

# 29. Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)

## Författare

Margareta Emtner, medicine doktor, universitetslektor, specialistsjukgymnast, Uppsala universitet och Akademiska sjukhuset, Uppsala

## Sammanfattning

Nedsatt fysisk prestationsförmåga är vanlig hos personer med kroniskt obstruktiv lungsjukdom. Destruktion av de små luftvägarna och av alveolerna, inflammation i luftrören samt en försämrad skelettmuskelstyrka bidrar till den nedsatta prestationsförmågan. Fysisk träning förbättrar den fysiska förmågan samt minskar dyspnén (andfäddheten). Alla bör rekommenderas att vara fysiskt aktiva i vardagen under minst 30 minuter per dag, 5–7 dagar per vecka. Dessutom ska deltagande i fysisk träning uppmuntras. Träningen bör bestå av aerob träning (konditionsträning), dynamisk styrketräning och rörlighetsträning (se tabell nedan). Lämpliga aktiviteter är cykelträning, gångträning samt land- eller vattengymnastik. Ingen träning bör ske vid en saturation (syrgasmättnad) under 88–90 procent.

Träningsform	Intensitet	Frekvens	Duration
Aerob (konditions-) träning	Lågintensiv: 55–70 % av max HF* 40–60 % av VO <sub>2</sub> -max**	2–5 ggr per vecka	≥ 30 min
	Högintensiv: > 70 % av max HF > 60 % av VO <sub>2</sub> -max 60–80 % W-max***	2–3 ggr per vecka	≥ 30 min
Dynamisk styrketräning Ben-, höft-, bål- och skuldermuskulatur	70 % av 1 RM****	2 ggr per vecka	8–12 repetitioner, 2–3 set

\* Max HF = maximal hjärtfrekvens.

\*\* VO<sub>2</sub>-max = maximal syreupptagningsförmåga.

\*\*\* W-max = maximal arbetsförmåga mätt i watt.

\*\*\*\* RM = repetitionsmaximum. 1 RM motsvarar den största belastning som kan lyftas genom hela rörelsebanan endast en gång.

## Definition

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) definieras på följande sätt: ”Kroniskt obstruktiv lungsjukdom är en sjukdom som kan förebyggas och behandlas. Den har extrapulmonella effekter som kan bidra till svårighetsgraden hos den enskilda patienten. Den pulmonella komponenten karakteriseras av luftflödesbegränsning som inte är fullt reversibel. Luftflödesbegränsningen är vanligtvis progressiv och förenad med en abnorm inflammatorisk respons, i lungvävnad och luftrör, till föroreningar eller gaser (1).

## Orsak och riskfaktorer

KOL orsakas huvudsakligen av rökning (80–95 %), men sjukdomen kan även uppkomma hos icke rökare. Stigande ålder, ärftlighet, låg socioekonomisk grupp, yrkesmässig exponering för industriella luftföroreningar och stadsmiljö ökar risken för att utveckla sjukdomen (2). Trots att risken för att utveckla KOL inte påverkas av kön, vet man att effekten av rökning är större för kvinnor. Personer med en medfödd brist på enzymet alfa-1-antitrypsin kan utveckla KOL, framför allt om de är rökare. När det gäller rökning föreligger ett tydligt dos-respons-förhållande, det vill säga ju fler ”rökår”, desto större risk för att utveckla KOL (2).

## Förekomst

KOL är en folksjukdom som företrädesvis förekommer hos äldre personer. I de nordiska länderna har 4–6 procent av den vuxna befolkningen KOL (2). Prevalensen bland 45-åriga rökare är 5 procent och därefter stiger den till 25 procent bland rökare som är 60 år samt 50 procent bland rökare som är 75 år (2). Cirka 50 procent har en mild KOL, drygt en tredjedel medelsvår och övriga svår KOL. Under 1990- och 2000-talen har mortaliteten ökat. Enligt dödsorsaksregistret avled 2003 i Sverige 2 558 personer med KOL. Dödligheten är relaterad till sjukdomens svårighetsgrad.

## Patofysiologi

KOL är en sjukdom som karakteriseras av luftflödesbegränsning, vilken endast undantagsvis är reversibel, det vill säga kan gå tillbaka. Sjukdomen är progressiv och kännetecknas av en inflammatorisk process i luftvägar och lungvävnad. Konsekvensen av detta är en förlust av elastisk återfjädring och ökad luftvägsresistans, som begränsar både utandnings- och inandningsförmågan. I ett senare skede av sjukdomen sker en förtjockning av kärlväggarna, som påverkar gasutbytet negativt och kan medföra såväl hypoxi (låg syrgashalt) som hyperkapni (hög koldioxidhalt). I allvarliga fall kan ett förhöjt blodtryck i lungkretsloppet utvecklas, så kallad pulmonell hypertension. Denna påverkar högra delen av hjärtat med högersidig svikt, cor pulmonale, som i sin tur kan leda till ödemutveckling i kroppen. Vidare uppstår en dynamisk hyperinflation, det vill säga en ökad mängd luft finns kvar i

lungorna (3). Den dynamiska hyperinflationen medför ett försämrat längd–spänningsförhållande för diafragmamuskeln, som leder till ett ökat andningsarbete.

KOL är inte bara en lungsjukdom utan en systemsjukdom, det vill säga även andra organ och system i kroppen är påverkade (4). Personer med KOL har ofta en sänkt kardiovaskulär kapacitet, nedsatt perifer skelettmuskelstyrka, hormonella förändringar (sänkta nivåer av anabola steroider), systemisk inflammation samt ökad energiomsättning i vila. Detta försämrar möjligheterna att vara fysiskt aktiv (5, 6). Den perifera skelettmuskulaturen uppvisar både strukturella och biokemiska förändringar; låg andel typ I-fibrer (oxidativa) och en stor andel typ II-fibrer (glykolytiska), minskad muskelmassa, minskad kapillär-täthet och minskad andel aeroba enzymer (7).

### *Diagnos och symtom*

Diagnosen ställs vid symtom såsom långvarig hosta, upphostningar, dyspné, ökat andningsarbete, ökad sekretproduktion, hyperreaktivitet samt vid en långvarig rökhistoria och långvarig symtomutveckling. Diagnosen bekräftas utifrån en lungfunktionsundersökning, där FEV<sub>1</sub> ska vara mindre än 0,70. FEV<sub>1</sub> % är kvoten av FEV<sub>1</sub> (forcerad expiratorisk volym under en sekund) och (F)VC (FVC = forcerad vitalkapacitet och VC = lugn vitalkapacitet, där det högsta värdet av FVC respektive VC används) (FEV<sub>1</sub> % = FEV<sub>1</sub>/(F)VC). Fastställande av KOL-diagnosen kräver även ett reversibilitetstest, det vill säga en spirometriundersökning efter inhalation av beta-2-stimulerare. KOL graderas i fyra stadier utifrån värdet på FEV<sub>1</sub>. Personer som har FEV<sub>1</sub> % under 0,70 och FEV<sub>1</sub> lika med eller över 80 procent av förväntat värde har preklinisk KOL, FEV<sub>1</sub> mellan 50–79 procent lindrig KOL, FEV<sub>1</sub> mellan 30–49 procent medelsvår KOL och FEV<sub>1</sub> under 30 procent av förväntat värde svår KOL (1).

### *Prognos*

Personer med en nedsatt lungfunktion (FEV<sub>1</sub> < 50 % av förväntat värde) har en högre mortalitet (8). Om det samtidigt föreligger en pulmonell hypertension är prognosen ytterligare försämrad (9). Personer med hypoxi (nedsatt syrgashalt i blodet) och hyperkapni (höjd koldioxidhalt i blodet) har också en sämre överlevnad liksom de med nedsatt nutritionsstatus och funktionell status (exempelvis nedsatt gångsträcka) (10, 11). Medelålders personer med måttlig eller svår sjukdom som slutar röka lever i snitt sju år längre än de som fortsätter att röka.

### *Behandlingsprinciper*

Rökstopp är den mest effektiva behandlingen och medför minskad dödlighet samt minskade symtom (hosta och sekretproduktion). Rehabilitering som omfattar fysisk träning, utbildning, kostöversyn med mera, är viktig och förbättrar den fysiska förmågan, livskvaliteten och dyspnén (12). Den farmakologiska behandlingen omfattar bronkdilaterande

läkemedel såsom tiotropium, ipratropium och beta-2-stimulerare. Inhalationssteroider rekommenderas för personer med FEV<sub>1</sub> lägre än 50 procent av förväntat värde (13). Kontinuerlig oxygenbehandling (syrgasbehandling) för personer med andningssvikt är nödvändig och ökar livslängden (14). Personer med KOL bör även profylaktiskt ta influensavaccin och pneumokockvaccin.

## *Effekter av fysisk aktivitet*

Fysisk träning och fysisk aktivitet har visat positiva effekter både fysiologiskt och psykologiskt. Förutom att den fysiska kapaciteten förbättras efter en träningsperiod blir patienter med KOL, som deltagit i träning, mindre rädda för att anstränga sig och blir mer fysiskt aktiva i sitt dagliga liv (15, 16). Livskvaliteten (sjukdomskontroll och dyspné) förbättras, känslan av välmående ökar (17) och morbiditeten minskar (18). Däremot har ingen träningsstudie visat någon förändring av lungfunktionen (16).

### *Akuta effekter av konditionsträning*

Syreupptagningsförmågan (VO<sub>2</sub>-max), som är sänkt hos personer med KOL, ökar signifikant efter en träningsperiod (19, 20). Även uthållighetsförmågan ökar signifikant (21). Minutventilation (VE), hjärtfrekvens, dyspné, blodlaktatnivå samt hyperinflation sjunker för samma arbete (19, 20, 22, 23). I skelettmuskulaturen ökar de oxidativa enzymerna (24) och syreextraktionen förbättras (25) som resultat av en träningsperiod. Den maximala arbetsbelastningen ökar 13–24 procent, medan uthållighetsförmågan ökar i medeltal 87 procent, det vill säga störst effekt uppnås på uthållighetsförmågan (26).

### *Akuta effekter av styrketräning*

Styrketräning för benen förbättrar muskelstyrkan och muskeluthålligheten (27, 28). Dessutom kan den aeroba förmågan förbättras (29, 30)

### *Akuta effekter av aerob träning i kombination med styrketräning*

Att kombinera styrketräning och aerob träning förbättrar både muskelstyrkan och den aeroba förmågan (31, 32).

### *Långtidseffekter*

De studier som granskat långtidseffekter av fysisk träning har visat att träningen måste uppehållas, om än på en något lägre nivå, för att man ska kunna bibehålla de positiva effekter som uppnåtts (16).

## Indikationer

Alla personer med KOL som har en sänkt livskvalitet och/eller sänkt fysisk förmåga bör erbjudas rehabilitering som omfattar fysisk träning (1). Träningen kan ske när patienterna är i ett stabilt skede av sjukdomen, men även i nära anslutning till en försämringsperiod (33). Alla personer med KOL kan delta i fysisk träning oberoende av ålder och sjukdomens svårighetsgrad.

## Ordination

Den fysiska prestationsförmågan hos personer med KOL är nedsatt och det är av stort värde både fysiskt och psykiskt att alla bedriver någon form av fysisk träning. All fysisk träning bör vara allsidig, det vill säga omfatta aerob träning (konditionsträning), styrketräning (uthållighetsstyrka) samt rörlighetsträning (se tabell 1) (34). Träningen ska starta med en uppvärmningsdel och avslutas med nedvarvning och stretching.

Träningen bör inledningsvis ske under kontrollerade former under ledning av sjukgymnast. I samband med träningen är det viktigt att mäta syrgasmättnad (saturation). Saturationen bör inte understiga 88–90 procent. Om saturationen sjunker bör i första hand arbetsbelastningen (intensiteten) och/eller durationen (varaktigheten) av träningen sänkas. Slutna läppandning under träningen kan användas för att bibehålla saturationen på en acceptabel nivå, det vill säga  $\geq 90$  procent. Träning med extra syrgastillförsel bör ske för hypoxiska personer och för personer som desaturerar under träning ( $\text{SaO}_2 < 88\%$ ) (14). Det har även visats att normoxiska personer med KOL kan träna på en högre intensitet och därmed förbättras mer om de får extra syrgas under träningen (21). Patienter som behöver extra syrgas under träningen bör dock sträva efter att träna utan extra syrgastillförsel, så att de om möjligt kan slussas ut till träning utanför sjukvårdens regi. Personer med lågt BMI-värde (BMI, body mass index  $< 22$ ) bör rekommenderas att tillföra extra näringsämnen, så att den perifera muskelstyrkan och den aeroba kapaciteten kan öka. Premedicinering med bronkvidgande medicin kan rekommenderas till dem som brukar ha hjälp av medicinen.

Både patienter med lindrig och svår grad av sjukdomen kan träna aerobt på hög intensitetsnivå (22, 35). För otränade kan det dock vara bra att starta på en låg intensitetsnivå. Patienter med svår ventilationsbegränsning kan rekommenderas att starta med styrketräning eller endast rörlighetsträning.

Tabell 1. Beskrivning av olika träningsformer.

Träningsform	Intensitet	Frekvens	Duration
Aerob (konditions-) träning	Lågintensiv: 55–70 % av max HF* 40–60 % av VO <sub>2</sub> -max**	2–5 ggr per vecka	≥ 30 min
	Högintensiv: > 70 % av max HF > 60 % av VO <sub>2</sub> -max 60–80 % W-max***	2–3 ggr per vecka	≥ 30 min
Dynamisk styrketräning Ben-, höft-, bål- och skuldermuskulatur	70 % av 1 RM****	2 ggr per vecka	8–12 repetitioner, 2–3 set

\* Max HF = maximal hjärtfrekvens.

\*\* VO<sub>2</sub>-max = maximal syreupptagningsförmåga.

\*\*\* W-max = maximal arbetsförmåga mätt i watt.

\*\*\*\* RM = repetitionsmaximum. 1 RM motsvarar den största belastning som kan lyftas genom hela rörelsebanan endast en gång.

**Aerob träning** kan ske lågintensivt eller högintensivt och antingen kontinuerligt eller i form av intervaller. Effekterna av de två träningsformerna är likvärdiga (36). Alla aktiviteter som involverar stora muskelgrupper och därmed belastar de syretransporterande organen är värdefulla. Lämpliga aktiviteter är cykelträning, gångträning samt land- eller vattengymnastik (26). Vid intervallträning bör 2–3 minuters högintensiv träning varvas med lågintensiv träning eller aktiv vila under 1–2 minuter. Träningen bör pågå under minst 8–10 veckor (26). Störst effekt (mätt som syreupptagningsförmåga) av träningen uppnås vid högintensiv träning (22, 37).

**Styrketräning** ska omfatta uthållighetsstyrketräning och riktas framför allt mot den muskulatur som används vid förflyttning (38). Träning för bål- och skuldermuskulatur bör också ingå. Varje övning bör utföras 8–12 gånger och upprepas 2–3 gånger på en intensitet av 70 procent av 1 RM (RM = repetitionsmaximum. 1 RM motsvarar den största belastning som kan lyftas genom hela rörelsebanan endast en gång) (26). Inledningsvis är det dock fullt tillräckligt att endast utföra en omgång. En viloperiod på 1–3 minuter bör läggas in mellan varje omgång. Träningen bör pågå under minst 8–10 veckor. Vid låg intensitet i träningen (40–50 % av 1 RM) kan träningen ske dagligen, men vid en högre intensitet (70–80 % av 1 RM) bör träningen ske 2 gånger per vecka (37, 39, 40).

**Rörlighetsträning** bör omfatta rörlighetsövningar för nack-, skulder-, thorax-, lår- och vadmuskulatur och bör ingå i varje träningspass.

## Verkningsmekanismer

Vid aerob träning ökar i skelettmuskulaturen de enzymer som stimulerar till oxidativ metabolism och syreextraktionen förbättras (7). Antalet mitokondrier ökar och blodlaktatnivåerna sjunker för samma grad av arbetsbelastning, det vill säga syre kan omsättas bättre och därmed förbättras den aeroba kapaciteten (20). Minutventilationen minskar och syreupptagningsförmågan ( $VO_2$ ) ökar (19, 20, 22). Vid styrketräning ökar tvärsnittsytan för typ I- och IIa-fibrer. Livskvalitet och symtom förbättras av fysisk träning. Troligen är det en effekt av både fysisk och psykisk art.

## Funktionstester

Ett funktionstest bör alltid föregå fysisk träning dels för att kunna planera en adekvat träning, dels för att kunna utvärdera träningen. Vid all testning ska mätning av saturationen ske.

### *Cykeltest och test på löpband (treadmill)*

Standardiserade maximala eller submaximala tester genomförs för att undersöka vad patienten tolererar och vad som begränsar fysisk ansträngning. Registrering av hjärtfrekvens, EKG, blodtryck, saturation, andfåddhet, ansträngning och bröstsmärta ska ske såväl under som en kort tid efter testet. OBS! Vid misstanke om hjärtsjukdom bör EKG och blodtryck mätas upp till 5 minuter efter belastningsstopp.

### *Gångtest*

Standardiserade gångtest används i kliniska sammanhang ofta för att bedöma den fysiska kapaciteten relaterad till aktiviteter i dagliga livet. Incremental Shuttle Walking Test (ISWT) (41) är ett maximalt test där gånghastigheten ökar varje minut. Endurance Shuttle Walking test (ESWT) (42) är ett uthållighetstest med samma hastighet under hela testet. Under båda dessa test går patienten runt två koner som är placerade 9 meter ifrån varandra. Vid 6-minuters och 12-minuters gångtest uppmanas patienten att gå så långt som möjligt under 6 respektive 12 minuter på en uppmätt sträcka i en korridor (43, 44). Vid samtliga gångtest mäts gångsträcka, hjärtfrekvens, saturation samt upplevd ansträngning och andfåddhet mätt med Borgskalan (45).

### *Muskelfunktion*

Såväl dynamisk muskelstyrka som uthållighet kan mätas med isokinetisk apparatur. Dessutom kan dynamisk muskelstyrka mätas genom repetitionsmaximum (RM). Dynamisk uthållighetsstyrka mäts lämpligen genom att personen gör ett maximalt antal

upprepningar med en given belastning. Efter en träningsperiod upprepas samma test med samma belastning. En ökning i antalet repetitioner är ett uttryck för en ökning av muskeluthålligheten.

### *Skattning av livskvalitet och symtom*

Generell hälsorelaterad livskvalitet kan mätas med exempelvis Short Form 36 Health Survey (SF-36) (46) medan sjukdomsspecifik livskvalitet ofta mäts med Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ) (47) eller St Georges Respiratory Questionnaire (48). Graden av symtom kan mätas med Visuellt Analog Skala (VAS) eller Borgs skala.

### *Risker*

Inga allvarliga incidenter behöver ske om patienten genomgått ett funktionstest med EKG-registrering före träningsstart, så att de fysiska begränsningar som patienten uppvisar är väl kända för den som ansvarar för/leder träningen. Ingen hård träning ska ske vid pågående försämring av sjukdomen. En stor del av patienterna med KOL har även en nedsatt hjärtfunktion och högt blodtryck. Blodtrycket behöver följas under träningen.

### *Acknowledgement*

Tack till Olav Kåre Refvem, legitimerad läkare, specialist i lungsjukdomar, och Carl Chr Christensen, medicine doktor, Glitreklinikken, Hakadal, Norge, för konstruktiva synpunkter och uppdateringar.



## Referenser

1. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007 Sep 15;176:532-55
2. Lundbäck B. KOL-prevalens, incidens och riskfaktorer. I: Larsson K, red. KOL. Kroniskt obstruktiv lungsjukdom. Stockholm: Boehringer Ingelheim AB; 2006.
3. O'Donnell DE, Reville SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001;164:770-7.
4. Agustí AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:347-60.
5. Bernard S, LeBlanc P, Whittom F, Carrier G, Jobin J, Belleau R, et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1998;158:629-34.
6. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1996;153:976-80.
7. Mador MJ, Bozkanat E. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research* 2001;2:216-24.
8. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995;8:1398-420.
9. Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:892-905.
10. Bowen JB, Votto JJ, Thrall RS, Haggerty MC, Stockdale-Woolley R, Bandyopadhyay T, et al. Functional status and survival following pulmonary rehabilitation. *Chest* 2000;118:697-703.
11. Soriano JB, Maier WC, Egger P, Visick G, Thakrar B, Sykes J, et al. Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. *Thorax* 2000;55:789-94.
12. Rabe KF, Beghe B, Luppi F, Fabbri LM. Update in chronic obstructive pulmonary disease 2006. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2007;175:1222-32.
13. Wise RA, Tashkin DP. Optimizing treatment of chronic obstructive pulmonary disease. An assessment of current therapies. *The American Journal of Medicine* 2007;120:S4-13.
14. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2005;4:CD001744.
15. Bendstrup KE, Ingemann Jensen J, Holm S, Bengtsson B. Out-patient rehabilitation improves activities of daily living, quality of life and exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10:2801-6.

16. Hill NS. Pulmonary rehabilitation. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2006;3:66-74.
17. Lacasse Y, Brosseau L, Milne S, Martin S, Wong E, Guyatt GH, et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2002:CD003793.
18. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, Lewis-Jenkins V, Mullins J, Shiels K, et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation. A randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:362-8.
19. Casaburi R, Porszasz J, Burns MR, Carithers ER, Chang RS, Cooper CB. Physiologic benefits of exercise training in rehabilitation of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1997;155:1541-51.
20. Maltais F, LeBlanc P, Jobin J, Bérubé C, Bruneau J, Carrier L, et al. Intensity of training and physiologic adaptation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Crit Care Med* 1997;155:555-61.
21. Emtner M, Porszasz J, Burns M, Somfay A, Casaburi R. Benefits of supplemental oxygen in exercise training in nonhypoxemic chronic obstructive pulmonary disease patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2003;168:1034-42.
22. Casaburi R, Patessio A, Ioli F, Zanaboni S, Donner CF, Wasserman K. Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease. *The American Review of Respiratory Disease* 1991;143:9-18.
23. Porszasz J, Emtner M, Goto S, Somfay A, Whipp BJ, Casaburi R. Exercise training decreases ventilatory requirements and exercise-induced hyperinflation at submaximal intensities in patients with COPD. *Chest* 2005;128:2025-34.
24. Maltais F, Simard AA, Simard C, Jobin J, Desgagnes P, LeBlanc P. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1996;153:288-93.
25. Sala E, Roca J, Marrades RM, Alonso J, Gonzalez De Suso JM, Moreno A, et al. Effects of endurance training on skeletal muscle bioenergetics in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999;159:1726-34.
26. Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, Decramer M. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005;172:19-38.
27. Spruit MA, Gosselink R, Troosters T, De Paepe K, Decramer M. Resistance versus endurance training in patients with COPD and peripheral muscle weakness. *Eur Respir J* 2002;19:1072-8.
28. Casaburi R, Bhasin S, Cosentino L, Porszasz J, Somfay A, Lewis MI, et al. Effects of testosterone and resistance training in men with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2004;170:870-8.

29. Clark CJ, Cochrane L, Mackay E. Low intensity peripheral muscle conditioning improves exercise tolerance and breathlessness in COPD. *Eur Respir J* 1996;9:2590-6.
30. Simpson K, Killian K, McCartney N, Stubbing DG, Jones NL. Randomised controlled trial of weightlifting exercise in patients with chronic airflow limitation. *Thorax* 1992;47:70-5.
31. Bernard S, Whittom F, Leblanc P, Jobin J, Belleau R, Berube C, et al. Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999;159:896-901.
32. Ortega F, Toral J, Cejudo P, Villagomez R, Sanchez H, Castillo J, et al. Comparison of effects of strength and endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002;166:669-74.
33. Puhan MA, Scharplatz M, Troosters T, Steurer J. Respiratory rehabilitation after acute exacerbation of COPD may reduce risk for readmission and mortality. A systematic review. *Respiratory Research* 2005;6:54.
34. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health. Updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007;116:1081-93.
35. Punzal PA, Ries AL, Kaplan RM, Prewitt LM. Maximum intensity exercise training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1991;100:618-23.
36. Arnardottir RH, Boman G, Larsson K, Hedenstrom H, Emtner M. Interval training compared with continuous training in patients with COPD. *Respiratory Medicine* 2007;101:196-204.
37. ATS. Pulmonary rehabilitation-1999. American Thoracic Society. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999;159:1666-82.
38. Hodgkin J, Celli BR, Connors GL, red. Pulmonary rehabilitation. Guidelines to success. 3. uppl. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2000.
39. British Thoracic Society. Pulmonary rehabilitation. *Thorax* 2001;56:827-34.
40. Storer T. Exercise in chronic pulmonary disease. Resistance exercise prescription. *Med Sci Sports Exercise* 2001;33:S680-S6.
41. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1992;47:1019-24.
42. Revall SM, Morgan MD, Singh SJ, Williams J, Hardman AE. The endurance shuttle walk. A new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:213-22.
43. Guyatt G, Sullivan M, Thompson P, Fallen E. The 6-minute walk. A new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 1985;132:919-32.
44. McGavin C, Groupta S, McHarty G. 12-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *Br Med J* 1976;1:822-3.

45. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1982;14:377-81.
46. Ware J, Scherbourne C. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-83.
47. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987;42:773-8.
48. Jones P, Quirk F, Baveystock C, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. *The American Review of Respiratory Disease* 1992; 145:1321-7.