oluşturuldu. Hastalık süre-

si=0.38 dispne (MMRC) -0.30 (F=7.78, p=0.01, R=0.50, R²=0.25) olarak bulundu. Modeli açıklayan değişkenin sadece dispne (MMRC) olduğu görüldü (TABLO IV).

TARTIŞMA

KOAH'lı hastaların takibi için pek çok ölçümün ortaya çıkması ve uygulanması gerekmiştir.[13] Çalışmamızda, KOAH'lı hastalarda hem hastalık süresi hem de hastalık şiddeti ile dispne (MMRC, VAS) ve BODE indeksi arasında anlamlı ilişki bulunmuş olması, bu gerekliliği doğrulamaktadır.

KOAH'lı hastalarda dispne, egzersiz kapasitesinin azalmasının majör nedenlerindedir.[14] Çalışmamızda 6DYM sırasında Borg ve VAS dispne skalaları ile değerlendirilen dispne dereceleri anlamlı olarak artmıştır (Borg skalasına göre başlangıçta 0.9±1.1; min 0, med 1, maks 3 iken test sonunda 2.44±1.39; min 0, med 2, maks 6; VAS'a göre başlangıçta 1.6±1.7 cm iken test sonunda 3.1±2.1 cm).

Schlecht ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dispnenin KOAH'lı hastalar arasındaki hasta merkezli sonuçları, spirometrik değerlendirmelerden daha iyi yansıttığı gösterilmiştir.[15] Bizim hasta grubumuzda dispne (MMRC) ile %FEV₁, %FVC arasında anlamlı korelasyon (sırasıyla rs=-0.56, p=0.003 ve rs= -0.46, p= 0.02) bulunmuştur.

Amerikan Toraks Derneği (ATS) KOAH tedavisinin bu hastalığı olan kişilerin heterojen popülasyonlarının standardize kategorizasyonunu sağlayan derecelendirme sistemi ile büyük oranda kolaylaşacağını göstermiştir.[16] BODE indeksi, standardize kategorizasyon sağlayan bir indekstir. Çalışmamızda BODE indeksi ortalamasını 2.32±2.29 (min 0, maks 7, med 2) olarak bulduk. Bu değerler hasta grubumuzun mortalite riski düşük olan 1. kategoriye uyduğunu göstermektedir. Hastalarımızın vücut kitle indekslerinin (28.2±2.7 kg/m² (kilolu)) yüksek ve MMRC ile ifade edilen günlük yaşam aktiviteleri sırasındaki dispneyi değerlendiren dispne evrelerinin ortancasının 1. evre oluşu bu sonucun olası nedenlerindedir.

Mota ve arkadaşlarının [17] yaş ortalamaları 62±2 yıl olan ağır KOAH'lı hastalarda ekspiratuar kas eğitiminin klinik sonuçlarını araştıran çalışmalarında 6DYM başlangıç değerleri 421±34 m, Carter ve arkadaşlarının [12] 45-81 yaş aralığındaki orta-ağır KOAH'lı hastalarda yaptıkları çalışmada 6DYM 403.0±81.6 m, bizim çalışma grubumuzda ise

366±65 m idi. Çalışma grubumuzun 6DYM ortalamaları Enright ve arkadaşlarının [18] belirledikleri formüle göre beklenen değer %79.6±13.1'iydi. Bu ortalamaya göre örneklemimizin 6DYM'lerinin az miktarda etkilendiği görünmektedir. Diğer çalışmalardaki 6DYM verileri, beklenen değer yüzdesi olarak verilmediği için, karşılaştırma yapamadık, ancak metre cinsinden yukarıda söz edilen çalışmadaki değerlerden biraz düşük kalmıştır. Bunun nedenlerinden biri, ilk çalışmada hastaların yaş ortalamasının daha küçük oluşu, ikinci çalışmada ise yaş açısından daha geniş aralıklı bir gruba ele alınmaları olabilir.

Carter ve arkadaşlarının 45-81 yaş aralığındaki orta-ağır KOAH'lı hastalarda 6DYİ'nin fonksiyonel kapasiteyi belirleyen diğer parametrelerle uyumlu ve yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğunu gösterdikleri çalışmada [12], 6DYİ ortalama 32,637.0 ± 10,314.8 kg-m olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda 6DYİ ortalama 27,014.4±6,279.9 kg-m idi.

Terzano ve arkadaşları [19], KOAH şiddetleri farklı olan hastalarda yaptıkları bir çalışmada, hem PI_{maks} hem de PE_{maks} 'ın FEV_1 azalması daha fazla olan hastalarda daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Bizim hastalarımızda da FEV_1 azalması ağız basınçlarını etkilemiştir, ancak PE_{maks} etkilenimleri PI_{maks} 'a göre daha fazla olmuştur.

Çalışmamızda hem hastalık şiddeti hem de hastalık süresinin dispne (MMRC ve 6DYT sırasındaki VAS değişimi) ve BODE indeksi ile ilişkili bulunması, hastalık değerlendirilmesinde fizyolojik ölçümlerin yanı sıra semptomların da nicel olarak değerlendirilmesinin hastalığın takibinde yer alması gerektiğini ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ulusal Hastalık Yüku ve Maliyet Etkililik Projesi (Sağlık Bakanlığı, 2000)
2. Cote CG, Celi BR. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. *Eur Respir J* 2005;26:630-636.
3. Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, et al. A comparison of the level of dyspnea vs disease severity in indicating the health-related quality of life of patients with COPD. *Chest* 1999; 116:1632-1637.
4. Mahler DA, Criner GJ. Assessment tools for chronic obstructive pulmonary disease: Do newer metrics allow for disease modification? *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:507-511.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Date last accessed: July 13 2006. Date last updated: 2005.
6. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. ATS/ERS Task Force: Standardisation of lung function testing. *Eur Respir J* 2005;26:319-338.
7. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111-117.
8. Borg GAV. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14: 377-381.
9. Mador MJ, Kufel TJ. Reproducibility of visual analog scale measurements of dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:82-87.
10. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:581-586.
11. Celi BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350:1005-1012.
12. Carter R, Holiday DB, Nwasuruba C, et al. 6-minute walk work for assessment of functional capacity in patients with COPD. *Chest* 2003;123:1408-1415.
13. Gürses HN. KOAH'ta rehabilitasyon. In: Umut S, Yıldırım N, eds. Kronik obstrüktif akciğer hastalıkları. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kitap Dizisi- 4. İstanbul, 2005.
14. Ruiz de Oña Lacasta JM, García de Pedro J, Puente Maestu L, et al. Effects of muscle training on breathing pattern in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol* 2004;40:20-23.
15. Schlecht NF, Schwartzman K, Bourbeau J. Dyspnea as clinical indicator in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis* 2005;2:183-191.
16. Celi BR, Calverley PMA, Rennard SI, et al. Proposal for a multidimensional staging system for chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005;99:1546-1554.
17. Mota S, Güell R, Barreiro E, et al. Clinical outcomes of expiratory muscle training in severe COPD patients. *Respir Med* 2007;101:516-524.
18. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1384-1387.
19. Terzano C, Ceccarelli D, Conti V, et al. Maximal respiratory static pressures in patients with different stages of COPD severity. *Respir Res* 2008;8:21-29.