



Università di Pisa

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

Corso di Laurea Specialistica in Medicina e Chirurgia

Tesi di Laurea

**“Nutrizione e attività fisica nei pazienti
portatori di trapianto renale”**

Candidato:

Caterina Cianchi

Relatore:

Chiar.mo Prof. Adamasco Cupisti

ANNO ACCADEMICO 2012/2013

Riassunto

Basi razionali e Motivazioni dello Studio:

Per migliorare l'evoluzione del trapianto e la sopravvivenza del paziente è necessario il controllo delle alterazioni metaboliche e nutrizionali associate al trapianto stesso.

In nefrologia, il ruolo prognostico dello stato di nutrizione e dei livelli di attività fisica è stato molto studiato nei pazienti con IRT in trattamento dialitico cronico e, più di recente, nelle fasi iniziali della malattia in terapia conservativa. Nel paziente portatore di trapianto renale (RTR), invece, nonostante i numerosi fattori che vi possano influire, mancano informazioni sistematiche sullo stato di nutrizione, su quale sia il livello dell'attività fisica nel trapianto renale e quali ne siano i determinanti.

Garantire un fabbisogno adeguato dei vari nutrienti, contenere l'incremento di peso ed evitare la perdita di massa grassa è importante in ogni individuo; lo è ancora di più nel caso di un paziente RTR che, per la storia clinica e le terapie farmacologiche può essere a rischio di malnutrizione.

L'attività fisica svolge un ruolo fondamentale perché è in grado di migliorare il controllo di diabete mellito, ipertensione arteriosa, resistenza insulinica, obesità, dislipidemia e sindrome metabolica ed è, inoltre, essa stessa fattore diretto di "protezione" cardiovascolare (CV).

Attese dello Studio:

Lo studio si propone di valutare lo stato di nutrizione e la composizione corporea in una coorte di pazienti RTR e, al contempo, di valutare il livello di attività fisica e la sua relazione con le alterazioni metaboliche e nutrizionali, identificando anche i possibili fattori determinanti della ridotta attività fisica per realizzare programmi di esercizio fisico adatti per specifiche categorie di pazienti trapiantati, per prevenire le complicanze CV.

Metodologia dello Studio:

Lo studio è un'osservazione trasversale rivolta a pazienti RTR da almeno 6 mesi, adulti, di entrambi i sessi, che vengono messi a confronto con un gruppo di controllo.

Per ogni paziente è stata effettuata una valutazione dello stato nutrizionale (test di screening nutrizionale e misure antropometriche), della composizione corporea (test strumentali e clinici) e degli introiti alimentari (diari alimentari; recall). Verrà poi valutato lo stato funzionale globale del paziente e, più in particolare, la funzionalità muscolare (misura della forza di presa della mano) e il livello di attività fisica e dispendio energetico (SenseWear Armband). Tutte queste misure verranno incrociate con una valutazione soggettiva della qualità di vita del paziente (questionari) e dello stato di comorbidità.

Risultati:

I pazienti RTR hanno ridotti livelli di attività fisica, per lo più in durata ma anche per intensità, soprattutto nelle femmine; la forza muscolare risulta significativamente ridotta nei maschi trapiantati. L'intensità dell'attività fisica correla con gli introiti nutrizionali e la composizione corporea. Nonostante la ridotta attività fisica, i pazienti RTR hanno una percezione soggettiva di attività fisica adeguata. Per i pazienti RTR, i valori medi di circonferenza vita risultano al di sotto dei valori di rischio per malattia CV; la circonferenza dei fianchi

(indicatore di adiposità sottocutanea) invece risulta lievemente superiore nei controlli. Gli apporti nutrizionali nei trapiantati sono risultati bilanciati e sovrapponibili con i controlli e in linea con le raccomandazioni (LARN) per soggetti sani.

Conclusioni:

Ad oggi, sulla base delle evidenze fornite dalla letteratura esistente è ragionevole e utile raccomandare un regolare esercizio fisico unito ad una corretta alimentazione ai soggetti RTR. Questo contribuirà al miglioramento della qualità di vita, oltre a ridurre il rischio di malattie CV.

Indice generale

I.Introduzione	5
Cenni di Storia del trapianto renale	6
Il Donatore e il Ricevente.....	7
Aspetti procedurali	11
Controindicazioni al trapianto	12
Intervento chirurgico e complicanze chirurgiche.....	16
Complicanze mediche	18
Outcome del trapianto renale	33
Il follow-up del trapiantato.	34
II.L'attività fisica	35
Danni della sedentarietà e benefici dell'esercizio fisico	37
Metodi di misurazione	39
Sostenibilità dell'esercizio: limiti e criticità.	39
Tipologie di esercizio fisico proponibili	42
L'attività fisica in fase pre-dialisi CKD	46
L'attività fisica in fase dialitica	50
L'attività fisica nel trapiantato: riflessi metabolici e funzionali.	53
III. Aspetti nutrizionali nel trapiantato di rene.....	61
IV. Scopo dello Studio	65
V. Pazienti e metodi	65
VI. Risultati	74
VII. Discussione e Conclusioni	86
Bibliografia	89
Allegati	111
Ringraziamenti	118

I.Introduzione

Il trapianto di rene, è il trattamento di scelta dello stadio terminale della malattia renale cronica (riduzione irreversibile filtrazione glomerulare <15 ml/min; creatininemia > 8 mg/dl) , è la terapia che garantisce la maggiore sopravvivenza e la migliore qualità di vita se paragonato alle ormai consolidate terapie dialitiche, quali l'emodialisi e la dialisi peritoneale, in quanto è capace di restituire una normale funzionalità renale e permettere alla maggior parte dei pazienti il ritorno a una vita socialmente produttiva.

Il 60% pazienti uremici effettua emodialisi, il 10% effettua dialisi peritoneale e il 30% dei pazienti uremici è trapiantato.

In Italia il tempo di attesa medio in lista per un trapianto renale è di circa 2.8 anni. Ogni anno entrano in lista 100 pazienti e il 2% ne esce per mortalità, e meno dell'1% per sopravvenute comorbidità che escludono il paziente dalla possibilità del trapianto.

E' il trapianto d'organo più comune al mondo, sia da donatore cadavere che da donatore vivente. Dall'effettuazione del primo trapianto, avvenuto a Boston nel 1954, oltre 500.000 persone nel mondo sono state sottoposte a questa terapia.

Rientra nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), mentre la dialisi è considerata un trattamento salva-vita per pazienti con uremia terminale. La dialisi, tuttavia, è associata a una elevata morbilità e mortalità: il trattamento dialitico, infatti, provoca danno cardiovascolare, alterazioni scheletriche, anemia, ritardo della crescita. Inoltre, la qualità della vita durante dialisi è compromessa. Infine, la dialisi è anche molto costosa.

Per questi motivi il trapianto renale è considerato il trattamento di scelta per pazienti che necessitano di terapia sostitutiva della funzione renale (Fig.1). Prevede un'organizzazione su scala nazionale, interregionale, regionale e locale (coordinamento nella sede dove si effettua il trapianto).

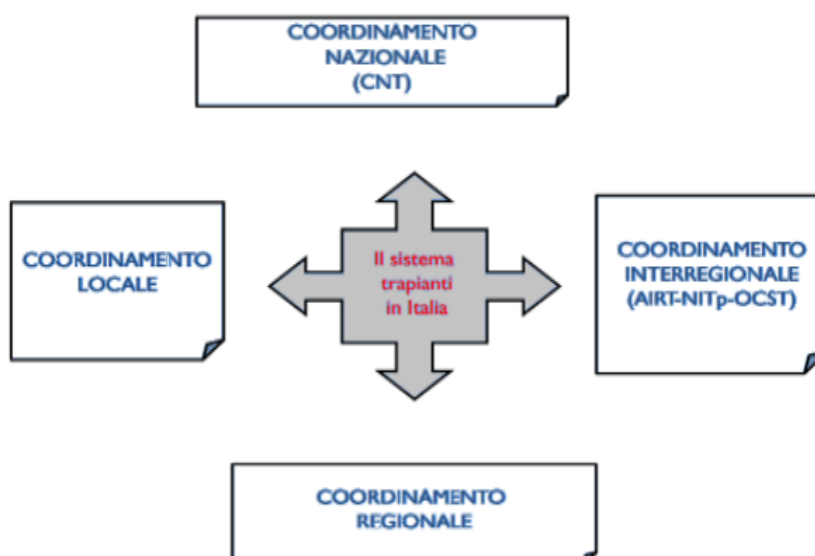


Fig.1 Il sistema trapianti in Italia.

Cenni di Storia del trapianto renale

Il primo trapianto di rene sperimentale venne eseguito nel 1902 dal chirurgo austriaco Ulmann su un cane. Nel 1950 Huffnagel, Landsteiner e Hume, tre giovani chirurghi statunitensi, realizzarono un trapianto di rene su Ruth Tucker, una quarantatreenne con rene policistico, a Evergreen Park, Illinois, nei dintorni di Chicago. Anche se non erano ancora a disposizione i farmaci immunosoppressivi, la donna sopravvisse cinque anni e morì per cause non correlate al trapianto.

Il primo ostacolo che questi pionieri dovettero affrontare fu il rigetto: l'organismo ospite rifiutava i tessuti e gli organi estranei. Durante la II Guerra Mondiale, il dottor Peter Medawar dimostrò che l'incompatibilità era di origine genetica. I risultati dei suoi studi portarono l'équipe del Prof. Murray il 23 dicembre 1954 ad eseguire il primo trapianto di rene fra gemelli a Boston, e per la prima volta l'organo venne alloggiato nella fossa iliaca. Per questo intervento, Murray ottenne nel 1990 il Premio Nobel per la medicina. Analoghi interventi vennero tentati a Parigi e, qualche anno più tardi, a Edimburgo.

Nonostante i progressi delle tecniche chirurgiche, gli episodi di rigetto dell'organo erano numerosi e la barriera immunologica sembrava insormontabile soprattutto per la frequente insorgenza di infezioni. Nel 1962 l'avvento dell'azatioprina rappresentò un grandissimo progresso della terapia immunosoppressiva, e ridusse in maniera significativa l'incidenza degli episodi di rigetto.

Dalla fine degli anni settanta ad oggi, ciclosporina, azatioprina e corticosteroidi hanno rappresentato i cardini fondamentali della terapia, anche se nuovi e più potenti farmaci sono attualmente in uso come l'FK 506 e il micofenolato.

Nel frattempo si erano compiuti esperimenti di trapianto di reni da soggetti appena morti: il cosiddetto trapianto da donatore cadavere.

Nel 1965 si raggiunse la certezza che questo tipo di intervento era possibile e centri di trapianto renale si aprirono in tutto il mondo.

Da allora questi interventi furono effettuati in numero sempre maggiore e con sempre migliori risultati, fino a diventare operazioni di routine.

Nel 1966 il Dott. Paride Sefarini effettuò il primo trapianto di rene in Italia.

Il Donatore e il Ricevente

Il donatore

La principale fonte di organi per il trapianto consiste nella donazione da cadavere prima dell'arresto cardiaco, a cuore battente (DBD, donation before cardiac death), ma la crescente discrepanza tra la disponibilità e la richiesta di reni¹ ha portato a incrementare l'utilizzo di organi di diversa provenienza, incluso la donazione da cadavere dopo l'arresto cardiaco, a cuore fermo (DCD, donation after cardiac death) e la donazione da vivente.

Il potenziale donatore DBD è mantenuto in vita artificialmente fintanto che non viene decretata la morte cerebrale e non si ottengono tutte le necessarie approvazioni istituzionali e legali.

Prima del consenso sulla definizione di morte cerebrale, gli organi di donatori DCD rappresentavano la principale risorsa, questi donatori di solito erano pazienti ricoverati in terapia intensiva, che avevano subito lesioni alla testa o eventi cerebrovascolari ritenuti irrecuperabili, ma si poteva procedere all'asportazione dell'organo soltanto dopo l'arresto cardio-respiratorio.

La scelta del donatore DCD permette un'accurata selezione dei potenziali donatori (criteri di Maastricht) e elevati livelli organizzativi.

Il trapianto da donatore vivente è una pratica clinica integrativa e non sostitutiva dell'attività di trapianto da donatore cadavere.

Con tale attività si possono raggiungere i seguenti obiettivi:

- 1.** Incrementare il numero di trapianti e Riduzione dei tempi di attesa del trapianto
- 2.** Garantire il diritto dell'individuo di disporre di parti del proprio corpo a fini solidaristici. Infatti il prelievo di organi o tessuti da vivente o da cadavere può essere effettuato esclusivamente a scopo di trapianto terapeutico (art. 6 L. 91/99).
- 3.** Programmare il trapianto e lo studio del donatore e del ricevente in modo ottimale, infatti si riduce quasi a zero il tempo di ischemia fredda.
- 4.** Evitare, quando possibile, la necessità di dialisi. E' stato inoltre dimostrato come il tempo di permanenza in dialisi influenzi negativamente la sopravvivenza dei pazienti dopo trapianto, sottolineando il vantaggio che la disponibilità di un donatore vivente può offrire per la possibilità di ridurre la durata del trattamento dialitico o, addirittura evitarlo del tutto, il cosiddetto "trapianto pre-emptive" che si è dimostrato, in assoluto, una terapia efficace nel CKD in fase terminale, sia che si valutino i risultati in termini di sopravvivenza a breve e lungo termine del paziente e del rene trapiantato, sia in termini di morbilità che di qualità della vita^{2,3}.
- 5.** Ridurre i rischi di ritardata ripresa della funzione renale.
- 6.** Ottenere una migliore sopravvivenza del trapianto e del paziente nel medio e nel lungo termine. Infatti la sopravvivenza media del trapianto di rene da donatore cadavere è di 10 anni, mentre da donatore vivente si attesta sui 20 anni.
- 7.** Immunosoppressione meno aggressiva

Il trapianto da donatore vivente viene effettuato su esplicita e libera richiesta del donatore e del ricevente ed è regolato, in deroga all'articolo 5 del Codice Civile, dalla Legge 26 Giugno 1967 che consente di disporre a titolo gratuito del rene al fine di trapianto. La deroga è consentita ai genitori, ai figli, ai fratelli maggiorenni del paziente, o, in loro assenza, ad altri parenti o a persone unite da legame di legge o affettivo.

Sul donatore vengono effettuati accertamenti clinico-strumentali per escludere la presenza di specifici fattori di rischio in relazione a precedenti patologie, o di patologie in corso, ed accertamenti immunologici che documentino il grado di affinità immunogenetica (compatibilità HLA) fra donatore e ricevente e la negatività del cross-match (condizione essenziale per l'effettuazione del trapianto).

Si stanno tentando di mettere in atto politiche per incrementare il numero di trapianti tramite l'espansione del pool dei donatori:

DECEDUTI per mezzo di:

- Espressione e registrazione in vita presso il medico curante o la ASL della volontà di donare
- Utilizzo di Donatori sub-ottimali (marginali) che hanno le seguenti caratteristiche:
 - Età >70 anni senza altri fattori di rischio.
 - Età compresa tra 60 e 70 anni con storia di diabete mellito, ipertensione, proteinuria >1 g/24h, danni vascolari retinici.
 - Clearance della creatinina di 50mL/min. (I reni possono ancora essere idonei per trapianto singolo)
 - Clearance della creatinina < 50 mL/min. (Gli organi dovrebbero essere usati per doppio trapianto o rifiutati se istologicamente anormali).
 - Se alla biopsia di entrambi i reni con almeno 25 glomeruli è presente approssimativamente il 5-20% di glomerulosclerosi gli organi possono essere valutati per trapianto singolo o doppio.
 - Se la glomerulosclerosi è >20% la decisione di idoneità al trapianto va presa caso per caso considerando la funzionalità renale.
- Utilizzo di Donatori deceduti a cuore fermo.

VIVENTI attraverso una maggiore informazione all'atto dell'immissione in lista d'attesa riguardo ai migliori risultati del trapianto da vivente:

- Possibilità del prelievo con tecnica laparoscopica o Robot assistita, che comportano minor dolore post operatorio, minima cicatrice chirurgica, rapido ritorno alle proprie attività lavorativa.
- Ridotta degenza ospedaliera.

Esiste anche il trapianto "cross-over" nel caso in cui una coppia consanguinea o emozionalmente relata si riveli biologicamente incompatibile, in presenza di almeno un'altra, o più coppie, che presentino un problema analogo, i donatori ed i riceventi delle singole coppie si incrociano in base a criteri di compatibilità biologica.

Il ricevente

L'assegnazione dei reni resi disponibili è effettuata dal Centro Regionale di Riferimento per i Trapianti secondo regole definite e condivise da tutti i centri trapianto regionali.

I criteri considerati per l'identificazione del ricevente più idoneo sono:

- la compatibilità HLA fra donatore e ricevente
- la differenza di età e corporatura fra donatore e ricevente
- il tempo di attesa in lista
- l'anzianità di dialisi
- eventuali motivi di urgenza

Sul ricevente vengono effettuati esami clinico-strumentali e immunologici per accertare l'idoneità al trapianto renale⁴:

1. VALUTAZIONE INIZIALE

- Raccolta anamnestica con particolare attenzione a: malattia di base, precedenti trasfusioni e/o gravidanze e vaccinazioni, precedenti patologie ed eventuali interventi chirurgici, neoplasie e malattie infettive

- Tipo di dialisi

- Stato nutrizionale

2. ESAMI CLINICI E LABORATORISTICI

- Gruppo sanguigno

- Esame emocromo con formula

- Azotemia, Glicemia, Sodio, potassio, calcio, cloro, Creatininemia,

- Transaminasi GOT e GPT, γ GT, Fosfatasi alcalina, LDH

- Bilirubina totale e frazionata, Colesterolo, Trigliceridi, Lipemia, Lipidogramma

- Esame delle urine (se diuresi conservata)

- Protidemia totale con elettroforesi

- Ricerca sangue occulto nelle feci

- PT, PTT, Fibrinogeno

- CPK, CPK-MB

- TAS e VES

3. ESAMI MICROBIOLOGICI ED INFETTIVOLOGICI

- Eventuale urinocoltura (se diuresi conservata)
- Markers Epatite B: HBsAg, HBsAb, HBcAb, HBeAg, HBeAb
- Sierologia per: HCV, HIV, CMV (IgG - IgM), Toxoplasma, Epstein Barr, HTLV I-II,
- Screening sifilide (VDRL, TPHA)
- MANTOUX

4. ESAMI STRUMENTALI E VISITE SPECIALISTICHE

- Visita cardiologica con ECG
 - Ecocardiogramma
 - ECG sotto sforzo
 - Eventuale Scintigrafia miocardica
 - Rx Torace, Rx Addome
 - Ecografia Addominale
 - EGDS con ricerca HP
 - Pancolonscopia o clisma opaco
 - Cistografia con fase minzionale o Cistomanometria
 - Ecocolor doppler asse iliaco-femorale (arterioso e venoso) e ecodoppler dei vasi epicranici
 - Ecografia pelvica
 - RMN cranio (nei pazienti con reni policistici)
 - Visita odontoiatrica con Rx panoramica arcate dentarie
 - Fundus oculi
 - Visita ginecologica e PAP TEST
 - Ecografia mammaria ed eventuale mammografia
 - Visita dermatologica
 - Valutazione psicologica
- ### 5. FASE DI STUDIO IMMUNOLOGICO
- Tipizzazione HLA
 - Cross-match donatore/ricevente.

Nella donazione da vivente il ricevente e il donatore, devono effettuare un colloquio con la Psicologa del Centro trapianti che dovrà valutare le motivazioni al trapianto e l'equilibrio psico-sociale della coppia anche in relazione all'impatto psicologico-emotivo successivo al trapianto stesso. Se il candidato a ricevere il trapianto ha all'interno della sua famiglia più di un potenziale donatore, parimenti motivati, la selezione andrà fatta prendendo in considerazione sia i fattori medici (compatibilità HLA, situazione clinica generale, fattori di rischio, età) sia fattori non medici (rischio occupazionale, esigenze professionali, responsabilità all'interno della famiglia, problemi sociali ed emotivi della famiglia).

Aspetti procedurali

L'esatta conoscenza da parte del donatore di una corretta informazione riguardante soprattutto i rischi e le complicanze nonché l'accertamento, in caso di non consanguineità o legame di legge, di un reale legame affettivo e la disponibilità di una donazione libera e informata, devono essere accertate anche da una cosiddetta "terza parte", personalità di alto valore morale ed esperto di bioetica, nominata dal Centro di Riferimento Regionale su proposta del Centro trapianti. Una volta espletata la valutazione clinico-immunologica-psicologica, e della terza parte citata, viene convocato il collegio medico del Centro Trapianti, costituito dal nefrologo, dal chirurgo, dall'anestesista, dall'immunologo e dalla psicologa, e il medico di fiducia della coppia. Il collegio medico esamina la documentazione clinica, esprime il giudizio di idoneità della coppia alla donazione ed al trapianto e redige il verbale in cui devono essere riportate le motivazioni dell'idoneità, ovvero di non idoneità, ovvero di eventuali ulteriori accertamenti che in tale sede dovessero emergere, necessari per completare la valutazione.

Il verbale deve essere firmato da tutti i componenti il collegio e, nel caso venga dichiarata l'idoneità al trapianto, deve essere inviato, tramite la Direzione Sanitaria, al Collegio Medico legale della ASL. Il Collegio Medico-Legale ha il compito di accertare la correttezza dell'iter clinico e la completezza della documentazione ed invierà tutta la documentazione al Giudice per quanto di sua competenza.

Controindicazioni al trapianto

Sulla base delle linee guida dell'Amsterdam Forum del 2005, le principali controindicazioni alla donazione di rene da vivente a scopo di trapianto, sono le seguenti:

- Età inferiore a 18 anni.
- Incapacità di esprimere il proprio consenso alla donazione
- Evidenza di coercizione
- Abuso di droghe
- Evidenza di neoplasia maligna
- Gravidanza

- Complicanze maggiori respiratorie o cardiovascolari
- Diabete mellito
- Malattie renali
- Malattie sistemiche con interessamento renale
- Trombofilia
- Obesità, con IMC (Indice di massa corporea) superiore a 35
- Infezioni attive
- Infezioni da epatite B, epatite C e HIV
- Ipertensione arteriosa in trattamento con danno d'organo.

I seguenti punti richiedono una particolare attenzione:

- **Grado di funzione renale.** È intuitivo che il donatore debba avere una normale funzione renale, ma la “normalità” deve essere quantificata, tenendo conto che l'efficacia depurativa dei reni di una persona si esprime entro una gamma piuttosto ampia di valori. La funzione renale è in genere espressa dal calcolo della clearance della creatinina o con l'applicazione di formule matematiche che confrontano età, peso, sesso e valore di creatinina sierica. Questi mezzi, tuttavia, possono non essere precisi. Si ritiene quindi che la misurazione più sicura della clearance della creatinina, finalizzata allo studio di un donatore, sia ottenuto con la scintigrafia renale, che è in grado di evidenziare anche in quale misura ogni singolo rene collabora alla funzione globale. Una clearance radioisotopica inferiore a 80 ml/min/1.73 m² è considerata controindicazione alla donazione.
- **Proteinuria.** Con questo termine si esprime la perdita di proteine nelle urine, indicativa di malattia renale. Una proteinuria superiore a 300 mg in 24 ore è una controindicazione alla donazione. Può essere dosata nelle urine anche la microalbuminuria, che può essere indicativa di una iniziale malattia glomerulare.
- **Ematuria (analisi del sedimento urinario).** La presenza di isolati globuli rossi nel sedimento urinario non è una controindicazione alla donazione, ma se queste cellule hanno una forma anormale o sono associate alla presenza di altre tipologie di cellule, richiedono ulteriori approfondimenti prima di esprimere un parere favorevole, per escludere la presenza di tumori maligni dei reni, delle vie urinarie, della vescica o di malattie renali. In presenza di proteinuria, di ematuria o di anomalie del sedimento urinario può essere indicata l'esecuzione di una biopsia renale, che permette di diagnosticare o di escludere una nefropatia.
- **Ipertensione arteriosa.** L'ipertensione è considerata una causa di esclusione dalla donazione, perché è associata o può favorire la comparsa di malattie cardiovascolari e renali. Questo vale sia per l'ipertensione già in trattamento con farmaci sia per quelle forme non note in precedenza e riscontrate in occasione degli esami per la donazione. Tuttavia spesso il

candidato donatore può presentare valori pressori poco alterati o al limite della normalità. In questo caso è opportuno verificarne l'entità con una o più registrazioni continue della pressione e associarne i risultati con la presenza o meno di altri fattori di rischio, quali l'abitudine al fumo, l'obesità, la dislipidemia, la proteinuria. In generale:

- Valori pressori superiori a 140/90 mmHg sono un criterio di esclusione dalla donazione, con o senza terapia.
- Valori pressori inferiori a 140/90, ma non ben stabili e controllati, in assenza di terapia, possono essere accettati per i donatori di età superiore a 50 anni, con una eccellente funzione renale ed microalbuminuria assente.
- Valori pressori al limite dei livelli accettabili ed instabili possono avvantaggiarsi di una terapia con piccole dosi di farmaci, quali gli inibitori dell'angiotensina.

– **Malattie cardiache.** La presenza di malattie cardiache è generalmente un criterio di esclusione dalla donazione, soprattutto se si tratta di malattia coronarica, scompenso cardiaco, aritmie o malattie valvolari.

– **Obesità.** L'obesità viene comunemente definita come la condizione in cui IMC è superiore a 30 Kg/m². La condizione di obesità è spesso associata ad un aumento delle malattie cardiovascolari e dell'apparato respiratorio, ad ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete. L'obesità è considerata anche una condizione di maggior rischio per le malattie renali ed espone a rischi chirurgici maggiori, quali le infezioni della ferita. Un IMC superiore a 35 è considerato una controindicazione assoluta alla donazione, mentre un IMC superiore a 30 è una controindicazione relativa. I candidati donatori in condizioni di sovrappeso devono essere accuratamente informati del rischio aumentato a cui si espongono e devono essere invitati a dimagrire prima della donazione, mantenendo anche successivamente un peso corporeo adeguato.

– **Dislipidemia.** L'aumento isolato del colesterolo e dei trigliceridi non è da ritenersi un criterio di esclusione dalla donazione, ma può suggerire di evitarla se è associato ad altri fattori di rischio.

– **Diabete mellito.** Il diabete, di tipo I o II, è spesso causa di insufficienza renale di per sé e quindi la sua presenza accertata è causa di esclusione dalla donazione. Spesso tuttavia si riscontrano valori di glicemia ai limiti superiori della norma, associati o meno ad obesità e familiarità per il diabete, che meritano un approfondimento diagnostico tramite la curva da carico di glucosio per os e la valutazione della emoglobina glicosilata. In ogni caso glicemie a digiuno superiori a 126 mg/dl o superiori a 200 mg/dl dopo carico di glucosio controindicano la donazione. Il diabete di tipo I è sempre una controindicazione alla donazione di rene.

– **Calcolosi renale.** Un candidato donatore che abbia sofferto di un isolato episodio di calcolosi renale può essere accettato se non sono presenti calcoli nei reni o nelle vie urinarie, se non ha infezioni delle vie urinarie e se non ha una eccessiva escrezione nelle urine di sali responsabili della formazione dei calcoli. Potrebbe essere preso in considerazione anche un donatore che abbia un calcolo nel rene, se questo è unico, di piccole dimensioni (inferiore a

1,5 cm. di diametro) e se può essere rimosso dopo il prelievo e prima del trapianto. In questo caso verrebbe donato il rene con il calcolo.

– **Neoplasia** Una malattia tumorale attiva è ovviamente un criterio di esclusione dalla donazione. Il donatore vivente di rene deve essere studiato per escluderne la presenza, tenendo conto che il rischio di neoplasie, anche non evidenti, aumenta con l'età, soprattutto dopo i 50 anni. Se il donatore è stato precedentemente affetto da un tumore maligno, adeguatamente curato e da cui sia stato giudicato guarito, può essere accettato, tranne che in caso di: melanoma, cancro del testicolo, carcinoma renale, coriocarcinoma, leucemie, linfomi, cancro bronchiale, cancro della mammella, gammopatia monoclonale. Escludendo i casi citati, si può prendere in considerazione il donatore se la terapia del cancro non ha ridotto la funzione renale, se il donatore non è esposto ad un rischio aumentato di insufficienza renale, se non esistono difficoltà tecniche alla nefrectomia, se la neoplasia in oggetto è curabile ed il rischio di trasmissione può essere ragionevolmente escluso. I donatori con neoplasie di basso grado della pelle (non melanoma) possono essere accettati, così come potrebbe essere presa in considerazione la donazione dopo un cancro del colon giudicato guarito da più di 5 anni o dopo un carcinoma localizzato della cervice uterina. In questi casi il donatore e il ricevente devono essere informati ed è necessario che sia in atto un esplicito consenso da parte di entrambi.

– **Infezioni.** Il donatore non deve essere veicolo di infezioni di alcun genere. Sono quindi numerosi gli aspetti da valutare.

- Epatiti: la positività per HBsAg (antigene Australia) e HCVAb o HCV-RNA, sono criteri di esclusione dalla donazione. Per quanto riguarda l'epatite B è necessario approfondire lo studio valutando la presenza degli anticorpi verso le varie frazioni del virus e ricercando la presenza del virus stesso nel sangue.
- CMV e EBV: queste sigle indicano rispettivamente il Citomegalovirus e l'Epstein Barr virus, molto diffusi nella popolazione e verso i quali la maggior parte degli adulti è immunizzata. La positività per questi virus non è ritenuto criterio di esclusione dalla donazione, salvo che in caso di infezione attiva o recente.
- HIV: la positività per il virus dell'immunodeficienza acquisita è criterio di esclusione dalla donazione.
- Infezioni urinarie. Le urine del donatore devono essere "sterili" prima della donazione; non devono quindi contenere germi di qualsiasi natura. Se l'esame colturale delle urine risulta positivo per la presenza di batteri o miceti, il donatore deve curare questa infezione anche se non gli procura alcun sintomo. Talune persone, soprattutto di sesso femminile, sono frequentemente affette da cistite: ciò non è una controindicazione alla donazione se si tratta di giovani donne. E' invece una controindicazione alla donazione il riscontro di pielonefriti ricorrenti, cioè di infezioni che coinvolgono i reni. In caso di infezioni urinarie ricorrenti è utile approfondire lo studio anatomico del donatore tramite una TAC e una cistoscopia.

- Tubercolosi. Una infezione tubercolare attiva è controindicazione alla donazione. Una infezione adeguatamente curata e giudicata guarita è una controindicazione relativa: in questi casi è necessario che le radiografie dell'apparato polmonare siano assolutamente normali. In caso di infezioni tubercolari dubbie può essere proponibile sottoporre il donatore ad un ciclo di terapia profilattica con Isoniazide, prima della donazione. In tutti i casi è indispensabile che non vi siano segni di estensione dell'infezione tubercolare ai reni e alle vie urinarie: la tubercolosi delle vie urinarie è una controindicazione alla donazione.
- **Età anagrafica:** con l'avanzare degli anni si manifesta, anche nelle persone più sane una fisiologica riduzione di funzionalità degli organi, che interessa quindi anche i reni. È inoltre più frequente la presenza di varie malattie. L'età anagrafica avanzata da sola non è tuttavia un criterio di esclusione dalla donazione, ma lo studio del donatore deve essere molto più accurato, perché spesso, più dell'età anagrafica è importante l'età biologica dell'individuo. Entrambi i contraenti, inoltre, devono essere informati dei rischi perioperatori maggiori per il donatore e che la sopravvivenza a lungo termine dell'organo potrebbe essere ridotta.
- **Sostanze d'abuso:** l'abuso di sostanze, quali droghe, alcool e fumo è da evitare prima e dopo una donazione d'organo, per i danni che possono arrecare all'organismo del donatore in generale. In particolare è consigliabile l'astensione dal fumo per almeno quattro settimane prima della donazione.

Le controindicazioni *assolute* del ricevente invece sono:

- gravi psicosi, ritardo mentale,
- patologie neoplastiche maligne,
- scompenso cardiaco, grave cardiopatia ischemica (indicato un trapianto cuore-rene),
- infezioni sistemiche in atto (virali, batteriche, fungine),
- cross-match prossimo al 100%,

Le controindicazioni *relative* del ricevente sono:

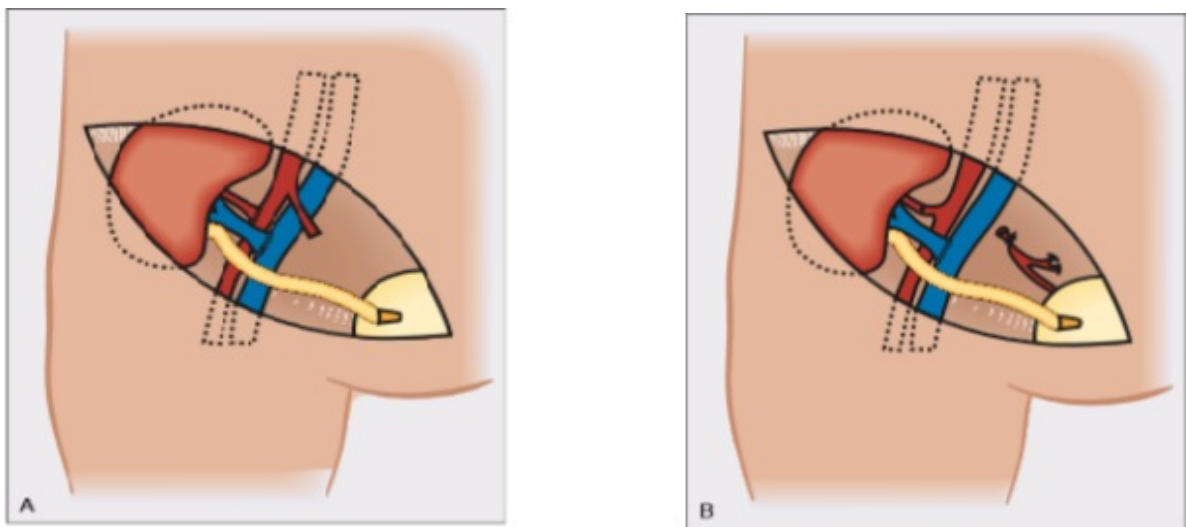
- obesità,
- glomerulopatie recidivanti post-trapianto (Glomerulosclerosi focale e segmentale, Sindrome uremico-emolitica, Porpora di Shonlein-Henoch, Sindrome di Goodpasture, malattia di Berger, etc.),
- *patologie che richiedono un trattamento chirurgico preliminare al trapianto (reflusso vescico-ureterale, ipertrofia prostatica, voluminosi reni policistici che impegnano le fosse iliache, etc).*

Intervento chirurgico e complicanze chirurgiche.

Il trapianto si esegue con un intervento chirurgico che consiste nell'inserire un rene sano, prelevato da un donatore cadavere o donatore vivente, nella parte anteriore dell'addome del paziente. Generalmente, l'intervento dura dalle 2 alle 4 ore e può essere eseguito su pazienti di età compresa tra pochi mesi di vita fino a oltre 75 anni di età.

Il rene trapiantato è posizionato in sede eterotopica da quella del rene nativo e precisamente in una delle due fosse iliache, senza ledere il peritoneo. I vasi epigastrici inferiori sono legati, così come il legamento rotondo dell'utero nelle donne, nell'uomo il funicolo spermatico è mobilizzato e preservato. I vasi iliaci sono poi mobilizzati e tutti i vasi linfatici ad essi associati vengono legati per ridurre il rischio di perdite linfatiche dopo il trapianto.

La vena renale è anastomizzata in modo termino-laterale alla vena iliaca esterna del ricevente, mentre l'arteria renale può essere anastomizzata all'arteria iliaca esterna in modo termino-laterale oppure all'arteria iliaca interna in modo termino-terminale. L'anastomosi termino-laterale è tecnicamente più semplice ed è la metodica comunemente impiegata negli interventi da cadavere in cui è possibile inserire un patch aortico per anastomizzare l'arteria renale. L'anastomosi termino-terminale è invece idonea per i donatori viventi, in cui



non si può sfruttare l'utilizzo del patch aortico.

Fig.2 Tecniche di anastomosi vascolari nel trapianto renale. A, anastomosi termino-laterale all'Arteria iliaca esterna. B Anastomosi termino-terminale all'Arteria iliaca interna.⁵

Dopo aver completato le anastomosi vascolari, il rene viene poi posto in posizione, in modo da non attorcigliare le vene renali. Infine, l'uretere viene impiantato nella vescica, in modo da fare fluire liberamente l'urina in quest'ultima. La tecnica utilizzata più comunemente è quella di Politano Leadbetter, che prevede una uretero-neo-cistostomia trans-vescicale con la creazione di un tunnel sottomucoso anti-reflusso, attraverso cui viene fatta passare la fine dell'uretere trapiantato e suturato alla mucosa vescicale.

C'è una piccola ma significativa incidenza di complicanze chirurgiche nel ricevente (accesso della parete addominale, emorragia, ematuria, fistole ureterali, vescicali o pieliche, reflusso vescico-ureterale, linfocele, stenosi dell'uretere, laparocele, trombosi dell'arteria/vena renale, stenosi dell'arteria renale, etc) che tuttavia possono essere minimizzate evitando di danneggiare i reni al momento dell'espianto. Ciò nonostante, la presenza di distretti vascolari multipli o aterosclerosi marcata nel donatore aumentano la probabilità di problemi tecnici nel ricevente, così come la presenza di obesità, aterosclerosi e pregressi interventi di trapianto nel ricevente.

Nella maggior parte dei casi, i reni nativi non vengono rimossi, a meno che non si ritenga che possano essere causa di complicazioni cliniche successive.

Come riportato nella tabella, i rischi per il donatore sono modesti, anche se non del tutto assenti, e sono maggiori negli interventi effettuati per via laparoscopica (Fig.3)⁶

	Laparotomia	Laparoscopia assistita	Laparoscopia non-assistita
N.	5.660	2.239	2.929
Reinterventi	0,4%	1%	0,9%
TVP/embolia polmonare	0.02%	0.09%	0.1%
Sanguinamento	0.1%	0.45%	0.2%
Rabdomiolisi	0	0.09%	0.13%
Mortalità	0	0.04%	0.07%

Fig.3 Complicanze osservate dopo nefrectomia a scopo di trapianto in base alla tecnica chirurgica utilizzata.

Per quanto riguarda le possibili conseguenze per il donatore a distanza, esse sono ovviamente legate all'accuratezza della valutazione dei candidati e alla loro selezione. I soggetti sottoposti a nefrectomia, sia a scopo di trapianto che per cause traumatiche, non presentano una diversa sopravvivenza rispetto alla popolazione generale e anche l'incidenza di ipertensione arteriosa è risultata sovrapponibile negli studi riportati. Il rischio di comparsa di proteinuria e/o di riduzione della funzione renale in soggetti sottoposti a nefrectomia monolaterale seguiti per oltre 20 anni è risultato correlato prevalentemente alla presenza di obesità.⁷

Complicanze mediche

Le complicanze mediche del trapianto renale si dividono in due grandi gruppi: le complicanze legate alla terapia immunosoppressiva e quelle indipendenti, che possono essere la progressione o la recidiva di una morbidità pre-esistente, oppure nuove morbidità.

Mentre le infezioni sono responsabili dell'11.7% delle morti nei pazienti trapiantati dopo il primo anno dall'intervento, e le patologie maligne sono responsabili del 10.1 % della mortalità, le malattie cardiovascolari sono responsabili del 30.1%⁸.

Rigetto

Il rigetto del rene è la causa principale di perdita del rene ed è una patologia che molto spesso si manifesta semplicemente con un aumento dei valori di creatinina nel sangue, senza nessun altro sintomo per cui, in assenza di controlli periodici, il paziente, almeno inizialmente, potrebbe non accorgersi di avere in atto un rigetto contro il rene trapiantato. E' per questo motivo che i pazienti vengono sottoposti a controlli periodici. E questi sono particolarmente frequenti nei primi mesi di trapianto, quando è più elevato il rischio di rigetto. Nelle fasi più avanzate di rigetto, o nei casi più gravi, possono comparire febbre, aumenti di peso per contrazione della diuresi e ipertensione arteriosa.

Esistono 2 tipi fondamentali di rigetto: il rigetto acuto, che generalmente è curabile, ma talora provoca la perdita del rene; e il rigetto cronico, che è la causa fondamentale di perdita del rene dopo il primo anno di funzionamento, ma che in una buona percentuale dei casi è prevenibile in quanto conseguente ad un'assunzione incostante della terapia immunosoppressiva.

Il rigetto acuto è frequente soprattutto nei primi mesi dopo il trapianto, ma può verificarsi in qualsiasi momento, anche a distanza di molti anni dal trapianto. Il rigetto cronico è invece più tardivo nella sua insorgenza. C'è un rapporto tra i due, infatti quanto più è alto il numero di episodi di rigetto acuto, soprattutto di quelli che insorgono dopo oltre un mese dal trapianto, tanto maggiore è il rischio di rigetto cronico.

Negli ultimi anni il termine "rigetto cronico" è stato sostituito con quelli di Nefropatia Cronica del Trapianto o Disfunzione Cronica del Trapianto, in quanto è stato di recente caratterizzato come un gruppo eterogeneo comprendente diverse condizioni patologiche. Tra queste, quella con prognosi peggiore è costituita dal danno cronico risultante dall'azione di anticorpi anti-donatore, in particolare anticorpi anti- HLA. Nonostante il significato patologico degli anti-corpi anti-HLA fosse noto da parecchio tempo, solo a cavallo del decennio scorso si sono identificati dei markers bioptici e sierologici applicabili alla normale routine trapiantologica. È nel 2001 infatti che viene documentata la validità della rilevazione del fattore del complemento C4d nelle biopsie renali come marker di rigetto anticorpo-mediato. Anche le tecniche di detezione, dosaggio e valutazione della specificità di anticorpi anti-HLA si sono evolute in sensibilità e possibilità di integrazione nella routine clinica. La congiunzione delle lesioni morfologiche (membrana basale glomerulare a doppio contorno e/o multistratificazione della membrana basale dei capillari peritubulari e/o fibrosi interstiziale/atrofia tubulare e/o ispessimento fibroso intimale delle arterie), della positività del C4d e della rilevazione sierologica degli anticorpi ha permesso di generare dei criteri diagnostici universali del rigetto cronico anticorpo-mediato (antibody-mediated chronic rejection, AMCR), tuttora in costante affinamento.⁹

E' fondamentale perciò che il paziente trapiantato di rene assuma costantemente, scrupolosamente ed esattamente la terapia antirigetto, e che non tardi nel segnalare al proprio medico o al Centro Trapianti la presenza di un disturbo di nuova insorgenza. Ciò riduce significativamente il rischio di perdere il rene per rigetto.

Cardiovascolari (CVD)

Le problematiche cardiovascolari, inclusi lo scompenso cardiaco congestizio, la malattia coronarica, la malattia cerebrovascolare e le vasculopatie periferiche, sono molto comuni nei pazienti con IRT e il rischio di morte per cause cardiovascolari in pazienti dializzati è 10-20 volte maggiore che nella popolazione generale.¹⁰

L' aumento del rischio è probabilmente dovuto alla presenza dei tradizionali fattori di rischio: ipertensione, iperlipidemia, diabete, inattività fisica, fumo e età avanzata, ed è aggravato dalla presenza di fattori di rischio non tradizionali correlati alla scarsa funzionalità renale: alterazione del metabolismo lipidico e del calcio-fosforo, iperparatiroidismo, omocisteinemia, microalbuminuria, stati infiammatori cronici, anemia e sovraccarico di volume^{11, 12} (Fig.4⁶).

Fattori di rischio classici	Fattori di rischio non tradizionali
Età avanzata	Anemia*
Sesso maschile	Tempo di attesa in dialisi prima del trapianto
Razza bianca	Infiammazione
Sedentarietà	Stress ossidativo
Fumo	Malnutrizione
Menopausa	Fattori trombogenici
Familiarità per patologie cardiovascolari	Alterato bilancio ossido nitrico/endotelina
Ipertrofia ventricolare sinistra	Iperomocisteinemia
Iperensione arteriosa*	Isoforme lipoproteina (a)
Diabete*	Lipoproteine remnants
Obesità*	Albuminuria/proteinuria
Aumento colesterolo LDL*	Alterato metabolismo calcio/fosforo
Riduzione colesterolo HDL*	Espansione della volemia

*Fattori di rischio potenziati dalla terapia immunosoppressiva.

Fig.4 Fattori di rischio cardiovascolare nei pazienti con trapianto di rene.

Il trapianto renale, infatti, agisce arrestando la progressione dei disturbi CVD mediante il ripristino della funzionalità renale¹³, riducendo il tasso di mortalità per eventi CVD ridotto di circa dieci volte rispetto ai pazienti in dialisi.¹⁰ Nonostante questo, i pazienti RTRs hanno un rischio di mortalità per malattie CVD sproporzionatamente elevato rispetto alla popolazione generale: circa 10 volte il tasso di mortalità per eventi CVD e 50 volte il tasso annuale di eventi CVD fatali e non¹⁴ (Fig.5¹⁴).

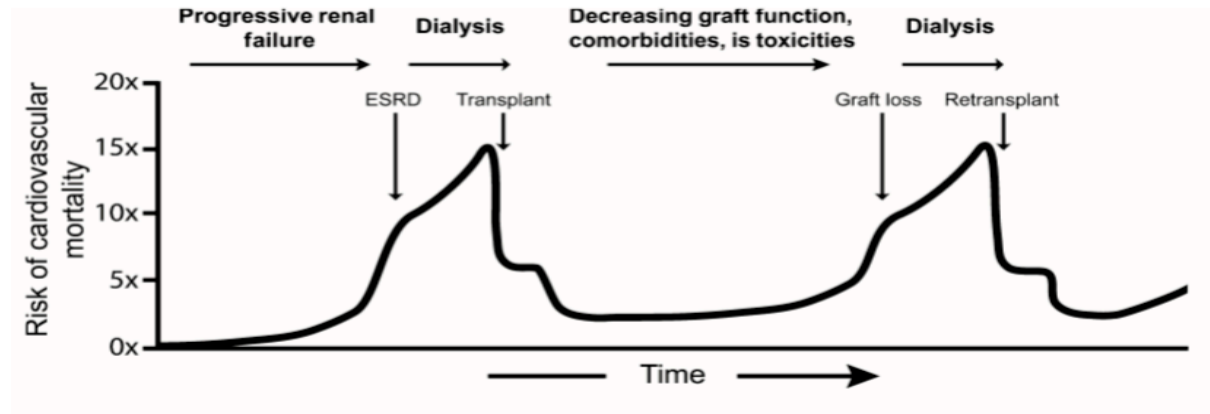


Fig.5 Rischio di mortalità cardiovascolare, nel tempo, nei pazienti con disfunzione renale.

Circa nel 40% dei pazienti si sono verificati eventi cardiovascolari (scompenso cardiaco congestizio e infarto miocardico tra i più comuni) nell'arco di 36 mesi dal trapianto.^{14, 15}

Sebbene il trapianto riduca il rischio di ictus¹⁶, la prevalenza degli eventi cerebrovascolari è ancora alta nei pazienti RTRs e il rischio di emorragia cerebrale è più elevato che nella popolazione generale.¹⁷

Infine, nonostante l'incidenza di arteriopatie periferiche sia più bassa nei soggetti RTRs, arteriopatie periferiche insorte *de novo* raddoppiano il rischio relativo di mortalità.¹⁸

In parte tutto questo è attribuibile all'alta prevalenza di fattori di rischio per CVD come ipertensione, diabete, dislipidemia, fumo, precedente stato uremico nei soggetti RTRs. In parte l'immunosoppressione e la disfunzione del trapianto conferiscono un rischio per CVD aggiuntivo, ma non spiegano completamente la disparità.^{5, 19, 20, 21, 22}

I farmaci immunosoppressori utilizzati non sono farmaci selettivi e interferiscono con molteplici vie di segnale in differenti tipi cellulari, comportando nefrotossicità, effetti collaterali cardiovascolari e metabolici, che contribuiscono ad aumentare il rischio per eventi CV in pazienti RTRs.¹⁴

Pertanto nei pazienti RTRs ritroviamo una complessa interazione tra fattori di rischio cardiovascolari convenzionali e non^{20,23}, terapia immunosoppressiva e riduzione della funzionalità renale, che determinano infine l'aumento del rischio per CVD¹¹ (Fig.6¹⁴).

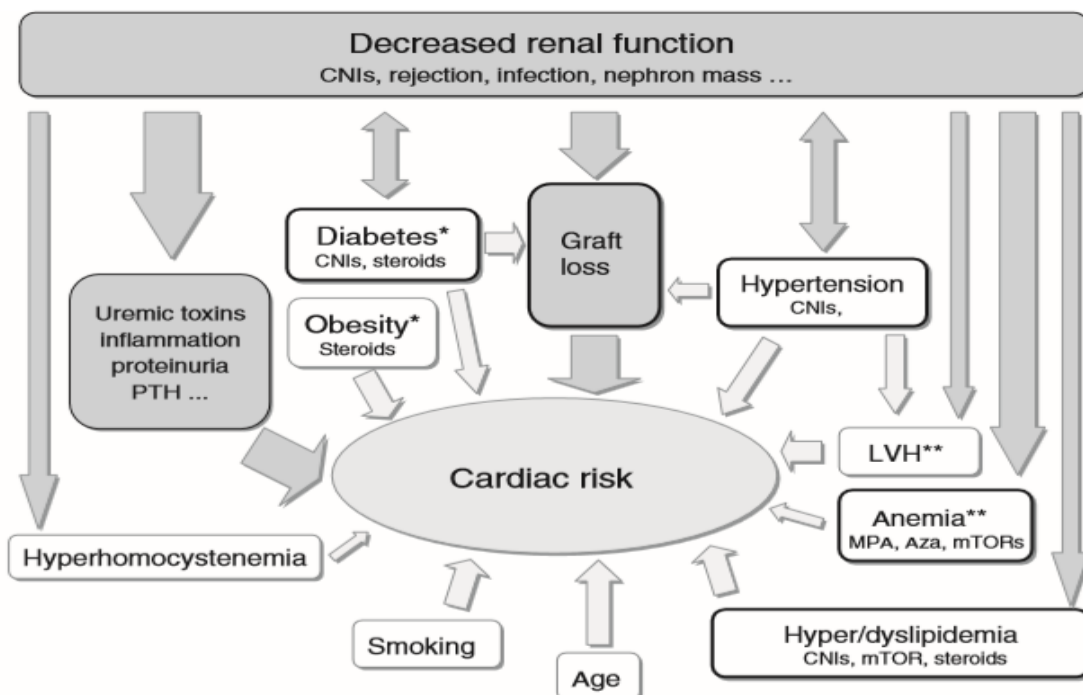


Fig.6 Interazione tra funzionalità renale ridotta, fattori di rischio tradizionali e non tradizionali e terapia immunosoppressiva nei RTRs.

La qualità della funzione renale nel soggetto RTRs è significativamente associata con il rischio CV: pazienti con valori bassi di GFR (<44.8 ml/min/1.73 mq) un anno dopo il trapianto hanno un rischio CV aumentato²⁴ in modo del tutto simile a ciò che si verifica nella popolazione non trapiantata con insufficienza renale²⁵.

È stata dimostrata una forte associazione dose-dipendente tra i livelli di Creatinemia dopo un anno dal trapianto e il rischio e l'incidenza di morte per eventi CV.^{8,26}

Considerando che la maggior parte dei pazienti RTRs vanno in contro con il tempo ad un progressivo declino della funzione dell'organo trapiantato, avranno un rischio cardiaco pertanto aumentato nel lungo termine.⁸

La riduzione della funzione renale può causare o esacerbare l'ipertensione, la dislipidemia, l'anemia, l'iperglicemia, l'ipertrofia ventricolare sinistra, i quali sono tutti fattori di rischio ben provati di CVD.^{11,27}

La disfunzione renale colpisce l'ipertensione mediante l'espansione del volume, la sodio ritenzione, l'aumento di sostanze vasoattive circolanti, e gli effetti sul sistema nervoso simpatico e sul sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)¹¹. L'aumento della pressione può poi ripercuotersi negativamente sul rene, provocando un'ulteriore riduzione del GFR, creando quindi un circolo vizioso.

La riduzione della funzione renale e lo stato uremico possono aumentare l'insulino-resistenza e colpire l'attività enzimatica della lipasi, portando ad una riduzione del

colesterolo HDL, ad un aumento dei livelli di trigliceridi, e ad un alterato profilo pro-aterogenico delle lipoproteine LDL, che sono tipicamente piccole e dense.^{27, 28}

Infine, la riduzione della funzione renale è un evidente e ovvio fattore di rischio per la perdita dell'organo trapiantato, che di per sé raddoppia il rischio di eventi cardiaci maggiori.²⁶

L'ipertensione è un fattore di rischio sia per CVD che per il fallimento del trapianto di rene. Il registro del Collaborative Transplant Study (CTS) ha documentato una proporzionalità diretta tra l'incremento dei livelli di pressione sistolica e diastolica e il rischio di fallimento del trapianto.²⁹

Elevati livelli pressori inoltre possono provocare ipertrofia ventricolare sinistra, che è a sua volta un fattore di rischio indipendente per scompenso cardiaco e mortalità nella popolazione generale e nei pazienti RTRs.³⁰

L'ipertensione è presente in un 50-90% dei pazienti portatori di trapianto renale e i valori pressori sono scarsamente controllati dopo il trapianto.^{31,32}

Molti sono i fattori implicati nell'ipertensione post-trapianto: ipertensione preesistente, tacrolimus e in misura maggiore ciclosporina³³, corticosteroidi³⁴, organo donato da un donatore con familiarità per ipertensione, ritardo nel recupero della funzione dell'organo trapiantato, nefropatia cronica da trapianto, BMI elevato, episodi di rigetto acuto, glomerulonefriti *de novo* o ricorrenti, e stenosi dell'arteria renale trapiantata³⁵.

Se un aggressivo controllo della pressione ritardi il fallimento del trapianto, come avviene nella popolazione con malattia renale cronica, dove si ha un rallentamento della progressiva degenerazione, deve ancora essere ulteriormente approfondito.

In caso di stenosi emodinamicamente significativa dell'arteria renale, evento che ricorre in circa un 12% dei RTRs con ipertensione³⁵, è importante riconoscerla perché essendo una causa di ipertensione correggibile con la nefrectomia bilaterale dei reni nativi, soggetti con ipertensione di grado severo refrattaria alla terapia medica ottengono un migliore controllo pressorio.³⁶

Le linee guida K/DOQI raccomandano che il target pressorio sia inferiore a 130/80 mmHg e nei soggetti con proteinuria significativa suggeriscono un target pressorio sistolico ulteriormente ridotto, secondo altri studi il target ottimale per questi pazienti è inferiore a 125/75 mmHg.³⁷

Tutte le classi di agenti anti-ipertensivi possono essere utilizzati con i dovuti accorgimenti: ad esempio i calcio-antagonisti diidropiridinici riducono il metabolismo di ciclosporina, tacrolimus, sirolimus ed everolimus quindi devono essere evitati possibilmente.³⁸

La **Dislipidemia**, comune dopo il trapianto, che colpisce fino al 74% dei pazienti³⁹, è in parte dovuta all'effetto iperlipemizzante della terapia con corticosteroidi, ciclosporina, tacrolimus e sirolimus (sirolimus e everolimus sono associati al peggior profilo lipidico). Altri potenziali fattori eziologici includono età, dieta, rapido guadagno di peso, aumento della massa grassa,

cambiamenti delle abitudini alimentari, aumento di appetito^{40, 41}, iperinsulinemia, ipercolesterolemia preesistente, disfunzione del trapianto, proteinuria, e utilizzo di beta-bloccanti e diuretici.

Tipicamente i pazienti RTRs hanno livelli aumentati di colesterolo (LDL e totale), VLDL e trigliceridi. Le HDL spesso rimangono nella norma.

Così come nella popolazione normale, livelli elevati di colesterolo totale sono associati con un aumentato rischio ischemico nei pazienti RTRs.⁴²

In RTRs, la dislipidemia correla con lo sviluppo di aterosclerosi nei vasi non trapiantati, così come negli organi trapiantati. La dislipidemia può ulteriormente contribuire alla disfunzione cronica del trapianto⁴³, e l'ipercolesterolemia e l'ipertrigliceridemia post-trapianto sono fattori di rischio indipendenti per la perdita dell'organo trapiantato.^{44, 45}

Sebbene spesso il quadro dislipidemico migliora entro i primi sei mesi dal trapianto in seguito alla riduzione dei dosaggi degli agenti immunosoppressori, il target dei valori di colesterolo totale e LDL, come definiti dal National Cholesterol Education Program (NCEP), non vengono di solito raggiunti. Pertanto risulta necessario per la maggior parte dei pazienti introdurre una terapia a base di statine, che, oltre a migliorare il profilo lipidico, riducono anche il rischio di eventi cardiaci maggiori⁴⁶, in quanto hanno anche azione protettiva nei confronti di CVD per il loro effetto di ridurre l'endotelina-1 circolante, i livelli di proteina-C reattiva, la pressione sistolica e diastolica. Nei pazienti refrattari al solo utilizzo della statina si può aggiungere o utilizzare in monoterapia ezetimibe, che è risultato essere sicuro ed efficace.

L' Obesità ha una prevalenza riportata tra il 9.5% e il 29% nei trapiantati, è un problema comune e preoccupante.

L'eziopatogenesi dell'aumento di peso nella popolazione generale adulta è multifattoriale e può essere influenzata da patrimonio genetico, sesso, età, razza, reddito, bilancio energetico, e/o dallo stato di salute. Queste stesse influenze valgono per la popolazione di trapianto renale e in più i trapiantati devono anche lottare contro le influenze specifiche per la loro popolazione, vale a dire, il ruolo documentato di glucocorticoidi e farmaci immunosoppressori nel crescente accumulo di grasso corporeo e ritenzione idrica^{47, 48}, con il risultato che si ha un aumento di peso di più del 10% in almeno ⅔ dei pazienti con un aumento sia dei livelli sierici di colesterolo che di trigliceridi.⁴⁹

I soggetti obesi RTRs sono a rischio aumentato di eventi avversi: le complicanze post-intervento sono più comuni e il rischio di sviluppare PTDM è aumentato (12% vs 2%).⁵⁰

È ormai stato mostrato in diversi studi come nei soggetti trapiantati un elevato IMC rappresenti un importante fattore predittivo indipendente di scompenso cardiaco congestizio e fibrillazione atriale^{24, 51}.

L'impatto del IMC sul rischio di mortalità per evento cardiaco segue una curva del rischio a forma di U: il rischio di mortalità aumenta sia per bassi che per elevati valori di BMI (RR di 1.3 per IMC <20 e 1.4 per IMC >36)⁵².

L'obesità pre-trapianto verosimilmente riveste un ruolo predominante nell'incremento del rischio CV, mentre l'aumento di peso post-trapianto è un fattore di rischio soprattutto per la perdita dell'organo trapiantato.⁵³ La gestione dell'obesità post-trapianto include cambiamenti nello stile di vita e nella dieta.

Il Fumo come nella popolazione generale è associato ad un aumento della morbilità e mortalità cardiovascolare anche nei pazienti portatori di trapianto renale.^{54, 55}

Il fumo ha effetti negativi simili al diabete per quanto riguarda la sopravvivenza del paziente.⁵⁶

Smettere di fumare 5 anni prima del trapianto riduce il rischio di mortalità del 29%⁵⁵. Pertanto è necessario compiere ogni sforzo per incoraggiare i pazienti a smettere di fumare.

Il Diabete è presente già nel 20% dei pazienti che ricevono il trapianto⁵⁷ e in aggiunta l'utilizzo di inibitori della calcineurina e corticosteroidi comporta un aumento dell'incidenza di diabete di nuova insorgenza dopo il trapianto (PTDM: post-transplant diabetes mellitus), che si sta accentuando proprio negli ultimi anni⁵⁸, principalmente mediato dall'induzione dell'insulino-resistenza⁵⁹.

I pazienti con diabete presente già prima del trapianto hanno un rischio CV 2-5 volte maggiore dei pazienti RTRs non diabetici³⁸, e il rischio è simile per i pazienti che sviluppano PTDM.^{14, 60.}

I pazienti con diabete pre-trapianto hanno un hazard ratio (HR) di 1.13 per infarto miocardico post-trapianto contro un HR di 1.60 per i pazienti che sviluppano PTDM.⁴²

Nello studio di Kasiske BL et al.⁵⁷ sono stati identificati molti fattori di rischio per PTDM, ma solo l'obesità, l'infezione da virus dell'epatite C, e il tipo di terapia immunosoppressiva usata sono potenzialmente modificabili; l'età (> 45 anni), la razza (Afro-Americani vs Caucasici) e l'etnia (etnia ispanica) non sono modificabili (Fig.7)

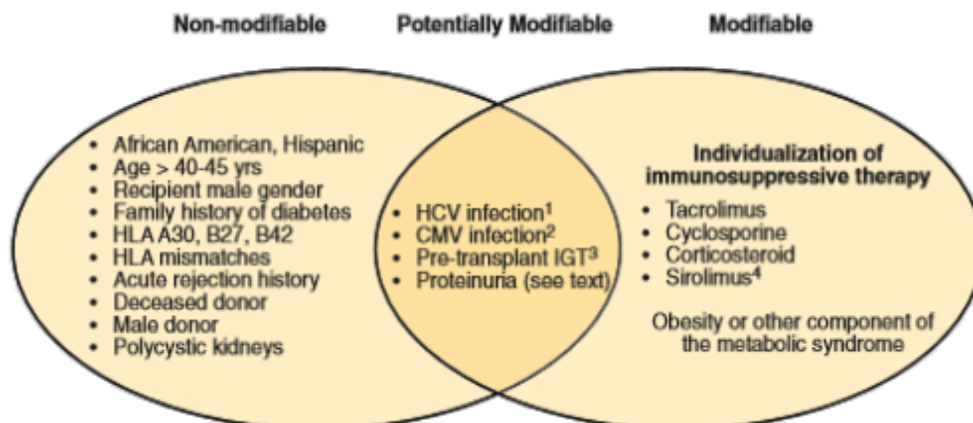


Fig.7 Fattori di rischio per PTDM⁶¹.

L'obesità è uno dei fattori di rischio più forti e poiché è stato visto che modificare lo stile di vita riduce il rischio di diabete tipo 2 nei pazienti non trapiantati con valori elevati di glicemia

a digiuno o post carico di glucosio⁶², molto probabilmente questo potrebbe essere esteso con efficacia anche ai pazienti trapiantati.

L'epatite C è stata associata con un'aumentata incidenza di PTDM, quindi trattare con successo prima o dopo il trapianto l'infezione può ridurre l'incidenza di PTDM dopo trapianto renale.

L'utilizzo di azatioprina e micofenolato mofetile comporta rispettivamente un 16% e 22% di rischio in meno per PTDM rispetto all'utilizzo del tacrolimus. Molto probabilmente perché la terapia associativa permette un utilizzo di dosaggi inferiori di altri farmaci immunosoppressori che sono più diabetogeni. Nei pazienti che non riescono ad ottenere il target glicemico si ricorre alla sostituzione del tacrolimus con la ciclosporina e poi alla terapia associativa. Il controllo metabolico ottimale, per il quale si ricorre all'utilizzo di anidiabetici orali e se necessario alla terapia insulinica, è molto probabilmente importante almeno quanto nei pazienti diabetici⁵⁹ non trapiantati.⁴¹

PTDM è associato con un peggiore outcome del trapianto renale, che in parte può essere spiegato con l'aumentato rischio di mortalità, legato al maggior rischio di infezioni e altre complicanze che possono portare a morte; pertanto PTDM è un forte fattore indipendente predittivo di fallimento del trapianto⁶³ e di mortalità.

La recidiva di nefropatia diabetica affligge almeno un 25% dei trapiantati in un follow-up di circa 6 anni, con alcuni casi riscontrati entro i primi tre anni dal trapianto.⁶⁴ Il rischio di perdita dell'organo trapiantato dovuto alla recidiva non è ancora ben documentato, ma appare essere significativamente meno rilevante di quello legato a recidiva di glomerulonefrite (GN): GN e diabete sono infatti le prime due cause di insufficienza renale terminale a livello mondiale, e sono anche la malattia primaria che affligge la maggior parte dei pazienti candidati al trapianto.

La **Sindrome metabolica**, foriera di malattia cardiovascolare nella popolazione generale, è un problema comune tra i pazienti portatori di trapianto renale: è associata con la disfunzione del trapianto e la riduzione della sopravvivenza dei soggetti trapiantati.^{65, 66}

E' caratterizzata da obesità, ipertensione, insulino-resistenza/intolleranza glucidica/diabete, alterazioni del profilo lipidico con ipertrigliceridemia e bassi livelli di colesterolo HDL.

Nello studio di Ozdemir F.N et al.⁶⁷ viene messo in evidenza come un anno dopo il trapianto il 28.6% dei soggetti ha sviluppato SM, mentre soltanto il 10.7% aveva SM prima del trapianto.

Molte delle singole componenti della SM sono individualmente associate con sindromi coronariche acute dopo il trapianto.^{68, 42}

La prevalenza di SM e dei fattori di rischio cardiovascolare associati sembra aumentare dopo il trapianto secondariamente all'aumentata incidenza di obesità e insulino-resistenza.⁶⁹

È importante sottolineare che la sindrome metabolica aumenta anche il rischio di un deterioramento della funzione renale.

Studi precedenti hanno dimostrato in modo convincente l'associazione tra il BMI post-trapianto, la sindrome metabolica, e la riduzione della funzione renale^{65, 66, 67}. È probabile che gli effetti del BMI post-trapianto e l'aumento di peso sulla funzione renale si sviluppino nel lungo periodo e questo spiega perché ad un anno dal trapianto, non è stata riscontrata alcuna differenza nella funzione renale. Alcuni studi hanno dimostrato che l'obesità si associa con un profilo di emodinamica renale sfavorevole, con un basso flusso plasmatico renale efficace e un'aumentata frazione di filtrazione dopo un anno, a dimostrazione dei primi segni di danno renale.⁶⁸

Pertanto essendo un cluster di fattori di rischio modificabili, una precoce identificazione dei pazienti a rischio e un intervento nei tempi dovuti può migliorare la sopravvivenza del trapianto.

L'inattività fisica, insieme al fumo di sigaretta, all'ipertensione arteriosa e alla dislipidemia, rientra tra i 4 principali fattori di rischio cardiovascolare con ricadute economiche i termini di spesa sanitaria.⁷⁰

Diverse ragioni possono spiegare la sospensione o la riduzione dell'attività fisica quotidiana in RTRs. Nella condizione di pre-trapianto, cioè con malattia renale cronica o in dialisi, i livelli di attività fisica sono bassi a causa della scarsa massa muscolare, della bassa fitness cardio-respiratoria⁷¹ e della spiacevole persistente sensazione di stanchezza. Dopo il trapianto, il livello di fitness cardio-respiratoria permane basso. È anche possibile che la paura di poter creare un danno all'organo trapiantato durante l'esercizio e la perdita dell'abitudine all'esercizio rappresentino delle barriere per poter riprendere l'attività fisica giornaliera⁷².

La sedentarietà nei pazienti con IRT

L'aspettativa di vita dei pazienti in emodialisi è ridotta di 4 volte rispetto alla popolazione generale, soprattutto a causa di eventi cardiovascolari; in questa popolazione, la patologia cardiovascolare si correla con un alterato livello di fitness; è presente una ridotta capacità aerobica associata a una perdita di massa muscolare. L'atrofia muscolare costituisce, nei pazienti in dialisi, un fattore predittivo indipendente di mortalità⁷³; concorrono alla sua determinazione diversi elementi (acidosi, infiammazione sistemica, alterato stress ossidativo, tossine uremiche, anoressia, citochine pro-flogistiche, alterazioni endocrine) che comportano uno shift in senso proteolitico del metabolismo delle cellule muscolari scheletriche con una progressiva perdita di massa magra⁷⁴.

La sedentarietà comporta l'accumulo di grasso viscerale e l'attivazione di uno stato di microinfiammazione subclinica che promuove l'insulino-resistenza, l'aterosclerosi, la neurodegenerazione e la crescita tumorale⁷⁵; nell'organismo si instaura un'alterata relazione tra tessuto adiposo e muscolare, che in condizioni di equilibrio è regolato dalla secrezione di miochine durante la contrazione muscolare. Complessivamente, le miochine sembrano in grado di giustificare molte delle correlazioni esistenti tra inattività e alterazioni del metabolismo lipidico e glucidico⁷⁶.

È stato proposto inoltre di valutare i recettori ormonali nucleari (Nuclear Receptors, NRs) a livello del muscolo scheletrico come targets terapeutici delle alterazioni metaboliche; la loro

attivazione dipende da vari segnali fisiologici, tra cui la contrazione muscolare, e comporta un'ipertrofia delle fibre ossidative e un incremento della risposta all'insulina.

Nel corso degli anni, sono stati proposti programmi di attività fisica per cercare di ridurre la perdita di massa muscolare e per migliorare la capacità aerobica e muscolare; i primi studi (anni '70) evidenziavano un incremento del massimo consumo di ossigeno dopo periodi di training di 8-12 mesi, svolti al di fuori delle sedute dialitiche. Nel 1986 Painter et al.⁷⁷ hanno condotto il primo studio sull'esercizio fisico nel corso di una seduta dialitica (14 pazienti, 30 minuti di esercizi aerobici per 3 volte alla settimana durante la seconda o la terza ora di dialisi), evidenziando un incremento del picco di consumo d'ossigeno dopo un periodo di training di 3 mesi, con un ulteriore adattamento cardiovascolare dopo 6 mesi (+23% di VO₂peak). Gli effetti positivi dell'esercizio fisico sono stati successivamente confermati⁷⁸; la compliance è risultata superiore nei trainings svolti nel corso delle sedute dialitiche⁷⁹. Cheema et al.⁸⁰ hanno segnalato che l'esercizio fisico è in grado di ridurre i fattori di rischio primari indipendenti per mortalità precoce (atrofia muscolare scheletrica, flogosi sistemica, fitness cardiovascolare).

Nell'ottica di una più capillare diffusione della cultura dell'attività fisica nel paziente in dialisi, è stato recentemente istituito, nell'ambito della Società Italiana di Nefrologia, uno specifico Gruppo di Studio; è stato, inoltre, avviato un protocollo di studio (EXCITE) che prevede, nei pazienti dializzati con una comorbidità vascolare, un'attività fisica a bassa intensità aerobica (20 minuti di cammino) nei giorni inter-dialitici.

Il livello di attività fisica nel periodo di permanenza in lista di attesa per il trapianto è un indice predittivo di morbilità e mortalità post-trapianto⁸¹, come evidenziato in un'analisi retrospettiva su 366 pazienti RTRs di Kutner et al.⁸¹⁻⁸³ e su pazienti RTRs di età superiore ai 60 anni nello studio di Yan-go et al.⁸⁵. La capacità fisica risulta ridotta anche rispetto a pazienti con patologie croniche (insufficienza cardiaca, broncopneumopatia, pazienti con comorbidità cardiovascolare).

Correlazioni tra capacità aerobica (Six-Minute Walking Test) e mortalità post- trapianto sono state riportate nel trapianto di cuore, di fegato e di polmone.

Pertanto l'utilizzazione di parametri oggettivi di fitness (capacità aerobica, forza muscolare) potrebbe permettere di individuare i pazienti a maggior rischio di complicanze anche nei programmi di trapianto del rene e come proposto da Hartmann⁸⁴, si potrebbe effettuare, nel corso della valutazione per l'inserimento in lista, un test di valutazione della capacità fisica (Short Physical Performance Battery).

La sedentarietà nei pazienti con trapianto di rene.

Nel paziente con un trapianto renale è presente uno stato infiammatorio, che si protrae dal periodo del trattamento dialitico e a cui contribuisce la sedentarietà. Le alterazioni muscolari (decremento del volume miofibrillare e aumento del contenuto lipidico e della densità dei mitocondri subsarcolemmali) tendono a permanere dopo il trapianto, se non adeguatamente controbilanciate da programmi di riabilitazione. Dati della letteratura

evidenziano uno shift da fibre ossidative aerobiche a fibre glicolitiche anaerobiche con un incremento relativo delle fibre di tipo II, analogamente a quanto osservato in condizioni di inattività nella popolazione generale. La terapia steroidea presenta un'azione inibitoria sugli enzimi glicolitici (riduzione della disponibilità di glucosio per il metabolismo anaerobico) e facilita alterazioni funzionali dei citocromi mitocondriali (riduzione della capacità ossidativa muscolare, precoce attivazione del metabolismo anaerobico)⁸⁵. Le alterazioni delle cellule muscolari possono essere correlate anche con altre terapie immunosoppressive (inibitori delle calcineurine, mTOR) attraverso diversi meccanismi a livello delle cellule muscolari⁸⁶; alterazioni di tipo neuropatico possono contribuire alla persistenza della miopatia. Nella popolazione generale, molte delle alterazioni metaboliche possono essere corrette da programmi di esercizio fisico; non risulta metodologicamente corretta l'automatica trasferibilità degli effetti positivi dell'attività fisica ai pazienti con un trapianto, che costituiscono una coorte con caratteristiche peculiari (calcificazioni vascolari, metabolismo calcio/fosforo, anni di dialisi, terapia immunosoppressiva), come recentemente sottolineato da Sharif et al.⁸⁷.

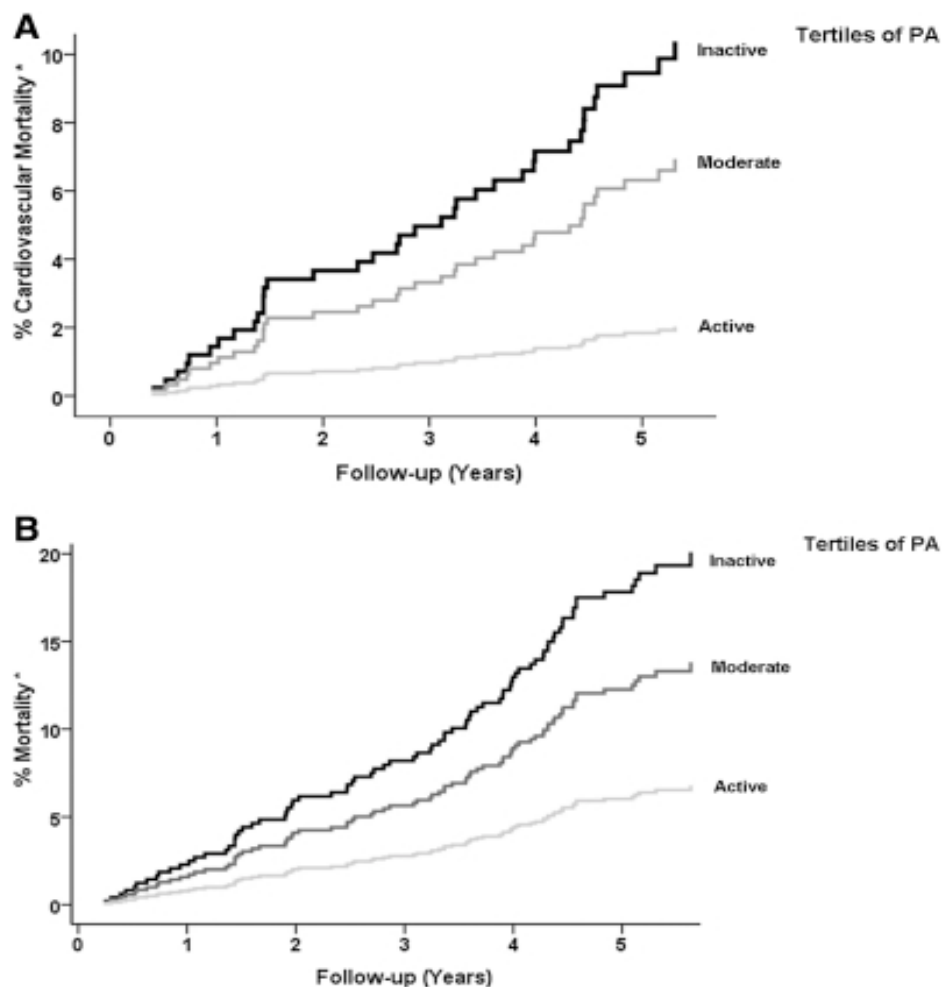


Fig.8 (A)Kaplan-Meier curves of cardiovascular mortality according to gender-stratified tertiles of PA. *Adjusted for age (P < 0.001). (B) Kaplan-Meier curves of mortality according to gender-stratified tertiles of PA. *Adjusted for age (P < 0.001).

Infettive (HSV-1 e -2, CMV, VZV, EBV, Epatite, infezioni ospedaliere, parassitosi)

Sono la seconda causa di morte nei pazienti trapiantati e secondo il U.S. Renal Data System si riscontrano nel 45% ogni anno per i primi tre anni dopo il trapianto.

Le infezioni nel primo mese sono quelle nosocomiali di origine batterica (infezioni urinarie, della ferita chirurgica, del tratto respiratorio e degli accessi venosi).

Dal 2° al 6° mese sono assai frequenti le infezioni opportunistiche virali, micotiche e parassitarie. Si tratta soprattutto di virus a Dna come cytomegalovirus, Epstein-Barr virus , e più di recente è stato riconosciuto anche polyomavirus, che causa nefropatia e perdita del rene trapiantato.⁸⁸

In presenza di una infezione opportunistica importante è necessario ridurre della terapia immunosoppressiva.

Dopo i 6 mesi possono verificarsi le complicanze tardive di infezioni acquisite nel periodo precedente, come nel caso della retinite da CMV, le PTLD (Post-transplant lymphoproliferative disorder), oltre alle infezioni acquisite in comunità, con incidenza maggiore che nella popolazione generale.

Attualmente è consigliata la vaccinazione anti-influenzale nei pazienti dopo il 1° anno dal trapianto.

Neoplastiche

La terapia immunosoppressiva associata al precedente stato uremico si associa ad un rischio di sviluppare neoplasie di 3 volte superiore rispetto alla popolazione generale. Le neoplasie più frequenti, dopo il carcinoma baso- e spinocellulare della cute, sono quelle associate ad infezioni virali (linfoma non-Hodgkin, sarcoma di Kaposi, carcinoma della cervice uterina), mentre hanno prevalenza di poco aumentata il carcinoma del colon-retto, il tumore del polmone, della mammella, del rene e della vescica.

Lo screening annuale consiste in un'ecografia di reni e fegato, visita ginecologica con pap-test, mammografia, ricerca di sangue occulto nelle feci e colonscopia dopo i 50 anni, dosaggio dei comuni marcatori neoplastici, citologia urinaria e visita dermatologica. Vista l'elevatissima incidenza di carcinomi cutanei è assai importante ridurre l'esposizione al sole ed utilizzar creme solari protettive.

Al momento della diagnosi di neoplasia la terapia immunosoppressiva andrà ridotta o totalmente sospesa, non essendo controindicato alcun protocollo antitumorale chemioterapico o chirurgico.

Ematologiche

L'anemia lieve è comune nella fase precoce post-trapianto quando la terapia con eritropoietina è tipicamente discontinua e generalmente si risolve nell'arco di settimane o mesi. Tuttavia fino al 48% dei pazienti RTRs sono anemici ad oltre tre anni dal trapianto.⁸⁹

Tra i fattori eziologici riconosciuti troviamo la carenza di ferro, di folati e di Vitamina B12; una riduzione della funzionalità dell'organo trapiantato⁹⁰, episodi di rigetto acuto, infezioni recenti e iatrogeni (come l'azatioprina, MMF, sirolimus, ACE inibitori e ARBs).

Un'analisi retrospettiva mostra che l'anemia ad un anno dal trapianto è correlata con una riduzione della sopravvivenza a lungo termine dell'organo trapiantato e del paziente.⁹¹

È più frequente negli Afro-Americani e nel sesso femminile. La terapia con Eritropoietina e darbepoietina alfa sono efficaci nel trattamento dell'anemia, se non che alcuni pazienti in terapia con sirolimus sono risultati resistenti al trattamento, in tal caso la conversione da sirolimus a MMF può aiutare a risolvere l'anemia.⁹²

Leucopenia e trombocitopenia possono essere il risultato della mielosoppressione dovuta alla terapia medica con azatioprina, MMF, anticorpi anti-linfociti, sirolimus e trimetoprim-sulfametossazolo; generalmente si risolve con la sospensione o con la riduzione dei dosaggi del farmaco responsabile.

L'eritrocitosi post trapianto (PTE) ricorre in un 20-25% dei pazienti entro due anni dal trapianto. Le ipotesi patogenetiche suggerite sono inclusi difetti nel feedback regolatorio del metabolismo dell'eritropoietina, stimolazione diretta dei precursori eritroidi da parte dell'angiotensina II, e alterazioni dei livelli di IGF-1. Il trattamento è raccomandato per livelli di emoglobina $\geq 17-18$ g/dl o livelli di ematocrito $\geq 52-55\%$, per il rischio associato di complicanze tromboemboliche, ipertensione e cefalea. Il trattamento con ACE inibitori o ARBs è spesso sufficiente, anche se talvolta può rendersi necessaria una flebotomia.

Gastrointestinali

Come l'iperplasia gengivale, le esofagiti da candida e la diarrea.

Ossee

Sono legate all'uso di steroidi la cui azione nociva è peraltro potenziata dal precedente iperparatiroidismo secondario all'uremia. Si previene con la supplementazione di calcio, vitamina D ed eventualmente difosfonati. Nel caso si manifestino difficoltà alla deambulazione e dolore all'anca o al ginocchio, bisognerà escludere la osteonecrosi della testa del femore mediante esecuzione di RMN.

Oculari

Come cataratta, retiniti e lesioni erpetiche.

Altre complicanze Metaboliche

Si possono riscontrare complicanze epato-biliari, ipercalcemia, iperparatiroidismo, etc.

L'iperbilirubinemia è frequente, e può essere associata o meno a lieve rialzo di transaminasi e γ GT. Essa è spesso dovuta ad epatotossicità da farmaci. Altre complicanze possono essere la litiasi biliare e l'epatite colestatica, oltre alla progressione della epatite virale da HBV e HCV.

Outcome del trapianto renale

Negli ultimi decenni l'impiego di migliori terapie immunosoppressive e la buona coordinazione dei team specialistici che si prendono cura dei pazienti portatori di trapianto renale hanno migliorato notevolmente il tasso di sopravvivenza nel primo anno dopo il trapianto portandolo ad oltre il 95 %, un netto miglioramento rispetto al tasso del 70% che si otteneva negli anni '90, con la funzionalità dell'organo pari al 91% negli adulti e al 100% nei bambini nel^{2, 993}.

Dopo il primo anno le curve di sopravvivenza nel trapiantato mostrano un declino esponenziale del numero di trapianti funzionanti, da cui si può calcolare l'emivita ($t_{1/2}$) in anni; questa è aumentata di soli due anni dagli anni '80. Gli indici di mortalità dopo trapianto sono più alti nel primo anno e sono correlati all'età: 2% tra 18 e 34 anni, 3% tra 35 e 49 anni, 6,8% per età superiori a 50-60 anni.⁹⁴

Tutti gli studi sinora riportati hanno dimostrato una migliore sopravvivenza del rene trapiantato da donatore vivente rispetto a quello proveniente da donatore cadavere, e questa differenza si è mantenuta negli anni nonostante i progressi della terapia immunosoppressiva abbiano consentito di migliorare i risultati del trapianto da cadavere. Il registro CTS (Collaborative Transplant Study) riporta una sopravvivenza del rene a 8 anni dell'85% per i trapianti effettuati da donatore HLA identico negli anni compresi fra il 1985 e il 2005, contro il 72% dei trapianti da donatore vivente con un aplotipo in comune e il 60% del rene trapiantato da cadavere. L'emivita dei reni trapiantati in questo gruppo risulta rispettivamente di 27, 15 e 13 anni.⁴

Grazie ai recenti farmaci immunosoppressivi, la qualità di vita dei pazienti trapiantati di rene è nettamente migliorata e l'aspettativa di vita è certamente superiore rispetto a quella dei pazienti in dialisi cronica. La terapia antirigetto (o terapia immunosoppressiva) inizia durante l'intervento di trapianto e prosegue per tutta la vita del paziente trapiantato e prevede l'assunzione di alcuni farmaci combinati e somministrati in dosaggi appropriati in modo che siano inibite alcune funzioni del sistema immunitario, che altrimenti riconoscerebbero il nuovo organo come estraneo tendendo al suo rigetto. Le conoscenze scientifiche in questo campo hanno fatto passi avanti molto importanti negli ultimi anni, tanto da ridurre l'incidenza del rigetto acuto dal 25-30% di 10-15 anni fa, all'attuale 10-15%. La continua ricerca scientifica in questo campo ha inoltre lo scopo di sperimentare terapie sempre più efficaci, con minori effetti collaterali e meglio tollerate dal paziente. L'obiettivo futuro della terapia del trapianto è quello di raggiungere la "tolleranza immunologica", rendere cioè l'organo trapiantato non riconoscibile dall'organismo che lo ospita. In questo modo il paziente trapiantato non avrebbe problemi di rigetto e potrebbe non assumere la terapia immunosoppressiva migliorando ulteriormente i già brillanti risultati del trapianto.

A dispetto di questo incremento positivo a breve termine, le problematiche a lungo termine sono sempre più evidenti^{95,96}: effetti collaterali indesiderabili dovuti alle terapie immunosoppressive e l'inesorabile perdita dell'organo trapiantato in seguito al rigetto cronico. La realtà attuale è che il fallimento del trapianto è una delle quattro cause più comuni di insufficienza renale terminale. Circa la metà dei pazienti che ricevono un organo da cadavere lo perdono nella prima decade, questo è il motivo per cui è necessario affinare sempre più gli strumenti attualmente disponibili e ricercare rapidamente nuovi approcci^{5,97}.

Per questo è fondamentale soprattutto nei primi stadi di riduzione della funzionalità del trapianto disporre di parametri in grado di predire la sopravvivenza dell'organo trapiantato, in modo da poter mettere in atto un efficace intervento terapeutico. Radermacher et al.⁹⁸ hanno evidenziato come l'indice di resistenza delle arterie segmentali renali, rilevato con metodica ecocolordoppler, sia il più potente indicatore prognostico, proprio per predire il successo a lungo termine del trapianto renale, più potente di altre variabili cliniche standard quali la misurazione diretta della velocità di filtrazione renale a sei mesi, che risente invece di fattori precoci legati al trapianto, come l'ischemia fredda e il ritardo nella ripresa della funzionalità renale: un indice di resistenza ≥ 80 è predittivo di una riduzione del 50% o più della clearance della creatinina, di fallimento del trapianto o di morte del paziente; la durata dell'organo trapiantato è di circa 2,5 anni, in confronto ai 23,3 anni nei pazienti con un indice di resistenza < 80 .

Sarwal et al.¹³ hanno proposto di applicare su campioni bioptici, con riscontri simili alla microscopia ottica, le tecniche di DNA-microarray, in grado di evidenziare anche le differenze inter-individuali nel pattern molecolare espresso durante il rigetto acuto, tali da giustificare la variabile risposta alla terapia anti-rigetto e la diversa sopravvivenza dell'organo trapiantato, che possono essere sfruttate per potenziare le modalità di trattamento precoce, per rendere il ricevente sempre più tollerante all'organo donatogli.

Il follow-up del trapiantato.

I pazienti trapiantati vanno incontro ad una serie di accertamenti:

- Controlli regolari eseguiti da medici qualificati ed esperti in trapianti almeno ogni 6-12 mesi
- Controlli ogni 4-8-settimane
- Valutazione della funzionalità renale
- Controllo annuale per valutazione immunosoppressione ed effetti collaterali con
 - Valutazione dermatologica, - Palpazione stazioni linfonodali, - Ricerca del sangue occulto nelle feci e dosaggio markers neoplastici, - Visita cardiologica (ECG e ECOcardio) - Visita urologica, ginecologica e senologica, - Rx torace, - Ecografia addominale completa - Esami ematochimici: Glicemia, assetto lipidico, PTH, Vit D - Profilassi ed eventuale trattamento di malattie concomitanti (anemia, malattie ossee, infezioni) - Luminex, procedura in grado di definire le specificità e l'intensità degli anticorpi anti HLA. - EGDS, Colonscopia.

II.L'attività fisica

Ippocrate (460-377 a.C.) affermava che “se potessimo dare ad ogni individuo la giusta quantità di nutrimento e di esercizio fisico, né troppo né poco, avremmo trovato la giusta strada per la salute”. La relazione tra ginnastica e salute è stata ripresa da Galeno (129-201 d.C.), “la ginnastica rientra nell’ambito dell’igiene e le è sottoposta” e “il giudizio su questa arte (ginnastica) attiene al potere curativo che spetta al medico”. Più vicino ai nostri tempi Mercuriale riportava che “la ginnastica giova alla salute...la giusta miscela di comportamenti corretti può prolungare lo stato di benessere delle persone”. Emerge quindi come, fin dai tempi antichi, l’attività fisica fosse considerata parte integrante del concetto di salute. Nel corso dei secoli lo stile di vita si è significativamente modificato. La sedentarietà, tipica della nostra società, comporta un incremento della mortalità e della morbilità cardiovascolare, come sottolineato dal documento del 2002 “Reducing Risks, Promoting Healthy Life” della World Health Organization.⁹⁹

Ad oggi però l’obiettivo primario non è più soltanto la “sopravvivenza” del paziente ma si mira a conseguire anche il miglioramento della sua qualità di vita e una maggiore riabilitazione psico-fisica. Per ottenere questo, oltre ad ottimizzare le tecniche sostitutive e la terapia farmacologica, è importante seguire una corretta alimentazione, adatta alla gravità e alla tipologia di trattamento della CKD e praticare attività fisica¹⁰⁰.

È ben noto che fare con regolarità esercizio fisico è un’attitudine che migliora le condizioni generali di salute e porta ad una riduzione della mortalità nella popolazione generale¹⁰¹, proprio per questo, viene raccomandato a tutti i soggetti, anche se apparentemente in buona salute, di praticare giornalmente, o più volte alla settimana, una certa attività fisica, corrispondente alle caratteristiche fisiche, anagrafiche e cliniche di ciascun soggetto.¹⁰²

Se per attività fisica intendiamo “i movimenti corporei prodotti dalla contrazione dei muscoli scheletrici, con conseguente spesa energetica”¹⁰³, dobbiamo purtroppo dire che gran parte della popolazione non pratica alcun tipo di attività fisica: il 27% della popolazione negli Stati Uniti è sedentaria.¹⁰⁴

L’inattività fisica è purtroppo molto prevalente anche nei pazienti con malattia renale, che sono anche ad elevato rischio di malnutrizione e malattia cardiovascolare e peggiora durante il trattamento dialitico. È noto infatti che i soggetti dializzati abbiano la caratteristica di essere sedentari e di avere una ridotta capacità di performance fisica^{105, 106}: sono riportati livelli di attività fisica inferiori di un 20-50% rispetto ad una popolazione sedentaria di controllo età- e sesso-omologa^{107, 108}; la capacità di esercizio aerobico (misurato come VO_{2max} o VO_{2peak})¹⁰⁹ e le prestazioni fisiche (ad esempio essere in grado di svolgere le comuni attività quotidiane) sono significativamente ridotte nei pazienti in dialisi rispetto ai controlli.^{110, 111}

Queste osservazioni sono abbastanza comuni tra i Nefrologi che hanno in carico nefropatici cronici in dialisi e numerose sono le conferme in letteratura^{112, 113, 114}.

Bisogna anche considerare che i pazienti uremici in dialisi hanno spesso un'età piuttosto elevata, in media intorno ai 70 anni, e questa condizione aggrava ulteriormente la tendenza ad una maggiore sedentarietà, rispetto ai soggetti in buona salute¹⁰⁸. La sedentarietà si associa a disordini catabolici, che possono portare a perdita di massa muscolare e sarcopenia¹¹⁵. Infatti nei soggetti nefropatici esiste una stretta relazione tra stato nutrizionale e attività fisica: una malnutrizione proteico-calorica riduce la performance fisica favorendo la sedentarietà, che a sua volta porta alla perdita di tono e di trofismo muscolare e quindi riduce la massa magra.^{116, 117}

L'apparato cardio-polmonare diviene meno efficiente allo sforzo e l'astenia e l'adinamia aumentano progressivamente. La malnutrizione e la perdita di massa magra a loro volta si associano ad aumentata morbilità e mortalità nella popolazione dialitica^{118, 119} che già presenta un elevato rischio di eventi cardiovascolari e di morte¹²⁰.

La dialisi stessa contribuisce alla perdita di nutrienti, rappresenta un periodo di forzata inattività e può indurre una profonda astenia post-dialitica.¹⁰⁰

Al deficit funzionale e strutturale del muscolo del paziente con insufficienza renale cronica (miopatia uremica) contribuiscono molte condizioni presenti nell'uremia cronica quali la malnutrizione, l'infiammazione, l'acidosi metabolica, il decremento della sintesi proteica, l'ipermetabolismo proteico, l'insulino-resistenza, l'anemia, l'ipertensione, l'iperlipemia, l'iperparatiroidismo secondario, la neuropatia sensitivomotoria, l'osteopatia uremica e, ultima, ma non per importanza, l'inattività.^{121, 122}

Queste comorbidità, che spesso accompagnano l'uremia, contribuiscono anch'esse a peggiorare il quadro generale^{108,115, 123, 124}.

L'anemia, che compare precocemente nell'insufficienza renale, ha rappresentato, prima dell'introduzione della terapia con eritropoietina, una delle più importanti cause di ridotta capacità di performance fisica: netti miglioramenti sono stati rilevati dopo terapia con eritropoietina ricombinante^{125, 126}. Purtroppo anche la correzione dell'anemia non elimina completamente il deficit muscolare presente nell'uremia che in parte è proprio legato alla patologia renale.

I Pazienti con IRT in emodialisi hanno una mortalità molto aumentata¹²⁰, e lo è ancora di più per i pazienti emodializzati sedentari.¹⁰⁷ Per converso, esistono, da molti anni, dati che mostrano come l'esercizio fisico abbia effetti benefici, migliorando il trofismo muscolare anche nei soggetti in dialisi regolare^{127, 128}.

Uno studio statunitense ha confrontato soggetti con IRT che facevano regolare esercizio fisico (N° 1181) con un gruppo di sedentari (N° 853), osservando una significativa riduzione della mortalità ad un anno e un miglioramento del HRQoL (Health Related Quality of Life) nei primi rispetto ai secondi¹²⁹.

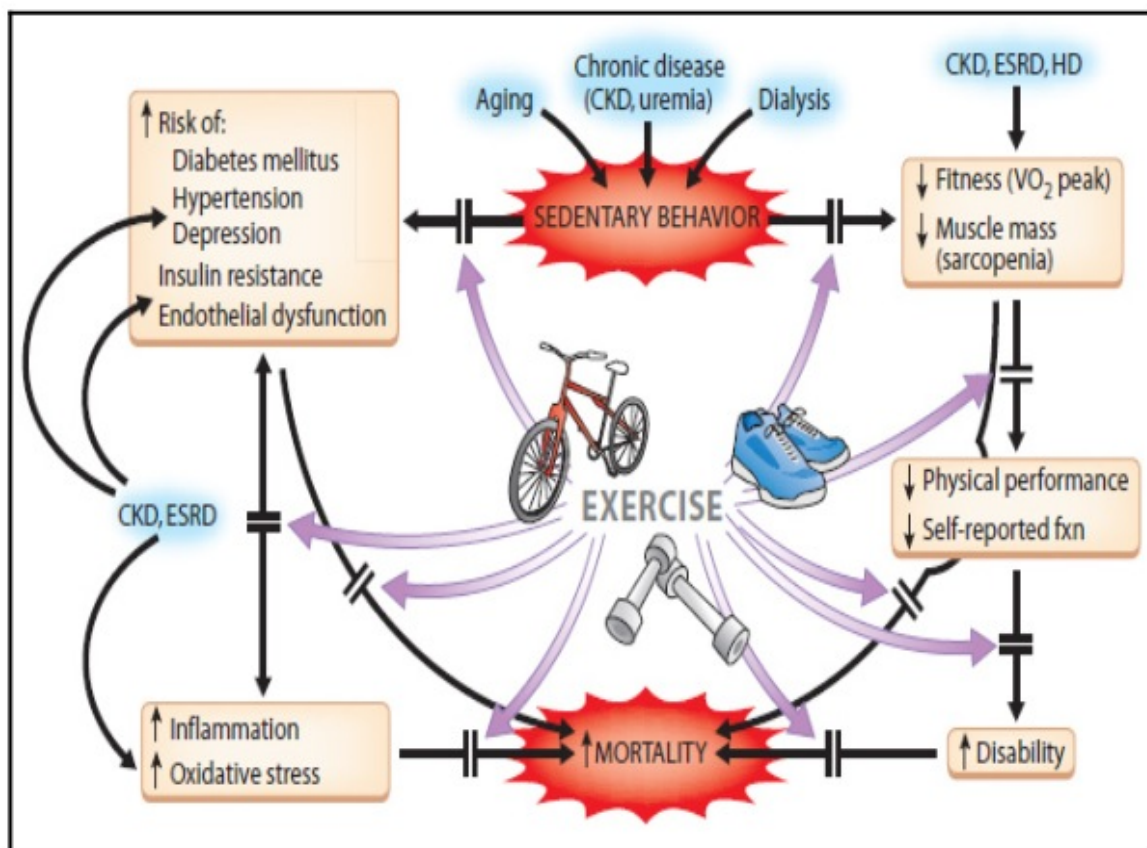
L'ampia Cochrane review¹³⁰ riporta una metanalisi fatta su numerosi lavori: viene confermato che l'esercizio fisico migliora significativamente la forma fisica, vari aspetti cardiovascolari e nutrizionali e la qualità della vita correlata allo stato di salute e suggerisce

anche che l'esercizio che viene consigliato al paziente, dovrebbe essere disegnato considerando le sue caratteristiche, allo scopo quindi di ottimizzarne gli effetti.

Tuttavia valutazioni e consulenze sull'attività fisica non fanno parte delle cure di routine in molte unità di emodialisi¹³¹ e nelle ultime raccomandazioni dell' American College of Sports Medicine e dell' American Heart Association, sul tipo e sulla quantità di attività fisica necessari per aumentare e mantenere un adeguato stato di salute nei pazienti anziani, non sono compresi i pazienti con CKD, nonostante l'elevato rischio cardiovascolare e la nota limitata capacità ad espletare lavoro muscolare. Apparentemente l'attività motoria non sembra essere ritenuta adatta ad una popolazione con così numerose comorbidità e finora è stata invece data molta enfasi agli interventi farmacologici nel tentativo di ridurre il rischio cardiovascolare in questi pazienti.¹³²

Danni della sedentarietà e benefici dell'esercizio fisico

Lo schema riportato nella figura (Fig.9¹²⁹) cerca di chiarire le correlazioni che l'esercizio fisico



ha con varie condizioni fisiopatologiche.

Fig.9 Potenziali effetti negativi della sedentarietà e di CKD e potenziali effetti benefici dell'esercizio fisico.

Come si può vedere, la sedentarietà, condizionata dall'età del soggetto, dall'uremia, dalla malattia renale cronica e poi dalla dialisi, favorisce l'insorgenza di patologie gravi come il

diabete mellito, l'ipertensione arteriosa, la depressione, la resistenza all'insulina e la disfunzione endoteliale che, a loro volta, sommandosi alla malattia renale cronica e all'uremia, inducono uno stato infiammatorio cronico e un aumento dello stress ossidativo. Risulta inoltre evidente come le condizioni legate alla CKD (uremia e dialisi) portino a riduzione delle masse muscolari (fino alla sarcopenia) e del benessere fisico (obiettivato dalla riduzione del VO_{2peak}). Tutte queste condizioni, interagendo tra di esse in vario modo, portano ad un aumento della mortalità.

Al contrario, una regolare attività fisica può spezzare molte di queste pericolose, e talvolta fatali, correlazioni:

→ L'allenamento aerobico porta ad un miglioramento del VO_{2peak} , indicando che il paziente con IRT è in grado di rispondere fisiologicamente all'esercizio fisico.^{137, 138}

→ L'allenamento di resistenza comporta un aumento della massa muscolare, della forza e delle prestazioni fisiche¹³⁹, mentre l'allenamento aerobico vigoroso è anche associato con un miglioramento di stati depressivi e del HRQoL.^{140, 141}

→ L'attività fisica facilita la riduzione del peso in soggetti "sovrappeso" (esercizio fisico quotidiano).¹⁴²

→ Un'abituale attività fisica comporta una riduzione della massa grassa del 10%-21% (metabolizzazione dei depositi viscerali) e un miglioramento della sensibilità insulinica. Gli effetti dell'esercizio aerobico sono in relazione con la capacità del muscolo di metabolizzare glucosio e risultano indipendenti dalle variazioni di peso corporeo. Un interessante studio prospettico, condotto su una popolazione complessiva di 3234 pazienti con diabete di tipo 2, evidenzia come lo svolgimento di una regolare attività fisica costituisca il più efficace strumento di controllo glicemico con differenze statisticamente significative rispetto alla terapia con ipoglicemizzanti orali e al placebo.⁶²

→ Inoltre, in seguito allo svolgimento regolare di attività fisica, è stata evidenziata anche una minor necessità di ricorrere ad un trattamento farmacologico anti-ipertensivo¹⁴³.

In una coorte omogenea di soggetti con ipertensione allo stadio I, è stata evidenziata la relazione tra uno stile di vita sedentario e lo sviluppo di un'ipertrofia ventricolare sinistra (LVH); l'impatto positivo dell'attività fisica risulta indipendente da fattori di confondimento, quali le modificazioni dei valori pressori e dell'IMC.¹⁴⁴

→ Diversi studi hanno dimostrato la riduzione dei markers infiammatori coinvolti nella progressione della patologia cardiovascolare, in seguito a variazioni comportamentali (esercizio fisico, regime dietetico) o dopo periodi di regolare attività fisica¹⁴⁵.

L'esercizio fisico infatti ristabilisce l'equilibrio tra tessuto adiposo e muscolare attraverso la secrezione di miochine dal muscolo durante la contrazione. L'IL-6, definita come exercise factor, risulta in grado di mediare gli effetti metabolicamente favorevoli dell'esercizio; sia le fibre di tipo I che di tipo II esprimono l'IL-6 che aumenta in circolo durante l'attività, esercitando effetti paracrini nel muscolo scheletrico (aumento dell'ossidazione lipidica e dell'uptake del glucosio) ed effetti endocrini sul fegato (aumento della produzione di

glucosio) e sugli adipociti (aumento della lipolisi). Anche l'aumento dei livelli circolanti di IL-15 si correla con la riduzione del grasso corporeo e con l'incremento del contenuto minerale osseo. Il Brain Derived Neural Factor (BDNF), che aumenta all'interno delle cellule muscolari dopo l'esercizio fisico, gioca un ruolo importante nella riduzione dell'insulino-resistenza e nel mantenimento del bilancio energetico⁷⁰.

→ Gli effetti dell'attività fisica si esprimono anche a livello dell'endotelio vascolare sotto il profilo strutturale e funzionale. L'attività fisica comporta adattamenti cardiovascolari, mediati da variazioni della forza meccanica frizionale (shear stress); soggetti con un'alterata funzione endoteliale (insufficienza cardiaca, ipertensione, diabete, obesità, ipercolesterolemia) sono maggiormente predisposti a un miglioramento della funzione vascolare indotto dall'attività fisica¹⁴⁶.

È stato stimato che l'eliminazione del fattore di rischi sedentarietà potrebbe ridurre del 15-39% le malattie cardiache, del 33% gli stroke, del 22-33% il cancro del colon e del 18% le fratture ossee. Risulta, peraltro, difficile fare una puntuale analisi delle modificazioni che il passaggio dalla sedentarietà a una regolare attività fisica comporta nel singolo individuo; viene, spesso, sottolineata la difficoltà nel separare gli effetti sulla capacità cardiopolmonare dagli effetti metabolici. Molto dipende dalle condizioni basali del soggetto analizzato, dalla frequenza e dall'intensità dell'allenamento.¹⁰⁷

Metodi di misurazione

Si possono utilizzare diversi metodi per quantificare e valutare l'attività fisica: questionari, diari settimanali sull'attività fisica, sensori di movimento del corpo, che includono contapassi e accelerometri (rilevatori di spostamento del corpo).^{133, 134}

I questionari possono essere utili per studi basati sulla popolazione, ma hanno il limite del self-reporting e una bassa sensibilità per le differenze tra pazienti; mentre gli accelerometri riescono ad essere strumenti più oggettivi ma non sono pratici per grandi coorti.¹³⁵ Per valutare livelli di attività fisica spontanea e di conseguenza il livello di dispendio energetico stimato è stato utilizzato in alcuni studi¹³⁶ il Sense Wear Arm band (SWA).

Sostenibilità dell'esercizio: limiti e criticità.

Il concetto di "sostenibilità", correlato ai programmi studiati per spingere ad una maggiore attività fisica i soggetti in dialisi, non è ancora bene definito in letteratura. La "sostenibilità" implica la nozione che l'esercizio sia compreso nella routine del trattamento e sia diventato parte integrante dello stile di vita del soggetto, sia che venga fatto durante che fuori dalla seduta dialitica¹⁴⁷.

Una review del 2010¹⁴⁸ ha analizzato 171 lavori sull'argomento, evidenziando alcuni elementi che potrebbero favorire la sostenibilità di un programma di esercizio fisico in emodialisi. Esso dovrebbe essere fatto da personale qualificato (specialisti in scienze motorie, fisiatra, fisioterapisti) e deve esserci un totale coinvolgimento del personale che segue la dialisi. Il programma dovrebbe essere articolato in modo che risulti interessante e stimolante, sia per il paziente che per il personale sanitario, svolgendolo in spazi idonei e

dotandosi di adeguati strumenti tecnici. Anche l'aspetto riguardante i costi del personale e delle attrezzature va affrontato in maniera da garantire la sostenibilità del programma.

Limiti e Criticità

I limiti che interferiscono con l'attività fisica possono essere legati al paziente o alla struttura¹⁰⁰.

I primi sono

a) clinico-sanitari: Limitazioni motorie (miopatia, neuropatia, osteopatia), ridotta capacità funzionale, ridotta disponibilità di energia e di ossigeno (anemia, cardio-vasculopatia e malnutrizione) e limitazioni psicologiche-mentali (depressione e non motivazione);

b) organizzativi: aumento del numero dei viaggi al centro di dialisi e della durata delle sedute nel paziente dializzato.

I secondi sono

c) logistici: mancanza di personale e di spazi dedicati;

d) psicologico-motivazionali (staff): assente o scarsa motivazione o convinzione del personale, insufficiente preparazione o fiducia nei programmi.

Tra le motivazioni non cliniche che ostacolano l'attività fisica di questi pazienti vi sono la lontananza delle strutture dal domicilio del paziente, la difficoltà di spostarsi autonomamente, il rischio di gravare ulteriormente sui familiari, la difficoltà di convincere i pazienti che già sono costretti a spostarsi da casa o assentarsi dal lavoro tre giorni a settimana, e lo stato psicofisico.

Non ci sono dati certi riguardanti la sicurezza dell'attività fisica, in termini di morbidità e mortalità, nei pazienti in dialisi, ma sicuramente sono noti gli effetti negativi dell'inattività. Condizioni specifiche correlate allo stato uremico come l'iperparatiroidismo secondario, l'osteopatia e la miopatia uremica, possono aumentare la suscettibilità di questi pazienti a fratture o rottura spontanea di tendini^{149, 150}.

Inoltre essendo alta la prevalenza di fattori di rischio cardiovascolare, l'attività fisica potrebbe aumentare il rischio di manifestazione di tali eventi (aritmia, ischemia miocardica).¹⁵¹

Questo specifico aspetto merita, peraltro, alcune considerazioni. Nella popolazione generale, gli studi epidemiologici indicano che, nel corso di un'attività fisica o sportiva, l'incidenza annua di eventi coronarici acuti e/o di morte improvvisa (prevalentemente su base aritmica) è più bassa di quella che si riscontra negli individui sedentari; la probabilità di insorgenza risulta minore nei soggetti che praticano con regolarità un'attività fisica di intensità lieve-moderata. L'intensità dello sforzo fisico costituisce un importante elemento discriminante: un'intensità <80% di quella massima raggiungibile da un individuo non sembra esporre a un incremento del rischio¹⁴².

Una esperienza¹⁵² effettuata su dieci pazienti in emodialisi senza comorbidità severe, ha dimostrato che fare allenamento moderato due volte alla settimana nei giorni di non dialisi

per un periodo di dodici mesi, ha portato ad un miglioramento della capacità muscolare al movimento, delle funzioni fisiche, della capacità aerobica e della qualità della vita. Non si sono verificate complicazioni o eventi avversi significativi.

Nei pazienti trapiantati risulta difficile un'esatta quantificazione dei problemi riscontrati nel corso dell'esercizio fisico, in considerazione della scarsa disponibilità dei dati relativi al drop-out^{153, 154, 155}. Sono stati riportati problemi muscolo-tendinei e articolari (contratture, distorsioni, tendinopatie) soprattutto nelle persone che hanno partecipato a programmi di intenso esercizio fisico senza un'adeguata preparazione e nei pazienti in terapia steroidea. Viene segnalato un sanguinamento spontaneo sottocapsulare renale dopo un'intensa e prolungata attività fisica (episodio di oliguria risolto con l'evacuazione dell'ematoma). Non sono stati segnalati problemi cardiaci acuti di rilievo⁷⁰.

Sono comunque necessarie precauzioni per evitare lo svilupparsi di complicanze ossia evitare di esercitarsi nelle seguenti condizioni^{151, 156 157}:

- angina instabile
- scompenso cardiaco grado II-IV della NYHA
- severa iperpotassiemia o ipopotassiemia
- gravi crisi ipertensive o ipotensive
- diabete scompensato
- severa neuropatia
- severa arteriopatia obliterante agli arti inferiori
- patologia osteo-articolare che compromette la motilità
- demenza senile
- intervallo inter-dialitico lungo
- febbre e patologie acute.

Una riduzione del rischio si può ottenere se si fa precedere l'esercizio fisico con un periodo di riscaldamento che prevede esercizi di stretching, evitando all'inizio un'attività ad alto impatto. Alla fine del programma si dovrebbe prevedere una fase di recupero. È importante privilegiare programmi che prevedono una gradualità nella progressione di intensità fino a raggiungere il massimo sforzo tollerabile individualmente: una moderata intensità prevede un allenamento pari al 60% dello sforzo massimale (iniziare da bassa intensità con esercizi che il soggetto si sente di fare e poi passare a quella moderata e solo successivamente, e in pazienti selezionati, ad alta intensità). È indispensabile monitorare i segni e i sintomi clinici (dispnea, dolore toracico, oppressione precordiale, palpitazioni, vertigini, nausea, vomito, pressione arteriosa, frequenza cardiaca e glicemia: l'esercizio aumenta il consumo di glucosio e può verificarsi ipoglicemia) ed imparare ad ascoltare il proprio corpo: se c'è bisogno di sospendere l'esercizio, farlo subito e non insistere.¹⁰⁰

L'età del paziente non è considerata di per sé un ostacolo, anche se viene ribadito che la prescrizione deve essere adattata a ciascun soggetto, in base alle sue condizioni fisiche, psichiche e cliniche¹¹⁷.

Infine, come dimostrano alcuni studi, risulta rilevante per il raggiungimento degli obiettivi che il paziente venga istruito, incoraggiato, aiutato e assistito nello svolgimento dell'attività fisica e che quindi vi sia la supervisione del fisioterapista/del nefrologo/dell'infermiere formato¹⁵⁸.

Per avviare il programma di attività più idoneo possibile è fondamentale la preliminare valutazione clinico-funzionale del paziente per poter prescrivere un programma adattato alle necessità del paziente stesso.

Tipologie di esercizio fisico proponibili

In emodialisi



Fig.10 Tipologie diverse di esercizio proposte nei pazienti emodializzati.

Esistono diverse tipologie di esercizio fisico proponibili ai pazienti in emodialisi (Fig. 10¹⁵⁹):

- Esercizi di flessibilità e coordinazione: facilitano la mobilità, aiutano a prevenire rigidità e dolorabilità articolare, si basano su stretching muscolare delicato e movimenti lenti.
- Esercizi di forza: rafforzano i muscoli usando sistemi di resistenza (pesi, elastici, etc.)
- Esercizio aerobico: cammino, bicicletta, jogging per favorire l'adattamento cardiovascolare e polmonare.

I programmi preferibili sono quelli che comprendono tutte e tre le suddette tipologie, e l'attività fisica dovrebbe essere eseguita tutti i giorni della settimana. Per il paziente in emodialisi l'attività fisica può essere svolta nel giorno della dialisi e/o nel periodo interdialitico¹⁶⁰, durante la seduta di emodialisi o al di fuori di essa.

Esercizio intra-dialitico

Questa riabilitazione comprende varie tipologie di esercizi con l'utilizzo o meno di semplici strumenti. Per aiutare ed istruire il paziente sull'attività da svolgere e se ogni postazione è dotata di un televisore, è possibile preparare un DVD che riproduca tutti gli esercizi che il paziente deve svolgere.

PRIMA dell'inizio della dialisi Durata:10minuti

Esercizi degli arti superiori

- Esercizi di allungamento del collo, del braccio, delle mani e dei polsi
- Esercizi di rotazione della spalla e di innalzamento
- Esercizi di potenziamento e rafforzamento dei muscoli de ltorace, della schiena, delle braccia e delle gambe
- Esercizi di flessione sulle braccia

DURANTE la seduta di emodialisi Durata:30-60minuti, nelle prime due ore di trattamento dialitico

Esercizi degli arti inferiori

- Esercizi isometrici utilizzando semplici attrezzi (palla di spugna, elastici)
- Esercizi isotonici senza gravità: abduzione e adduzione della gamba
- Esercizi isotonici con gravità: utilizzo o meno di cavigliere per estensione del ginocchio, estensione della gamba sulla coscia da semi-sdraiato o sdraiato o da seduto, esercizi di triplice flessione e ritorno del ginocchio, piegamento della gamba verso il petto da sdraiato, allungamento della gamba da seduto.

Gli interventi di allenamento durante la prima ora della seduta di dialisi stanno diventando sempre più comuni e numerosi studi hanno dimostrato che sono utili e sicuri; spesso prevedono l'utilizzo di un ciclo-ergometro^{161, 162, 143}, posto al fondo della poltrona o letto di dialisi. Tali interventi permettono una migliore aderenza al programma, non prevedono accessi supplementari in ospedale e permettono di trascorrere meglio il tempo della dialisi. L'esercizio durante la dialisi migliora l'efficacia del trattamento incrementando l'eliminazione dei soluti¹⁶³.

Esercizio extra-dialitico

IN STRUTTURA

La popolazione dialitica comprende anche un piccolo gruppo di pazienti più giovani che non fanno vita sedentaria e svolgono le normali attività quotidiane in modo autonomo. A questi, che comunque presentano limitazioni della performance fisica e problematiche anche a livello psico-sociale, si può proporre un programma più intenso di attività extra-ospedaliera, in strutture adeguate, su base individuale o utilizzando percorsi di riabilitazione codificati dalla Regione. L'ideale comunque sarebbe svolgere il programma nell'ambito di strutture

“protette” cioè sanitarie con presenza di personale sanitario adeguatamente formato soprattutto nel caso di un primo approccio del paziente a questo tipo di esercizio fisico. In tal modo risulterebbe più facile controllare e quantificare l'esercizio fisico, guidare il soggetto ad una corretta esecuzione, e vigilare sulla possibile comparsa di effetti indesiderati.

Durata: 60 minuti per tre volte a settimana in gruppo. Programma:

- Riscaldamento: 10 minuti
- Allenamento aerobico: 20 minuti, con l'utilizzo del ciclo-ergometro (70% della forza cardiaca massima) e/o esercizi sullo step, al tapis roulant, a corpo libero.
- Esercizi di resistenza: 10 minuti, relativi agli arti superiori ed inferiori utilizzando pesi e/o elastici (potenziamento delle gambe e delle braccia, esercizi addominali).

Ogni set comprende 10-15 ripetizioni e deve essere ripetuto tre volte (50-70% dello sforzo massimale) con un intervallo di 15 secondi di riposo.

- Stretching: 10 minuti, riguarda i muscoli delle cosce, dei polpacci, del tallone, dei quadricipiti e dell'interno cosce e delle braccia.
- Rilassamento: 10 minuti.

A DOMICILIO

Nei giorni di non dialisi. Durata: 20-30 minuti

- Esercizi di resistenza: arti superiori ed inferiori
- Esercizi di stretching
- Esercizio aerobico: camminare (utilizzo del pedometro) oppure andare in bicicletta.

Secondo l'esperienza del U.O di Nefrologia di Pisa sono molto utili i programmi di allenamento extradialitici, che possono essere svolti a casa o in palestra. A domicilio, cyclette o tapis roulant o anche il semplice cammino eseguiti almeno tre volte alla settimana, nei giorni di non dialisi, con lento aumento della dose²⁴.

Headley et al.¹⁶⁴ nei loro studi hanno dimostrato che sono efficaci anche i programmi che prevedono l'utilizzo di esercizi di resistenza: 5'-10' di riscaldamento seguiti da esercizi con attrezzi e pesi per interessare più distretti muscolari presso strutture adibite e con personale qualificato. Maggiore efficacia si ottiene con programmi di allenamento combinato (esercizio aerobico e di resistenza)^{165, 166}.

Kouidi et al.¹²⁷, oltre al miglioramento dell'atrofia muscolare, hanno anche verificato un miglioramento della disponibilità di VO₂, del controllo autonomo del cuore ed un ridotto rischio di aritmia in pazienti che hanno seguito un programma di allenamento combinato: 90' di allenamento per tre volte alla settimana di cui 10' di riscaldamento seguiti da 50' di esercizio aerobico, 10' di esercizi di resistenza, 10' di stretching e 10' di rilassamento.

Dopo il trapianto

In considerazione delle mutate difese anatomiche sono sconsigliati sport di contatto con un elevato rischio di traumatismo. Una valutazione preliminare, con indagini cardiologiche ed ergometriche, può consentire una riduzione della probabilità di eventi avversi (individuazione di eventuali cardiopatie silenti), una stratificazione del rischio¹⁶⁷ e una personalizzazione dei carichi di lavoro (Fig. 11⁷⁰).

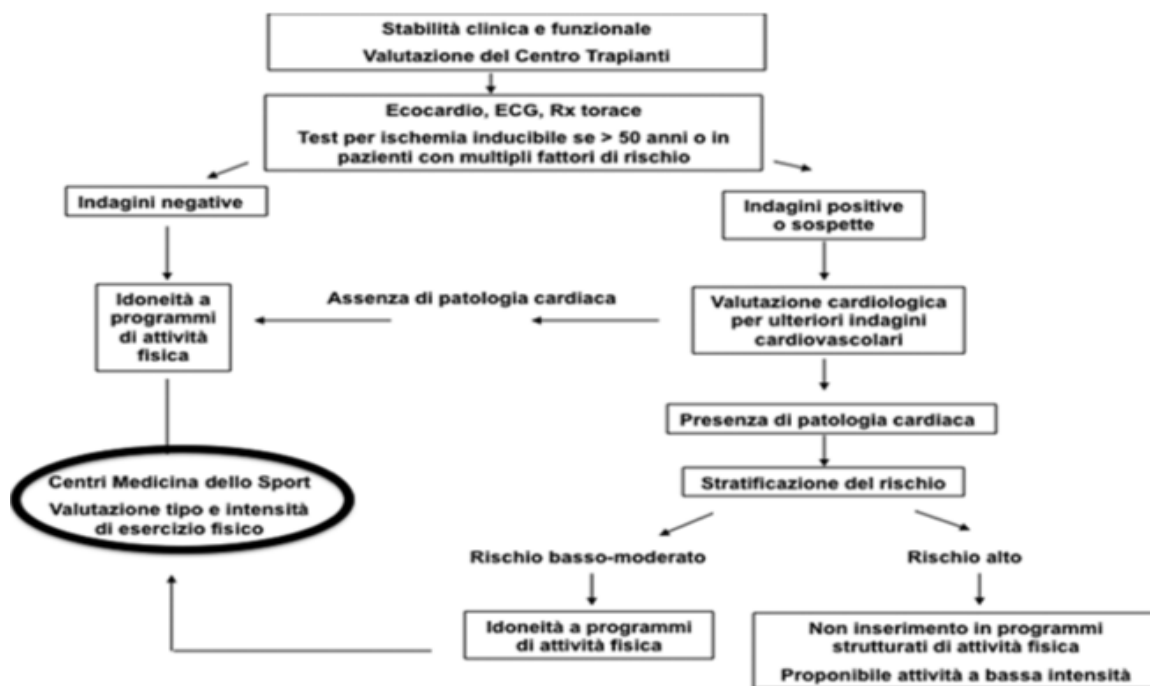


Fig. 11 Algoritmo di studio per l'inserimento nei programmi di attività fisica.

In tutti i pazienti, è importante impostare sempre un programma graduale, evitando intensità >80% della massima potenza aerobica; un utile parametro di riferimento è costituito dal monitoraggio della frequenza cardiaca con cardiofrequenzimetri.

Per quanto riguarda il tipo di esercizio fisico, sembra emergere l'opportunità di associare attività aerobica di resistenza a esercizi di potenziamento muscolare con un ritmo di 3-4 volte/settimana, di una durata di 40-60 minuti e con un'intensità del 60-80% della frequenza cardiaca massima stimata con tests ergometrici. In mancanza di specifici programmi strutturati, un'attività aerobica a bassa intensità (passeggiata a piedi o in bicicletta) per 20-60 minuti può costituire un utile punto di riferimento.

L'attività fisica in fase pre-dialisi CKD

CKD è un problema di salute sempre più presente, che affligge più di 25 milioni di adulti soltanto negli Stati Uniti ¹⁵⁶. La stragrande maggioranza di quelli con CKD moderata muoiono prima di raggiungere lo stadio di IRT ¹⁰. Tuttavia, l'attenzione nella fase III e IV dell'insufficienza renale è puntata più sulle misure per rallentare la progressione della malattia renale, piuttosto che su misure che potrebbero ridurre la mortalità in questa popolazione ¹⁶⁸.

Rappresenta uno stato catabolico caratterizzato da danno ossidativo, infiammazione e malnutrizione che affliggono negativamente molti organi bersaglio tra cui il sistema muscolo-scheletrico, che culmina con atrofia muscolare e perdita di funzione con ridotta mobilità e performance fisica, così come avviene nell'invecchiamento fisiologico. ^{169, 170, 171}

La malattia è definita come: 1) danno renale che è presente per tre mesi o più, con o senza diminuzione della filtrazione glomerulare (GFR), oppure 2) GFR inferiore a 60 mL/min/1.73 m² che è presente per tre mesi o più, con o senza danno renale (KDOQI 2002). Ci sono cause primarie e secondarie di CKD. Esempi di CKD primaria sono glomerulonefrite, nefrite interstiziale e la malattia del rene policistico. Cause secondarie possono essere il diabete mellito, nefrosclerosi, e le malattie sistemiche come il lupus eritematoso sistemico, malattie reumatiche e vasculiti sistemiche. Ci sono cinque stadi di CKD (KDOQI 2002):

- Fase 1: GFR > 90 mL/min/1.73 m² (danno renale con funzione renale normale o aumentata)
- Fase 2: GFR 60-89 mL/min/1.73 m² (danno renale con lieve riduzione della funzione renale)
- Fase 3: GFR 30-59 mL/min/1.73 m² (funzione renale moderata)
- Fase 4: GFR 15-29 mL/min/1.73 m² (funzione renale ridotta)
- Fase 5: GFR < 15 mL/min/1.73 m² (insufficienza renale terminale)
- Stadio 5D: in emodialisi (HD) o dialisi peritoneale (PD).

Nelle linee guida del National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative si sottolinea come lo stile di vita e le abitudini di attività fisica dovrebbero essere ritenute cardini della terapia, specialmente quando sono volte alla gestione dei fattori di rischio cardiovascolari (KDOQI 2002).

Un valore ridotto di GFR è associato con inattività fisica ¹⁷². Nei pazienti con CKD (eGFR medio 29,9 ± 17,0 ml / min per 1,73 m²) che non richiedono la terapia sostitutiva renale, il Vo₂peak calcolato con il Treadmill test e i parametri di prestazione fisica (gait speed, sit-to-stand, e 6-min walk) sono risultati inferiori rispetto ai valori previsti per l'età ¹⁷³. In uno studio trasversale, CKD è stata associata con una funzionalità fisica auto-riferita inferiore ¹⁷⁴. Nelle persone anziane, quelli nel più alto quartile della cistatina C (≥ 1,13 mg / l) hanno un rischio significativamente più elevato di sviluppare limitazioni funzionali rispetto a quelli nel

quartile più basso ($< 0,86 \text{ mg /l}$)¹⁷⁵. Inoltre, l'inattività fisica è stata associata con una maggiore prevalenza di sindrome metabolica e PCR in entrambe le popolazioni CKD e non CKD¹⁶⁸.

La forma fisica e la funzionalità fisica (l'abilità e la capacità di svolgere le attività della vita quotidiana) sono notevolmente ridotte negli adulti con CKD^{122, 172}, e si riducono progressivamente rispetto alla norma dal 70%, in fase precoce, al 50 % al momento dell'inizio della terapia dialitica⁷⁷.

Una precedente analisi del Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study ha suggerito che alti livelli di attività fisica non sono risultati significativamente associati con la riduzione della mortalità nella popolazione CKD¹⁷³. Tuttavia, non è chiaro se l'associazione tra i livelli di attività fisica e la mortalità vengono modificati dalla presenza di CKD, e proprio questo è il proposito dello studio osservazionale di Beddhu et al.¹⁷¹ del 2009. Sulla base dei dati di frequenza e intensità dell'attività fisica svolta da pazienti con CKD nel tempo libero, ottenuti dalla compilazione di un questionario, i partecipanti sono stati divisi in tre gruppi: inattivi, insufficientemente attivi, e attivi. L'inattività era presente nel 13,5 % dei non-CKD e 28,0 % dei gruppi CKD ($P < 0,001$). In due modelli di Cox a variabili multiple separate, rispetto al gruppo di fisicamente inattivi, gli HR di mortalità per gruppi insufficientemente attivi e attivi erano rispettivamente 0,60 e 0,59 nella sotto-popolazione non-CKD e 0,58 e 0,44 nella sotto-popolazione CKD. Questi rapporti di rischio non differivano significativamente tra le sotto-popolazioni CKD e non CKD ($P > 0,3$). Pertanto l'inattività fisica è associata a un aumento della mortalità nelle popolazioni CKD e non CKD, quindi come per la popolazione non-CKD, una maggiore attività fisica potrebbe rappresentare un beneficio per la sopravvivenza.

I pazienti con CKD rappresentano una popolazione ad alto rischio di morbidità e mortalità cardiovascolare, e questo è un fenomeno evidente già dal terzo stadio di CKD, dove il rischio di un evento cardiovascolare infausto è ancora più elevato che nell'IRT¹⁵⁹. L'impatto della malattia cardiovascolare clinica e sub-clinica a sua volta può direttamente ripercuotersi negativamente sulla performance fisica.^{174, 175}

Inoltre tra la popolazione più anziana, la riduzione della performance fisica è associata come fattore indipendente alle successive disabilità, fratture, cadute, ospedalizzazioni e mortalità.^{176, 177}

Quindi andare a misurare parametri della performance fisica può essere particolarmente di aiuto per valutare i rischi per la salute nel background del CKD non trattata con terapia sostitutiva renale, e può rappresentare un importante target terapeutico in questa popolazione.¹⁷⁸

Un recente lavoro prospettico e controllato inglese di Kosmadakis et al.¹⁷⁹ ha valutato gli effetti benefici della marcia regolare in soggetti con CKD in fase pre-uremica, che hanno osservato un programma di marcia di 30' per cinque volte alla settimana, confrontandolo con un altro di controllo che manteneva invece le solite abitudini di vita. Al tempo zero, a un mese e a sei mesi, è stata valutata la percezione dello sforzo, impiegando la Scala di Borg (RPE, Borg Rating of Perceived Exertion)¹⁸⁰. Pur essendo i due gruppi poco

numerosi (20 soggetti in entrambi) e il follow-up di soli 6 mesi, si è potuto osservare, alla fine dello studio, una significativa minore percezione dello sforzo fisico. Anche la valutazione nei due gruppi della qualità della vita e dello stato di salute, tramite il FACIT-Sp (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Spirituality Scale Quality of Life Tool)¹⁸¹, e della percezione della sintomatologia uremica, usando il LUSS (Leicester Uraemic Symptom Score)¹⁸², ha mostrato dati significativamente migliori nei soggetti che facevano esercizio fisico. Questi risultati consentivano agli Autori di sottolineare l'importanza dell'esercizio fisico aerobico anche nei soggetti in fase pre-dialitica¹⁷⁹.

Sono stati quindi studiati parametri nell'attività fisica che permettessero di stratificare il rischio di mortalità e disabilità ed è stato evidenziato come soprattutto la velocità del passo (gait speed) sia un forte marker prognostico di mortalità.^{176, 183, 184} A differenza di studi precedenti, HGS (hand grip strenght) non è stato associato con la mortalità e la riduzione delle prestazioni delle estremità superiori è risultato essere molto più modesto¹⁶³ rispetto agli arti inferiori.

Sono stati eseguiti anche altri test di funzionalità degli arti inferiori, basandosi sulla scala SPPB (short physical performance battery) sempre con lo scopo di predire il rischio di mortalità e disabilità.¹⁸⁵

È stato visto inoltre che i parametri di funzionalità degli arti inferiori (gait speed e time up and go TUAG) sono in grado di stratificare il rischio di mortalità a 3 anni molto di più del GFR stimato o di altri biomarkers comunemente usati.¹⁷⁸

L'elevata prevalenza di comorbidità cliniche e subcliniche in relazione alle alterazioni metaboliche e alla disfunzione vascolare associata alla CKD possono in parte aiutare a spiegare la forte associazione osservata tra la performance fisica e la mortalità. Esistono infatti molteplici interazioni tra sistemi diversi (ad esempio, sistema nervoso, cardiopolmonare, e muscolo-scheletrico) coinvolti nel coordinamento dell'andatura e dell'equilibrio. Ad esempio, una lenta velocità di andatura o un'andatura irregolare sono stati associati a malattia cerebrovascolare subclinica anche in anziani apparentemente in buone condizioni¹⁸⁶, e ancora di più negli anziani con funzione renale compromessa. Anomalie metaboliche associate con lieve o moderata CKD fino allo stato uremico possono anche influenzare il sistema vascolare, neurologico e muscolo-scheletrico che portano a malattia cardiovascolare sia subclinica che manifesta e riduzione della performance fisica.¹⁸⁷

Inoltre, gli effetti negativi dello stato uremico sul metabolismo muscolare¹⁸⁸ possono agire aumentando l'insulino-resistenza e l'infiammazione / stress ossidativo associato con CKD¹⁸⁹. Nella popolazione generale di adulti più anziani, l'insulino-resistenza, in particolare, è stata associata con una diminuzione delle prestazioni fisiche¹⁹⁰ e con il rischio per la malattia cerebrovascolare¹⁹¹ e malattia cardiovascolare nei pazienti con diabete¹⁹², ma il ruolo di insulino-resistenza fisica rispetto alla performance fisica e la malattia vascolare in pazienti con CKD è meno chiaro.

In un programma multidisciplinare di pazienti con CKD obesi, un regime che ha incluso la dieta e l'esercizio fisico ha determinato una significativa perdita di peso e un miglioramento

della funzionalità fisica¹⁹³. L'allenamento sia aerobico che di resistenza in pazienti con CKD può migliorare la funzionalità fisica^{164, 194}. L'esercizio fisico di resistenza sembra anche aumentare la forza muscolare e la dimensione del muscolo nella popolazione CKD^{195, 196}. Quindi, vi è una considerevole mole di dati a questo proposito, mentre, vi è una carenza di studi sugli effetti dell'attività fisica sulla sopravvivenza nella popolazione CKD.

Una regolare attività fisica offre numerosi benefici per la salute per le persone di tutte le età. Nei bambini e nei giovani adulti sani, l'attività fisica previene o ritarda lo sviluppo di ipertensione, riduce i valori pressori e l'ansia, aumenta la densità ossea, favorisce la forma fisica e il controllo del peso (migliorando così l'immagine del corpo e l'umore), ed è associata a maggiore rendimento scolastico¹⁹⁷. C'è poca ricerca sull'attività fisica nei bambini con CKD o sull'associazione tra declino della funzione renale e forma fisica. Anche se i pazienti con malattia renale sono ad alto rischio di alcune condizioni che possono essere prevenute con l'esercizio fisico, quest'ultimo è raramente promosso e evidenziato durante le visite cliniche¹³¹. Orientamenti sull'attività fisica dai Centri statunitensi per il Controllo delle Malattie e la Prevenzione (CDC) raccomandano che i bambini e i giovani adulti si impegnino in almeno 60 minuti di attività fisica al giorno, l'attività aerobica di intensità vigorosa dovrebbe essere fatto almeno 3 giorni a settimana, e delle attività di rafforzamento del muscolo, come la ginnastica o il push-up, devono essere inclusi 3 giorni a settimana come parte integrante dei 60 o più minuti di attività¹⁹⁸. Queste linee guida non affrontano specificamente il caso di bambini con CKD, ma dato l'alto rischio di malattia cardiovascolare e di morte tra gli adulti con CKD, è plausibile che l'attività fisica sarebbe vantaggiosa anche tra i giovani con CKD.

C'è stato un declino dei livelli di capacità aerobica e di attività fisica¹⁹⁹ tra i bambini a livello mondiale, con un corrispondente aumento della prevalenza di bambini e giovani adulti in sovrappeso e obesi²⁰⁰. Tuttavia, prima dello studio di Akber et al.²⁰¹ non esistevano studi che hanno esaminato l'attività fisica, le prestazioni fisiche e funzionamento fisico allo stesso tempo nei bambini con CKD. In questo studio si sono confrontati i livelli di attività fisica, prestazioni fisiche e funzionamento fisico in una coorte di bambini e giovani adulti con CKD stadio 1-4, sottoposti a emodialisi o dialisi peritoneale, e coloro che hanno avuto il trapianto di rene.

I risultati hanno dimostrato che i bambini ed i giovani adulti con CKD hanno livelli molto bassi di attività fisica, misurati direttamente mediante pedometro per più di 7 giorni, indipendentemente dal fatto che siano in pre-dialisi, o che si sottopongano a dialisi, o che siano RTRs.

Dallo studio è emerso che le femmine hanno fatto circa 5.000 passi/die in meno rispetto ai maschi, e che i bambini più grandi sono meno attivi rispetto ai bambini più piccoli (riscontrato anche in bambini sani). In un'altra ricerca simile è emerso che i bambini e i giovani con madri con elevati livelli di istruzione erano fisicamente più attivi rispetto a quelli con madri meno istruite, e che bambini con più alto IMC sono meno attivi di quelli con basso IMC.

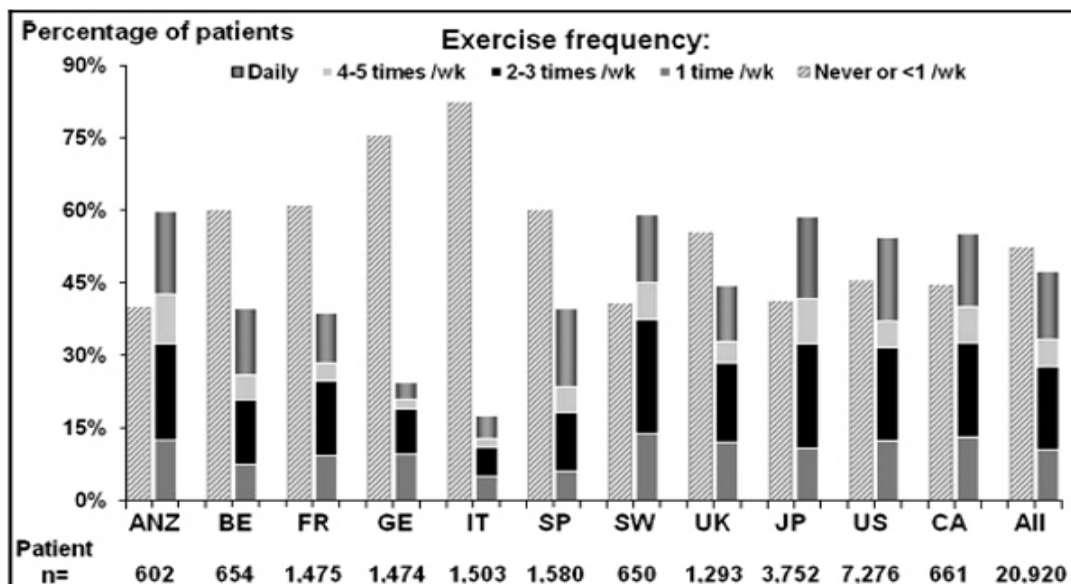
La concentrazione di emoglobina è stata l'unico parametro correlato alla malattia ad essere risultato positivamente correlato all'attività fisica, il che suggerisce che l'anemia è un fattore

limitante per l'attività fisica nei bambini con CKD. Negli adulti con CKD all'ultimo stadio, non è stata invece osservata alcuna associazione tra l'emoglobina e l'attività fisica misurata con accelerometro¹⁰⁸ o determinata dal questionario²⁰², il che suggerisce che i bambini siano più sensibili agli effetti dell'anemia e che quindi siano più limitati nelle loro attività quando sono anemici.

Negli adulti sani, un gol di attività fisica di 10.000 passi al giorno è ampiamente accettato^{203, 204}, mentre l'obiettivo di attività appropriato per i bambini è meno chiaro. In uno studio internazionale di Tudor-Locke et al.¹⁹² è stato comunque proposto un obiettivo di 12.000 passi al giorno per le femmine e 15.000 passi al giorno per i maschi di 6-12 anni di età²⁰⁵.

L'attività fisica in fase dialitica

Particolarmente interessanti sono i dati DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study)²⁰⁶ riferiti a 20.920 pazienti dializzati in 12 nazioni diverse, tra il 1996 e il 2004. Come "esercizio regolare" si definiva quello fatto uno o più volte alla settimana, in base a quanto riferito dallo stesso paziente. Solo il 47,4 % dei soggetti affermava di fare un regolare esercizio fisico; la probabilità di fare attività era più alta del 38 % nei pazienti dializzati in Centri che offrivano uno specifico programma; in Italia si registrava il dato peggiore, con oltre l'80 % (Fig.12) dei pazienti che non faceva mai, o meno di una volta alla settimana, un qualsivoglia esercizio, l'altro 20% dichiarava di fare una certa attività fisica, con variabile frequenza settimanale; nessun Centro dialisi in Italia, tra quelli esaminati, offriva un regolare programma di esercizio durante la dialisi, mentre meno del 10 % dei pazienti erano trattati in Centri con un qualche programma di esercizio.



ANZ, Australia and New Zealand; BE, Belgium; FR, France; GE, Germany; IT, Italy; SP, Spain; SW, Sweden; UK, United Kingdom; JP, Japan; US, United States; CA, Canada (ref. 20).

Fig.12 Incidenza e frequenza dell'attività fisica tra i partecipanti allo studio DOPPS.

Anche i dati DOPPS²⁰⁶ confermano che l'attività fisica regolare ha un impatto significativamente positivo su vari parametri di benessere e un più alto HRQoL, con migliori livelli di funzione fisica, migliore qualità del sonno, più elevato senso dell'appetito e i soggetti risultano meno disturbati da dolori fisici e sintomi depressivi.

Un recente lavoro del 2012 di Avesani et al.¹¹² ha valutato il numero di passi giornalieri, la spesa energetica correlata all'attività fisica e i livelli di esercizio in soggetti in emodialisi regolare di quattro diverse nazioni, adoperando un dispositivo portatile (SenseWear Armband) che forniva dati obiettivi sull'attività fisica del paziente. Il basso numero di passi giornalieri (< 5000/dì) e gli altri parametri rilevati facevano classificare nella categoria dei sedentari i 134 pazienti studiati e tale attitudine si accentuava significativamente nei giorni di dialisi. Anche l'età più alta, il più elevato IMC e il diabete contribuivano significativamente ad accentuare la sedentarietà.

La recente review di Bohm⁷⁸, condotta su 10 studi, pubblicati tra il 1995 e il 2005, ha confrontato circa 450 pazienti in IRT dializzati, suddivisi tra gruppo di studio e gruppo di controllo, riguardo a vari outcome clinici a lungo termine ed è emerso come la regolare attività fisica abbia portato ad una minore morbilità e maggiore sopravvivenza, rispetto ai controlli.

Da pochi anni, in Italia è iniziato uno studio, ancora in corso, denominato EXCITE (EXercise Introduction To Enhance performance in dialysis), multicentrico, randomizzato e controllato, indirizzato ai pazienti in trattamento dialitico. Esso ha lo scopo di testare se un semplice programma di esercizio di marcia prescritto nel Centro dialisi, ma eseguito a domicilio, possa migliorare la forma fisica dei soggetti in dialisi. Nell'incoraggiante lavoro pilota²⁰⁷ che ha preceduto EXCITE, furono messi a confronto due gruppi di pazienti: il primo di 17 soggetti, denominato Exercise Group, e il secondo di controllo di 14 soggetti. Ai pazienti del primo gruppo, in base alle loro caratteristiche desunte dai test basali effettuati, veniva prescritto, a domicilio nei giorni di non-dialisi, un esercizio fisico consistente nel camminare per 5-10 minuti ad un passo, cadenzato da un metronomo. L'altro gruppo faceva l'attività fisica usuale. Al tempo zero, dopo 6 mesi e dopo 22 mesi, veniva eseguito il 6MWD, che consiste nella misurazione della distanza che il paziente copre in 6 minuti. Venivano misurate anche l'affaticamento e il HRQoL. Il gruppo che faceva esercizio fisico mostrò un netto miglioramento del 6MWD, del grado di affaticamento e del recupero dalla stanchezza post-dialisi. Da questo, è nato l'EXCITE, che coinvolge 9 Centri Nefrologici in tutta Italia e conta di arruolare almeno 250 pazienti nel gruppo che fa esercizio e in quello di controllo. L'esercizio prescritto è lo stesso consigliato nello studio pilota²⁰⁷. Le valutazioni fatte al tempo zero, a 6, 18 e 36 mesi prevedono il 6MWD, il Sit-to-stand-to sit test (tempo necessario per completare 5 cicli di seduta/alzata da una sedia) e il questionario SF36, per studiare la qualità della vita. Si attendono quindi i risultati ormai imminenti dello studio EXCITE.

Anche un gruppo di Nefrologi toscani ha valutato gli effetti dell'esercizio fisico sui pazienti uremici, evidenziando significativi miglioramenti nutrizionali e della performance, qualora i programmi di allenamento vengano svolti per almeno 6 mesi^{152, 208, 136}. In particolare, i livelli

di intensità dell'attività fisica si correlano positivamente con la composizione corporea e con l'introito nutrizionale³⁰.

Nello studio di Cupisti A. et al.¹³⁶ le relazioni tra attività fisica, stato nutrizionale e dieta nei pazienti in dialisi di mantenimento, sono state indagate utilizzando il dispositivo multi-sensore Sensewear Armband in cinquanta pazienti in trattamento emodialitico da almeno sei mesi.

I risultati hanno evidenziato che il 60% dei pazienti avevano un valore medio giornaliero inferiore a 1.4METs e si distinguevano per una maggiore età anagrafica (63 ± 12 vs 54 ± 12 anni, $p<0.05$), e minore apporto calorico (26.1 ± 6.4 vs 32.4 ± 11.3 Kcal/Kg/pc, $p<0.05$) rispetto ai pazienti non sedentari.

L'analisi multi-variata ha mostrato una relazione diretta e indipendente tra intensità dell'attività fisica e apporto calorico e proteico: si ribadisce quindi che l'inattività fisica è frequente nei pazienti in dialisi e si associa con peggiori indici di stato nutrizionale, di composizione corporea e di apporto dietetico di proteine e calorie.

I risultati del Dialysis Morbidity and Mortality Study Wave 2⁷⁴, che ha incluso 2837 pazienti, mostrano che l'11% dei pazienti va in contro a decesso durante il primo anno di studio a differenza del 5% dei pazienti non sedentari¹⁰⁷ e che pertanto il rischio di mortalità associato con uno stile di vita sedentario è simile a quello associato alla riduzione di un punto del livello sierico di albumina, fattore predittivo di mortalità ben consolidato in questa popolazione.

Nel Comprehensive Dialysis Study²⁰⁹, attraverso un'intervista telefonica sono state raccolte informazioni di 1677 pazienti di 296 unità di dialisi degli Stati Uniti, inerenti l'attività fisica, la nutrizione e la HRQoL e poi sono stati sottoposti a esami ematochimici nei loro centri di dialisi di riferimento, per la valutazione di 4 parametri: l'albumina, la pre-albumina (nota anche come transtiretina), la proteina C reattiva (PCR) e la glicoproteina acida alfa-1 (AAG). L'albumina e la pre-albumina sono proteine sintetizzate a livello epatico, ampiamente usate come indicatori dello stato nutrizionale, più specificatamente riflettono il deposito viscerale di proteine.²¹⁰

La correlazione diretta tra attività fisica e livelli sierici di albumina è stata dimostrata già in molti studi precedenti.^{108, 124, 211, 212} con questo studio si è dimostrato che sia l'albumina che la prealbumina sono direttamente proporzionali ai livelli di attività, mentre c'è una proporzionalità inversa tra PCR e attività fisica.

Poiché albumina e pre-albumina sono entrambe anche delle proteine reattive di fase acuta, è difficile stabilire se la correlazione con l'attività fisica è unicamente attribuibile alla malnutrizione o se anche l'infiammazione contribuisce alla riduzione dei livelli di attività fisica nella popolazione dializzata^{103, 122, 80, 123}.

Kaizu²¹⁴ et al. hanno dimostrato che la superficie muscolare è correlata direttamente con i livelli di albumina e inversamente con i livelli di PCR. La sintesi epatica di PCR e AAG è aumentata in risposta all'infiammazione^{156, 216}, pertanto pazienti che iniziano la dialisi con evidenze laboratoristiche di malnutrizione e/o di uno stato infiammatorio è più probabile che riferiscano bassi livelli di attività fisica.²⁰⁹

E' evidente quindi che in aggiunta all'evidenza che bassi livelli di attività fisica sono associati con un più elevato tasso di ospedalizzazione e mortalità^{206, 217}, esistono tutte le premesse per implementare programmi di esercizio fisico e corretta nutrizione nei pazienti affetti da malattia renale cronica.

Un recente lavoro del 2012 ha dimostrato come sia sufficiente un aumento di 10min/die dei livelli di attività fisica per ridurre del 22% il rischio di tutte le cause di mortalità.²¹⁸

Per convincere i pazienti a vincere la sedentarietà, i Nefrologi francesi hanno invitato i loro pazienti in dialisi ad accudire un cane, portandolo fuori a camminare due volte al giorno. Hanno osservato che il numero di passi giornalieri dei pazienti (che è il più semplice parametro di riferimento per definire la sedentarietà) era nettamente aumentato, divenendo uguale a quello dei soggetti in buona salute. Quindi una cosa apparentemente semplice e praticamente alla portata di molti può risultare un'ottima motivazione all'attività fisica²¹⁹.

Nonostante la presenza di forti sostenitori dentro la comunità nefrologica e l'inclusione già alcuni anni fa nelle K/DOQI¹⁴⁷ di raccomandazioni che suggerivano ai Nefrologi e a tutto lo staff dialitico di consigliare ai loro pazienti un più alto livello di esercizio fisico, gli effetti dell'esercizio fisico sui risultati a lungo termine non sono tuttavia ancora chiari e la prescrizione di esercizio fisico non è ancora entrata nella pratica clinica in molte unità di dialisi.⁸²

L'attività fisica nel trapiantato: riflessi metabolici e funzionali.

Secondo le ultime stime l'incidenza e la prevalenza della malattia cardiovascolare sono 4-6 volte maggiori in RTRs che nella popolazione generale^{220, 221, 222}. Come abbiamo già visto i fattori di rischio cardiovascolari classici come la dislipidemia, l'ipertensione e l'obesità, che caratterizzano la sindrome metabolica, contribuiscono a questa preponderanza di malattie cardiovascolari^{20, 69}, oltre ad altri fattori più specifici per i trapiantati come la terapia immunosoppressiva e l'atrofia muscolare, che contribuiscono ad alimentare questo profilo ad alto rischio.

Nella malattia renale cronica avanzata i livelli di attività fisica sono bassi e lo rimangono anche dopo il trapianto^{168, 224}, infatti la maggior parte dei RTRs incrementano leggermente il livello di attività fisica subito dopo al trapianto, ma rispetto alla popolazione generale i loro livelli di cardiorespiratory fitness rimangono bassi¹⁵⁴ e quindi il disuso dei muscoli per carenza di attività fisica porta all'atrofia muscolare²²⁵, che è un fattore di rischio di mortalità anche nei RTRs.

È già stato evidenziato quindi come bassi livelli di attività fisica sono un fattore di rischio cardiovascolare per mortalità nella popolazione generale^{227, 228, 101}, ma non è stato messo altrettanto in evidenza nei pazienti portatori di trapianto renale.

Zelle M. et al.²²⁹, valutando l'attività fisica in pazienti trapiantati dal 2001-2003 per mezzo di questionari (Tecumseh Occupational Activity Questionnaire e Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire), hanno rilevato che, indipendentemente dall'età, l'attività fisica è inversamente correlata con la sindrome metabolica, una storia di malattie cardiovascolari, insulina a digiuno, concentrazione di trigliceridi, mentre è associata positivamente con la funzionalità renale e l'escrezione di creatinina urinaria nelle 24h.

In una review di Mosconi et al. sono state analizzate le pubblicazioni scientifiche degli ultimi 10 anni, relative a programmi di attività fisica in pazienti sottoposti a trapianto renale. La maggior parte degli studi osservazionali riporta casistiche relativamente ridotte (11-92 pazienti) e un solo lavoro presenta un prolungato periodo di osservazione (5 anni). Il livello di attività fisica viene definito solo in base a questionari (durata di impegno giornaliero o settimanale); nessun lavoro utilizza strumenti di misurazione oggettiva del livello di attività fisica (ad esempio contapassi).

Nei 9 studi interventistici (4 senza gruppo di controllo sovrapponibile, 5 randomizzati), il numero dei pazienti in trattamento varia da 15 a 54. I lavori risultano difficilmente confrontabili per l'eterogeneità dei dati, la tipologia dell'esercizio fisico e la durata del periodo di trattamento (da un mese a un anno). Nessuno studio interventistico riporta risultati a lungo termine (periodi di studio da 8 settimane a 12 mesi); i dati relativi al drop out sono riportati solo in due lavori (rispettivamente 42% e 10%). Soltanto 3 dei 9 lavori interventistici riportano i dati di una riabilitazione precoce (entro i primi due mesi). Complessivamente, i lavori analizzati confermano i dati riportati negli studi precedenti il 2000 (miglioramento del livello di fitness che non raggiunge, tuttavia, quello della popolazione generale di pari età). In particolare, a un anno, vengono evidenziati miglioramenti della massima potenza aerobica e della forza muscolare con ripercussioni positive sulla percezione del benessere. Tuttavia i periodi di osservazione non permettono di definire gli effetti a lungo termine (mortalità e morbilità dei pazienti, sopravvivenza dell'organo trapiantato).

Per quanto riguarda attività fisica, Nielens et al.¹⁸⁴ hanno valutato il livello di attività fisica a 3-6-12-60 mesi dal trapianto in 32 pazienti (questionari Baecke e Five-City Project). Dopo un'iniziale riduzione (primo mese), viene segnalato un aumento dell'attività fisica intorno al 30% a un anno dal trapianto; nei successivi 5 anni non vengono evidenziate ulteriori variazioni; nessun paziente era inserito in programmi specifici di esercizio. Il lavoro di Nielens è l'unico che riporta un prolungato periodo di osservazione, ma la mancanza di dati oggettivi relativi alla fitness cardiorespiratoria (VO_2 peak) costituisce un limite metodologico di rilievo²³⁰.

Attività fisica e Capacità cardio-respiratoria

Painter et al.¹⁸⁵, nel 2003, hanno riportato i dati relativi alla fitness in 23 pazienti trapiantati (14 in terapia steroidea, 9 senza steroide). Al 3° e al 12° mese successivi al trapianto venivano determinati il consumo di O_2 nel corso di una prova da sforzo, la forza del quadricipite, la composizione corporea e veniva somministrato il questionario SF-36. I pazienti senza prednisone hanno mostrato un maggiore incremento del VO_2 peak ($p < 0.05$),

della massima forza sviluppata dal quadricipite ($p < 0.05$) e dello score del questionario SF-36. Lo studio ha evidenziato incrementi ponderali e del grasso corporeo in entrambi i gruppi, senza differenze significative. Dopo 1 anno, tutti i pazienti presentavano una fitness inferiore rispetto a 15 soggetti sedentari non sottoposti al trapianto ($p < 0.01$). Il lavoro conclude con l'affermazione che la terapia steroidea può concorrere a limitare la fitness fisica, senza interferire sull'incremento ponderale. Segnala, inoltre, l'importanza dell'esercizio fisico per migliorare le alterazioni che si sono sviluppate nel corso del periodo di dialisi e che non si modificano con il solo trapianto.

In un lavoro del 2005, Van den Ham et al.¹⁷⁷ hanno confrontato 35 pazienti trapiantati mediamente da 7 anni con 16 pazienti in emodialisi e 21 soggetti sani. Nei trapiantati, il VO_2 peak e la forza muscolare erano significativamente ridotte rispetto ai controlli; non differivano significativamente da quelle dei pazienti in dialisi. La forza muscolare e il livello di attività fisica sono risultati significativamente associati ai valori di VO_2 peak. La funzione renale costituiva un parametro predittivo della massa magra, della forza muscolare e della capacità di esercizio. Viene sottolineata l'importanza di programmi di riabilitazione e di esercizio fisico post-trapianto per il mantenimento di un'adeguata massa magra²²⁴.

Amstrong et al.¹⁸⁷ hanno valutato la relazione tra capacità cardiorespiratoria e specifici fattori di rischio cardiovascolare (sindrome metabolica, inattività fisica, ischemia miocardica, segni ecografici di aterosclerosi) in 71 pazienti RTRs con intolleranza glucidica e hanno utilizzato, come gruppo di controllo, 25 pazienti RTRs con un normale metabolismo glucidico. Il 63% dei pazienti con intolleranza glucidica presentava anche sindrome metabolica (criteri del National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III), che invece, era presente solo nel 20% del gruppo di controllo. La fitness cardiorespiratoria (VO_2 peak) è risultata significativamente più bassa del previsto in base al sesso e all'età ($p < 0.001$). I pazienti con sindrome metabolica erano significativamente meno attivi e presentavano livelli di fitness cardiorespiratoria inferiori. Nel lavoro si segnala la necessità di ulteriori studi per definire se l'incremento dell'attività fisica e la modificazione dei fattori di rischio metabolici siano in grado di ridurre l'incidenza della patologia cardiovascolare nei trapiantati di rene²³¹.

Zakliczynski et al.¹⁸⁸ hanno evidenziato, in 16 pazienti a 48 mesi dal trapianto, una capacità di esercizio fisico (VO_2 peak) ridotta rispetto a un gruppo di 7 soggetti sani. Un cattivo controllo pressorio e l'ipertrofia ventricolare sinistra influenzavano negativamente una completa ripresa della fitness; il lavoro non specifica il livello di attività fisica svolto dai pazienti.

Habedank et al.²³² hanno esaminato, in 25 pazienti con un trapianto di rene da donatore vivente, le variazioni a 1-3-12 mesi della capacità cardiorespiratoria (VO_2 peak) e della composizione corporea (DEXA). Nessuno dei pazienti studiati era inserito in programmi di esercizio fisico. In tutti i pazienti a un mese dal trapianto è stata riscontrata una riduzione della capacità cardiorespiratoria. A un anno, sono stati evidenziati un aumento della percentuale di grasso corporeo e una riduzione della massa magra; la capacità cardiorespiratoria risultava sovrapponibile rispetto ai valori pre-trapianto. Viene sottolineato

un miglioramento qualitativo dell'apparato muscolare (rapporto fra picco di consumo di ossigeno e massa magra) senza essere in grado di specificarne le basi fisiopatologiche.

Attività fisica nei RTRs e Metabolismo glucidico.

Per quanto riguarda gli studi su attività fisica e alterazioni del metabolismo glucidico, nel 2009, Orazio et al.¹⁹⁰ hanno studiato 92 pazienti con trapianto di rene da almeno 6 mesi in condizioni cliniche stabili, valutando indici antropometrici (IMC, percentuale di grasso corporeo), livello di attività fisica (minuti settimanali calcolati secondo il Physical Activity Statewide Questionnaire), apporto energetico e tipo di dieta (diario personale). Mediante il carico orale di glucosio, ha individuato 47 pazienti con intolleranza glucidica e 35 con un normale metabolismo glucidico. Nei pazienti con l'intolleranza glucidica, si registrava una maggiore prevalenza di IMC >30 rispetto ai normoglicemici, nonostante un apporto calorico sovrapponibile. Il livello di attività fisica era significativamente minore nei pazienti con l'intolleranza glucidica (255 minuti a settimana rispetto a 580, $p < 0.03$); un'attività fisica >300 minuti era inversamente correlata alla percentuale di grasso corporeo. A un'analisi multivariata, il livello di attività fisica si confermava un indice predittivo indipendente di rischio per intolleranza glucidica²³³.

Attività fisica nei RTRs e Funzione renale.

Relativamente al rapporto tra attività fisica e funzione renale, Corpeleijn et al.¹⁹¹, in un lavoro del 2009, riporta come l'attività fisica possa giocare un ruolo importante nella prevenzione della progressione dell'insufficienza renale (glomerulopatia legata all'obesità, trapianto) e cita, tra le possibili cause, le alterazioni emodinamiche renali indotte dall'insulina, costantemente più elevata nei pazienti obesi²³⁴.

Analogamente, Porrini et al.¹⁹², in uno studio multicentrico condotto su 202 pazienti trapiantati non diabetici, evidenzia una correlazione fra livelli di insulina (valutata dopo 3 e 12 mesi) e variazioni della clearance calcolata della creatinina. Valori più elevati di insulina sono stati riscontrati nei soggetti con maggiore incremento ponderale; secondo l'Autore, l'iperinsulinemia può facilitare l'instaurarsi precoce di alterazioni emodinamiche (iperfiltrazione), negative per il follow-up a lungo termine²³⁵.

Risulta evidente l'importanza dell'esercizio fisico aerobico, che è in grado di migliorare la sensibilità all'insulina²³⁶.

La relazione tra attività fisica e funzione renale è stata valutata anche in uno studio longitudinale di Gordon et al.¹⁹⁴ (88 pazienti con un trapianto di rene da almeno 6 settimane). A un'analisi multivariata a 12 mesi, una maggiore attività fisica, l'astensione dal fumo e la razza bianca risultavano indici predittori di un migliore andamento funzionale (filtrazione glomerulare calcolata). Il lavoro non specifica il peso specifico relativo dei diversi stili di vita²³⁷. Lo stesso Autore, in un lavoro del 2010, sottolinea come il 76% dei pazienti RTRs abbia uno stile di vita sedentario e ribadisce l'importanza di identificare i pazienti con comportamenti non adeguati, per impostare specifici programmi educazionali²³⁸.

Attività fisica nei RTRs e Pressione arteriosa.

Mancano lavori consolidati nella popolazione trapiantata circa attività fisica e controllo della pressione arteriosa (relazione che, nella popolazione generale, si associa a una riduzione dei valori della pressione sistolica e di quella diastolica). La molteplicità dei fattori che influiscono sui valori pressori non permette, su piccole casistiche, di scindere gli effetti legati all'attività fisica da quelli legati ad altri interventi sullo stile di vita (dieta, calo ponderale).

Attività fisica nei RTRs e funzione immunitaria.

Non sono disponibili studi osservazionali circa il rapporto tra esercizio fisico e funzione immunitaria, ci sono soltanto piccoli studi interventistici, ad esempio lo studio di Surgit del 2001, che ha valutato 16 pazienti (12 trapianti di rene, 4 di fegato) dopo 8 settimane di esercizio di tipo aerobico sotto supervisione (45 minuti 3 volte alla settimana). I pazienti erano stati sottoposti a un trapianto da 1-2 anni. L'Autore ha evidenziato un incremento della VO₂max dell'11% (p<0.01), un incremento del numero di T-helper (p<0.01), del rapporto CD4+/CD8+ (p<0.01) e dell'attività dei natural killer (p<0.01) e un incremento dei livelli di IgG e di IgM sieriche. Non ha evidenziato alterazioni funzionali a carico degli organi trapiantati o episodi di rigetto²³⁹

Attività fisica nei RTRs e alterazioni ossee.

A questo riguardo, tutte le principali Linee Guida indicano, in analogia con quanto riscontrato in altre popolazioni ad alto rischio di complicanze ossee, l'importanza dell'esercizio fisico. Sono disponibili soltanto lavori degli anni '90^{240,153} che segnalavano un minore livello di demineralizzazione nei pazienti più attivi.

Attività fisica nei RTRs di età pediatrica.

Per quanto riguarda l'attività fisica nella popolazione pediatrica, la letteratura evidenzia che la fitness cardiorespiratoria migliora dopo il trapianto, anche se non raggiunge i livelli di soggetti di pari età. Viene enfatizzato il ruolo dell'attività fisica in considerazione della spiccata predisposizione, in questi pazienti, alla sedentarietà, all'incremento ponderale e allo sviluppo di alterazioni della composizione corporea (aumento della massa grassa). Molta attenzione viene posta sulla qualità della vita, che migliora significativamente in coloro che svolgono un regolare esercizio fisico o che praticano un'attività sportiva^{241, 242}.

Trials clinici

Violan ha studiato 21 pazienti (12 trapiantati, 9 in dialisi) sottoposti a un programma di esercizio fisico aerobico (stretching, cammino, jogging, esercizi aerobici) di 50 minuti per 3 volte alla settimana per 6 mesi sotto supervisione. Il tempo medio intercorso dal trapianto era di 74 mesi. Nel primo mese, l'attività fisica è stata svolta al 60% della frequenza cardiaca massima e, successivamente, è stata incrementata (non specificato il livello massimo). Nel gruppo dei trapiantati, sono stati evidenziati un incremento del VO₂peak del 18±9%, una riduzione del picco della frequenza cardiaca da 158±21 a 150±22 e un incremento della capacità massima ventilatoria da 61±17 a 70±17 litri al minuto. Secondo l'Autore, il fattore maggiore che limita la capacità fisica è costituito da un deficit periferico (muscolare) più che

centrale (cardiorespiratorio); non viene definita la causa di tale disfunzione (alterazioni morfofunzionali, terapie, pregresse patologie, livello di esercizio fisico)¹⁵⁵.

Van den Ham, in un trial controllato del 2007, ha valutato l'effetto dell'attività fisica sulla capacità aerobica (VO₂peak), sulla forza muscolare (isokinetic quadriceps strength), sulla composizione corporea (impedenziometria) e sulla struttura e sulla composizione delle fibrocellule muscolari (biopsia muscolare, attività enzimatica). Sono stati studiati 35 pazienti RTRs (mediamente a 86 mesi dall'intervento), 16 pazienti in trattamento dialitico e 21 soggetti sani. È stato seguito un training di 12 settimane (esercizi di resistenza combinati con il potenziamento muscolare per almeno 2 ore alla settimana). Al termine dello studio, nei pazienti trapiantati, la potenza aerobica aumentava del 20% e la forza dei quadricipiti del 10%; i dati risultavano inferiori rispetto al gruppo di controllo che era l'unico a presentare un significativo incremento della massa magra. Le caratteristiche istologiche delle fibre muscolari e il profilo metabolico cellulare (enzimi ossidativi e glicolitici) non risultavano significativamente differenti fra i vari gruppi. Nei pazienti dializzati, la risposta anabolica all'allenamento è risultata correlata a modificazioni del sistema IGF (Insulin Growth Factor). L'Autore conclude affermando che l'esercizio fisico migliora la capacità aerobica e muscolare; l'attività enzimatica cellulare non appare responsabile della disfunzione muscolare presente nei pazienti trapiantati e in quelli in dialisi. Il lavoro ripropone il problema della metodologia per un corretto confronto dei dati (sovrapponibilità dei protocolli per durata e tipo di allenamento).²⁴³

Un lavoro di Sharif del 2008 ha esaminato i rapporti tra stile di vita e metabolismo glucidico. L'Autore ha diviso 115 pazienti trapiantati di rene da almeno 6 mesi in base alla presenza o meno di alterazioni glucidiche dopo un test da carico di glucosio per via orale (criteri WHO). 36 pazienti presentavano alterazioni del metabolismo glucidico (28 intolleranza glucidica, 8 diabete) e 79 pazienti avevano una normale risposta glucidica. Per il gruppo con alterazioni glucidiche veniva impostato un programma di dieta, di perdita di peso e di attività fisica (minimo 2 ore alla settimana di esercizi di resistenza); invece, al secondo gruppo, erano date le usuali indicazioni comportamentali. L'Autore ha comparato, mediante un carico orale di glucosio ripetuto dopo 6 mesi, i risultati di una modificazione dello stile di vita aggressiva (pazienti con un alterato metabolismo glucidico al momento dell'arruolamento) con la naturale evoluzione dell'assetto glicemico (trapiantati senza alterazioni glucidiche). Dall'analisi sono stati esclusi 4 pazienti (tutti appartenenti al gruppo 1), nei quali era stato ridotta o sospesa la terapia steroidea. Complessivamente, nel gruppo con alterazioni glicemiche, è stato evidenziato un miglioramento nel 15% dei casi, mentre, nel secondo gruppo, un peggioramento nel 12%. Dei 36 pazienti con alterazioni glucidiche, 11 pazienti hanno presentato uno shift della tolleranza glucidica da alterata a normale e 2 dei pazienti con diabete sono passati in un caso all'intolleranza glucidica e, nell'altro, a una normale tolleranza; in 1 solo paziente è stata evidenziata una progressione da intolleranza glucidica a diabete. Dei 79 pazienti con un normale profilo glicemico 10 hanno sviluppato un'intolleranza glucidica e 2 hanno sviluppato il diabete. In base ai risultati dello studio, l'Autore conclude enfatizzando il ruolo positivo di modificazioni aggressive dello stile di vita

sulla prevenzione del dismetabolismo glucidico. Il lavoro non risulta in grado di definire lo specifico ruolo svolto dall'attività fisica rispetto alle modificazioni dietetiche²⁴⁴.

Un trial clinico randomizzato (1 anno di durata) di Painter et al.¹⁷⁸ del 2002 ha riportato gli effetti dell'esercizio fisico in 97 pazienti RTRs che hanno completato un follow-up di 12 mesi (inizialmente selezionati 167 pazienti, drop-out 42%). A partire dal primo mese post-trapianto, i pazienti sono stati divisi in due gruppi; 54 pazienti partecipavano a un training di attività fisica personalizzato (camminata o ciclismo per 30 minuti almeno quattro volte alla settimana, iniziale intensità del 60-65% incrementata, poi, fino al 75-80% della massima frequenza cardiaca) e 43 pazienti seguivano le usuali indicazioni comportamentali post-trapianto. I risultati basali, rivalutati a 6 e a 12 mesi dal trapianto, comprendevano misurazione di VO₂peak, forza muscolare, composizione corporea e questionario SF-36. Ad 1 anno dal trapianto, il 67% dei pazienti inseriti nel programma di esercizio fisico risultava regolarmente attivo rispetto al 36% del gruppo di controllo. Un incremento del VO₂peak è stato documentato in entrambi i gruppi dopo 6 mesi (mediamente +16%). A 12 mesi, il gruppo con una regolare attività fisica mostrava un ulteriore incremento (+25% rispetto al basale), mentre, nel gruppo senza specifiche prescrizioni, si assisteva a una flessione (+8% rispetto al basale) (p<0.016). In entrambi i gruppi si registrava un aumento della forza dei quadricipiti, ma con differenze statisticamente significative a un anno (+32% vs +19%, p<0.003). I valori di VO₂peak risultavano correlabili all'età, alla massa grassa (r=- 0.45; p<0.001), alla percentuale di grasso totale (r=- 0.51; p<0.001), alla forza muscolare, all'ematocrito e al livello di attività fisica¹⁵⁴. In entrambi i gruppi si registravano un incremento ponderale e un aumento della massa grassa, senza sostanziali differenze. La mancanza di una discrepanza nella composizione corporea tra i due gruppi è stata insoddisfacente per gli autori ma non inaspettata. L'esercizio da solo non è mai stato efficace nel controllo del peso²⁴⁵, per ottenere questo risultato con successo è necessario un attento controllo alimentare per bilanciare l'introito calorico e la spesa energetica. Poiché uno dei maggiori benefici del paziente con IRT dopo il trapianto è la mancanza di restrizioni dietetiche, è facilmente prospettabile che l'introito dietetico si innalzi dopo il trapianto.

Pochi studi riferiscono di interventi dietetici, ad esempio mirati per trattare la dislipidemia nei RTRs^{83, 246-248} tuttavia, nessuno di questi studi riporta dati sulla composizione corporea. Nello studio di Painter et al.¹⁵⁴, un sottoinsieme di 42 pazienti ha completato questionari sulla frequenza alimentare, e non si è rilevata una differenza tra il gruppo che ha seguito il programma di attività fisica e quello che è stato sottoposto alle cure standard.

Un analogo lavoro dello stesso Autore ha esaminato gli effetti dell'attività fisica sul profilo di rischio cardiovascolare secondo Framingham. 96 pazienti con un trapianto di rene, a distanza di 1 mese dal trapianto, sono stati suddivisi in 2 gruppi: a 51 pazienti veniva prescritto a domicilio un training di attività fisica (esercizi di tipo aerobico per 30 minuti, quattro volte/settimana) e a 45 pazienti venivano fornite le usuali indicazioni comportamentali. All'inizio dello studio e a distanza di 12 mesi dal trapianto, sono stati eseguiti tests sul nastro trasportatore e la valutazione dei fattori di rischio cardiovascolare. Tutti i pazienti hanno evidenziato un incremento dei livelli di colesterolo totale, HDL-C e BMI. Il gruppo con una

regolare attività fisica ha presentato la tendenza a un maggiore incremento dei livelli di HDL-C, con un miglioramento del rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL. Dopo 1 anno dal trapianto, il rischio calcolato di sviluppare una patologia cardiovascolare entro i successivi 10 anni non risultava variato (alto rischio). Secondo l'Autore, l'attività fisica nel breve periodo non risulta in grado di ridurre significativamente i fattori di rischio cardiovascolare; vengono proposti studi con interventi più prolungati nel tempo²⁴⁹.

Juskowa, in un lavoro del 2006, segnala l'importanza della riabilitazione fisica nell'immediato post-trapianto. A partire dal secondo giorno post-intervento 69 pazienti con un trapianto di rene sono stati randomizzati in due gruppi: al primo (32 pazienti) veniva prescritto un programma fisioterapico giornaliero (15-30 minuti) e al secondo (37 pazienti) venivano praticate le cure usuali senza un supporto fisioterapico. Sono stati valutati gli indici funzionali renali, i markers di rischio aterosclerotico, la forza degli arti inferiori e le prove funzionali respiratorie. Dopo un mese, è stata documentata una correlazione positiva tra miglioramento funzionale renale e forza muscolare nel gruppo in fisioterapia e non in quello di controllo ($p < 0.05$). È stata trovata una correlazione inversa tra valori di omocisteina e di IL-18 con una forza muscolare e un picco di flusso espiratorio. Il breve periodo di osservazione non ha permesso di evidenziare altri effetti positivi²⁵⁰.

Korabiewska, in un lavoro randomizzato, ha valutato, in 67 pazienti trapiantati (35 con un programma di esercizio fisico e 32 di controllo), la forza, la flessibilità muscolare e il picco di flusso espiratorio. L'attività fisica, iniziata a un mese dal trapianto, consisteva in ginnastica isometrica, esercizi di rilasciamento ed esercizi respiratori. Dopo un anno di osservazione, nel gruppo dei pazienti in terapia fisica, veniva evidenziato un maggiore incremento della forza muscolare (16% vs 6%), della capacità di flessione (23% vs 10%) e del picco di flusso espiratorio (23% vs 10%)²⁵¹.

You, in uno studio randomizzato del 2008, ha utilizzato il Dan Jeon Exercise Program (ginnastica respiratoria) in 15 pazienti RTRs; i dati sono stati confrontati con un gruppo di altri 14 trapiantati non trattati. La durata del programma è stata di 9 settimane (4-6 sedute alla settimana). L'Autore segnala, nel gruppo trattato, un maggiore rafforzamento della stima personale ($p < 0.01$) e della percezione dello stato di benessere ($p < 0.001$) e un miglioramento della forza muscolare e della flessibilità muscolare ($p < 0.001$). Non vengono riportati risultati a lungo termine²⁵².

Macdonald, in una review del 2009, ha analizzato i lavori degli ultimi 20 anni relativi all'attività fisica dopo il trapianto di rene. Ha selezionato 21 studi (6 osservazionali, 15 interventistici); l'Autore mette in evidenza la difficile sovrapposibilità dei lavori per l'eterogeneità dei periodi di osservazione e della modalità di impostazione e di verifica dell'esercizio. Una critica metodologica è legata alla valutazione del livello di attività fisica determinata sempre mediante questionari. Negli studi interventistici, l'allenamento era prevalentemente di tipo aerobico, con un'intensità variabile fra il 60 e l'80% della massima frequenza cardiaca; pochi lavori hanno valutato gli effetti di un allenamento specifico sulla massa muscolare. Complessivamente, dalla review, emergono effetti positivi su outcomes intermedi, quali forza muscolare (incremento 10-22%) e potenza aerobica (incremento 10%-

114%), che si ripercuotono positivamente sulla percezione della qualità della vita; si evince che uno stile di vita sedentario si associa a una maggiore incidenza di alterazioni metaboliche²⁵³.

Didsbury et al.²⁵⁴, in una recente review e meta-analisi del 2013, hanno preso in rassegna tutti i trials di controllo randomizzati per comparare i risultati di programmi di attività fisica nei pazienti portatori di trapianto di organo solido rispetto ai pazienti sottoposti alle cure standard. Sono stati utilizzati i dati forniti da MEDLINE, EMBASE, Transplant Library del Centre for Evidence in Transplantation, e dal Cochrane Central Register of Controlled trials, inseriti fino al Giugno 2012.

I risultati hanno mostrato come nei portatori di trapianto cardiaco, che si sono sottoposti ad un programma di esercizi fisici dopo il trapianto, si sia ottenuto un netto miglioramento nel VO₂peak, ma altrettanto non si sia verificato per il profilo lipidico, i valori pressori, il controllo glicemico, rispetto al solo trattamento farmacologico.

Un miglioramento della composizione corporea, inteso come riduzione della massa grassa totale si è osservato nel trapiantati di cuore o di fegato, che si sono sottoposti al programma di esercizi fisici e riabilitazione.

Complessivamente, per quanto riguarda gli altri organi solidi, tra cui il rene, non si è registrato alcun miglioramento.

Gli autori concludono evidenziando la necessità di studi su larga scala nei trapiantati di organi solidi, dal momento che i trials esistenti sono fatti su piccoli campioni, hanno breve durata, e si concentrano soltanto su alcuni parametri.

III. Aspetti nutrizionali nel trapiantato di rene.

La malnutrizione è comune tra i pazienti emodializzati ed è fortemente associata con un aumento della morbilità e mortalità. Si ritiene generalmente che lo stato nutrizionale migliori dopo il trapianto, poiché infatti di solito si osserva un aumento del peso²⁵⁵. Tuttavia in studi trasversali si osserva che la componente di massa grassa è abbastanza elevata nei RTRs²⁵⁶ e questo potrebbe rivestire una certa importanza alla luce dell'alta prevalenza di iperlipidemia e aterosclerosi in questa popolazione.

Fino ad ora, i determinanti della composizione corporea in pazienti RTRS non sono stati chiariti e studiati in modo prospettico.^{257, 258}

La causa del forte aumento della massa grassa dopo trapianto renale rimane da chiarire. In primis i corticosteroidi possono svolgere un ruolo importante, infatti hanno effetti rilevanti sugli adipociti, alterando sia l'accumulo di lipidi che la loro mobilitazione, e di solito causano aumento di peso e obesità soprattutto centrale (cioè, una maggiore deposizione di grasso in peritoneo, mediastino, viso e collo). Inoltre, il trattamento con glucocorticoidi provoca anche atrofia muscolare²⁵⁹ e potrebbe anche eventualmente influenzare la composizione corporea inducendo alterazioni nel metabolismo basale e nella velocità di ossidazione dei substrati²⁵⁷.

Anche l'attività fisica influenza la composizione corporea: svolge un ruolo importante nel prevenire l'aumento di peso²⁶⁰ e in generale, aumentando il livello di attività fisica, la massa magra aumenta e la massa grassa diminuisce²⁶¹. Inoltre, nei soggetti che si esercitano

regolarmente, si ha un minor accumulo di tessuto adiposo nelle regioni centrali e superiori del corpo, e quindi il rischio di disturbi metabolici è ridotto.

Inoltre le abitudini dietetiche dei pazienti possono contribuire ad alterare la composizione corporea. Dopo il trapianto renale, la sensazione di benessere, la scomparsa di restrizioni dietetiche e anche l'aumento dell'appetito (probabilmente a causa di farmaci steroidi²⁶²), può risultare in una maggiore assunzione di nutrienti. L' aumento cronico di assunzione di calorie senza un contemporaneo aumento della spesa energetica porterà all'aumento di peso.

Nello studio trasversale di van den Ham et al.²⁶³ è stata valutata l'influenza degli steroidi sulla composizione corporea, il dispendio energetico a riposo e la velocità di ossidazione del substrato nei pazienti RTRs, tra cui un gruppo di pazienti in terapia immunosoppressiva senza steroidi. Inoltre, è stata studiata l'influenza dell'attività fisica e dei nutrienti sulla composizione corporea.

I risultati non hanno mostrato differenze nella composizione corporea di pazienti trattati con una dose di mantenimento 0 -, 5 -, o 10 mg di prednisolone al giorno, né è stata dimostrata una relazione tra la dose cumulativa e la composizione corporea studiata con DEXA e antropometria. Sebbene la spesa energetica a riposo sia risultata superiore rispetto ai valori previsti, non è stata osservata alcuna relazione con il dosaggio dello steroide. Anche l'ossidazione del substrato non differiva tra i pazienti con 0 -, 5 -, o 10 mg di steroide, a parte piccole differenze nei livelli di glucosio e di ossidazione lipidica nei pazienti RTRs di sesso femminile. Al contrario, il tempo di attività fisica è risultato significativamente correlato alla percentuale di grasso corporeo e di massa magra, soprattutto in RTRs di sesso femminile.

Negli scarsi studi disponibili, inoltre, non sempre sono stati esclusi i pazienti con rigetto acuto e grave malattia intercorrente, che potrebbero avere un'influenza indipendente sullo stato nutrizionale.

Pertanto, nel 2000, Van den Ham et al.²⁶⁴ intraprendono uno studio pilota in cui è stata valutata la variazione di composizione corporea dei pazienti con trapianto renale senza episodi di rigetto acuto o grave malattia. Undici pazienti sono stati inclusi nello studio (nove maschi, due femmine, di età media $57,9 \pm 5,0$ anni). Tutti i pazienti hanno ricevuto terapia immunosoppressiva con triplo farmaco: metilprednisolone 125 mg prima e il giorno dopo il trapianto, seguita da 20 mg di prednisolone al giorno, che è stato rastremato fino ad una dose di mantenimento di 10 mg durante il primo mese. Inoltre, sono stati prescritti micofenolato (500 mg bid) e tacrolimus (livello plasmatico: 15-20 ng/ml durante le prime due settimane, 10-15 ng / ml dal giorno 14 al giorno 30, e, successivamente, 7-10 ng / ml). La clearance della creatinina, valutata mediante la formula di Cockcroft, era $60,4 \pm 11,7$ a 3 mesi e $64,4 \pm 11,7$ ml/min a 6 mesi. In questo studio prospettico, è stato osservato che l'aumento di peso a sei mesi dal trapianto è principalmente dovuto ad un aumento della massa grassa, pronunciata soprattutto a livello centrale.

La composizione corporea è stata valutata mediante DEXA, la prima misurazione è stata eseguita 3-4 settimane dopo il trapianto renale perché a questo punto, tutti i pazienti

avevano un'adeguata diuresi ed erano clinicamente euvolemici (lo stato di idratazione può avere un effetto importante sulla massa magra); le altre misure sono state effettuate 3 e 6 mesi dopo il trapianto.

Nello studio di Steiger et al.^{257, 265}, dosi giornaliere di prednisone sono risultate inversamente proporzionali all'ossidazione dei lipidi, suggerendo che i corticosteroidi possono influenzare la massa grassa del corpo in modo dose-dipendente. Inoltre, in uno studio trasversale a lungo termine in RTRs²¹⁸, è stata evidenziata una relazione inversa tra attività fisica e massa grassa²⁶³.

Steiger et al. pertanto suggeriscono l'ipotesi che la combinazione del maggiore apporto dietetico, in seguito alla risoluzione dello stato uremico, in combinazione con l'uso di corticosteroidi e inattività fisica, porti ad un aumento predominante dei depositi di grasso corporeo a breve distanza dal trapianto. Evidenziano anche la necessità di ulteriori studi per affrontare l'influenza di intervento dietetico e di allenamento fisico sulla composizione corporea in pazienti RTRs.

Ci sono altri studi che hanno tentato di identificare le caratteristiche dei pazienti più a rischio per l'aumento di peso eccessivo.

Johnson et al.⁴⁹ hanno osservato che la popolazione di origine afro-americana va incontro ad un incremento maggiore di peso rispetto alla popolazione di razza caucasica, le donne più degli uomini, e che l'aumento di peso $\geq 10\%$ correla con l'incremento del colesterolo sierico e dei trigliceridi.

Nel 1997, David e Collins²⁶⁶ hanno analizzato la differenza di peso alla nascita tra RTRs di razza afro-americana e di razza caucasica. Tuttavia, hanno anche osservato che i fattori comunemente attribuiti a differenze razziali spesso risultano avere cause socio-economiche ad un esame più attento.

Nel 2001, nello studio di Clunk et al.²⁷⁴ questo aspetto viene ulteriormente approfondito e i risultati indicano che le influenze primarie sull'aumento di peso nei RTRs sono state il sesso femminile, un reddito medio basso, la giovane età e l'assenza di episodi acuti di rigetto. L'influenza della razza, che inizialmente sembrava forte in un'analisi univariata, è quindi diminuita di importanza nell'analisi multivariata.

Questi ultimi due studi^{222,31, 267} concordano quindi sul fatto che i fattori demografici, più che i fattori legati al trattamento (come ad esempio il rigetto acuto), abbiano l'influenza maggiore sull'incremento di peso.

Il dato che le donne hanno riportato un peso maggiore nell'arco dei tre anni di studio è supportato dal primo National Health and Nutrition Examination Survey Follow-Up Study, in cui Williamson²²⁴ ha determinato che l'incidenza nel sesso femminile era quasi il doppio del dato maschile nell'arco di un periodo di 10 anni e che mentre soggetti di età minore di 55 anni tendono ad aumentare di peso, quelli di età superiore a 55 anni tendono a perderlo.

Il paradosso che il gruppo dei pazienti con reddito più basso sembrano guadagnare più peso è stato evidenziato già nella popolazione generale di America e Inghilterra^{268, 269} e i pazienti

RTRs non sembrano pertanto essere un'eccezione, il reddito delle famiglie influenza le scelte alimentari (ad esempio cibi più sani).

L'obesità post-trapianto, come nella popolazione generale, si associa frequentemente a diabete²⁷⁰ e ipertensione²⁷¹, particolarmente incidenti proprio nei pazienti RTRs.

Nello studio di Clunk et al.²⁶⁷ si evidenzia come nei pazienti obesi (IMC \geq 30), già prima del trapianto, non si sia verificato un aumento di peso maggiore che nei pazienti non obesi prima del trapianto (111,6 % vs il 120,1 %). Tuttavia, l'aumento di peso assoluto negli obesi è risultato molto maggiore, in media 10 kg nel primo anno dopo il trapianto fino a casi estremi riportati che raggiungono i 75 kg.

Tale incremento di peso, non solo porta ai problemi sopracitati, ma spesso rende impossibile il reinserimento del paziente in lista per un secondo trapianto e rende più rischiose le procedure chirurgiche²⁷².

In questo contesto, sono state prescritte diete a basso contenuto di grassi e colesterolo e la restrizione energetica alimentare come trattamento per la dislipidemia^{248, 273} e prevenzione secondaria per l'obesità.

Nello studio di Lopes et al.²⁷⁴ l'obiettivo principale è stato quello di verificare se l'Heart Association (AHA) Step One Diet²⁷⁵, che prevede una restrizione calorica moderata, può essere efficace nel ridurre i livelli di colesterolo e nell'indurre perdita di grasso. Un obiettivo secondario è stato analizzare la possibile associazione della terapia immunosoppressiva con l'obesità e gli indicatori di profilo lipidico, dopo trapianto renale.

Anche in altri studi si sono ottenuti risultati simili per quanto riguarda l'apporto energetico e di nutrienti, nonché la perdita di peso media, dopo l'intervento dietetico^{246, 248, 276}.

La restrizione media stimata di circa 600 kcal /die dovrebbe produrre una maggiore perdita media di peso corporeo di quella rilevata, avendo anche tenuto conto del fatto che il dispendio energetico diminuisce in una certa misura durante la dieta. Tale situazione potrebbe essere spiegata, in parte, dall'utilizzo dei glucocorticoidi che aumentano peso e grasso corporeo, anche durante la restrizione dietetica²⁶⁴, a seguito della riduzione del livello di attività fisica in questi pazienti, ma anche dal miglioramento dell'appetito e dal residuo di alcuni processi metabolici instauratisi durante il precedente stato uremico. Inoltre, la diminuzione dell'apporto energetico, riferito sulla base del 3-d food record (3d-FR), potrebbe essere sottostimata, e questo avviene frequentemente nella popolazione generale e negli obesi²⁸⁴ in particolare, e potrebbe essere responsabile di una perdita di peso non ottimale a causa di una minor compliance alla dieta di quella registrata. Il calo di peso non è stato accompagnato da cambiamenti nella distribuzione del grasso corporeo perché questi pazienti, di solito, mantengono un'obesità di tipo centrale²⁸⁵.

E' stata riscontrata una diminuzione statisticamente significativa del colesterolo totale, maggiore nei maschi che nelle femmine, senza nessun cambiamento significativo nei livelli di colesterolo HDL e trigliceridi. Questo risultato è coerente con gli studi precedenti, il colesterolo sierico totale sembra infatti più sensibile alle restrizioni dietetiche²⁷³.

Anche se l'intervento dietetico mirato a ridurre il colesterolo LDL in pazienti RTRs non è ancora stato dimostrato essere efficace⁴⁰, nello studio di Lopes et al. è emersa una

diminuzione significativa dei livelli di colesterolo LDL nei maschi, che potrebbe essere legato al calo ponderale.

Nello studio recente di Zelle et al.²⁷⁷ si è voluto individuare nello stile di vita i determinanti più importanti dell'aumento di peso post-trapianto per elaborare programmi di intervento e prevenzione. Per questo sono stati presi in esame ventisei RTRs, in cui sono stati misurati numerosi parametri: il peso corporeo, la composizione corporea, il profilo lipidico, la funzione renale, l'apporto energetico e nutritivo e l'attività fisica a 6 settimane, e tre, sei e 12 mesi dopo il trapianto. Ciò che è emerso è che l'aumento della massa adiposa dopo il trapianto renale è correlato ad alcuni fattori dello stile di vita come l'elevato consumo di bevande caloriche, prodotti lattiero-caseari, mono- e disaccaridi e la scarsa attività fisica quotidiana. Solo il 19 % dei pazienti ha raggiunto un livello di attività di 10.000 passi al giorno in uno anno dopo il trapianto, che è molto basso se confrontato con il 56 % di coloro che raggiungono questo livello nella popolazione generale. Il guadagno post-trapianto di grasso corporeo è in parte responsabile del minor recupero del livello di attività fisica. In coloro che hanno mantenuto una quantità stabile di grasso corporeo si è osservata una maggiore assunzione di verdura, che è anche fortemente legata ad un profilo lipidico più vantaggioso (livelli minori di trigliceridi e colesterolo HDL più alto). Le verdure influenzano l'apporto dietetico in quanto aumentano il senso di sazietà e sono esse stesse un indice di sana alimentazione²⁸⁷. Preoccupante invece è stato l'apporto relativamente alto di sale in questi pazienti che, pur non essendo un fattore determinante l'aumento di peso, in un quadro caratterizzato da maggiore RCV, pressione sanguigna elevata e da un rene vulnerabile, richiede un adeguato controllo ed è anche un obiettivo di intervento fondamentale, in concomitanza dell'aumento di peso e dell'obesità²⁸⁸.

IV. Scopo dello Studio

Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare lo stato nutrizionale e la composizione corporea in una coorte di pazienti portatori di trapianto renale e, al contempo, di valutare il livello di attività fisica e la sua relazione con le alterazioni metaboliche e nutrizionali, analizzando anche i possibili fattori determinanti della ridotta attività fisica. Più in generale, lo scopo dello studio è contribuire alla comprensione dei meccanismi che sottendono alle complicanze metabolico-nutrizionali del trapianto (che a loro volta influiscono sulla sopravvivenza di organo e paziente), individuare i fattori correggibili di tali alterazioni e identificare specifiche categorie di pazienti trapiantati renali in cui realizzare programmi di attività fisica per prevenire le complicanze cardiovascolari.

V. Pazienti e metodi

Pazienti

Lo studio è osservazionale, trasversale, multicentrico ed è rivolto a pazienti con trapianto renale da almeno 6 mesi, in condizioni di stabilità clinica, di entrambi i sessi, di età adulta (dai 30 ai 70 anni), senza nessuna esclusione. Come gruppo di controllo sono stati studiati gli

accompagnatori dei pazienti (comparabili per età, stato socio-economico, livello di istruzione e generalmente opposti per genere). Sono criteri di esclusione la presenza di patologie croniche infiammatorie, patologie acute intercorrenti degli ultimi 3 mesi, difetti della deambulazione.

Metodi

Ciascun paziente è stato sottoposto a una valutazione dello stato nutrizionale (test di screening nutrizionale e misure antropo-plicometriche), della composizione corporea (test strumentali e clinici) e degli introiti alimentari (diari alimentari; recall). È stato poi valutato lo stato funzionale globale del paziente e, più in particolare, la funzionalità muscolare (misura della forza di presa della mano – FPM), il livello di attività fisica e il dispendio energetico. Tutte queste misure sono state incrociate con una valutazione soggettiva della qualità di vita del paziente (questionari) e dello stato di comorbidità. L'attività fisica è stata misurata con un misuratore Holter per tre periodi consecutivi di un giorno; durante l'esecuzione dell'esame dell'attività fisica i soggetti dovranno svolgere regolarmente l'attività fisica abituale.

Tutte le misurazioni sono state effettuate in una sola sessione al mattino, con il paziente a digiuno (ad esclusione della terapia farmacologica), dopo aver evacuato ed in condizioni di riposo da almeno 30 minuti.

Ciascun soggetto ha fornito informazioni generali circa la presenza di eventuali patologie degli arti e sulla eventuale presenza di protesi corporee.

Qui di seguito vengono elencati e descritti i singoli metodi utilizzati nello studio:

▪ **Screening nutrizionale (SGA)**

Numerosi pazienti affetti da malattia renale presentano un quadro di malnutrizione, spesso misconosciuto e la consapevolezza del problema nutrizionale è generalmente molto scarsa da parte dei pazienti ma anche da parte degli operatori sanitari, con gravi conseguenze cliniche.

Tra i metodi disponibili di screening nutrizionale utilizzati per l'identificazione dei pazienti a rischio di malnutrizione calorico-proteica, è stato utilizzato il Subjective Global Assessment (SGA). (Allegato 1)

Questo metodo si basa sulla valutazione dei seguenti punti:

- Perdita di peso nei 6 mesi precedenti
- Apporto dietetico
- Sintomi gastrointestinali recenti

- Capacità funzionale
- Segni fisici

È un metodo di facile e rapida esecuzione e può essere applicato ovunque; è stato validato nei pazienti con malattia renale, dimostrando buona concordanza con le misure obiettive.

Il risultato dello SGA classifica i pazienti come:

- A. Ben nutriti
- B. Lievemente malnutriti o sospetta malnutrizione
- C. Gravemente malnutriti.

- **Antropo-Plicometria**

Antropometria. Le misurazioni antropometriche dello stato di nutrizione comprendono peso, altezza, circonferenze e pliche e sono state effettuate sull'emi-lato non dominante. In caso di presenza di fistola artero-venosa (FAV) sul lato non dominante (evenienza frequente), le misure sono state effettuate su entrambi i lati (ed è stato segnalato se la FAV fosse funzionante o meno).

- **Peso** - Il peso viene misurato con approssimazione a 0,1 kg con l'uso di una bilancia a pesi mobili o di una bilancia elettronica (è importante che la bilancia sia sempre la stessa e venga tarata periodicamente). L'operatore si pone di fronte al soggetto da misurare; questi sale sulla bilancia senza scarpe e con i soli indumenti intimi, sistemando i piedi al centro della piattaforma di misurazione e distribuendo il peso uniformemente su di essi. Va evitato il contatto di una qualsiasi parte del corpo con la bilancia o con altri oggetti.
- **Altezza** - L'altezza viene determinata con uno stadiometro; il soggetto è scalzo e posiziona i piedi in modo che questi formino un angolo di 60° con il peso uniformemente distribuito su di 4 essi, il capo viene posto nel piano orizzontale di Francoforte (allineamento del punto più distale del margine dell'orbita sinistra con trago omolaterale) e le braccia pendono liberamente ai lati del corpo, con il palmo delle mani rivolto verso le cosce; scapole e natiche sono a contatto con la barra di misurazione. Dopo che il soggetto ha effettuato un'inspirazione profonda ed è in massima estensione, l'operatore porta la barra verticale dello stadiometro a contatto con il punto più alto del capo effettuando una pressione sufficiente a comprimere i capelli ed effettua la lettura.
- **Indice di Massa Corporea** - Come indice staturico-ponderale viene calcolato l'indice di massa corporea (IMC in $\text{Kg}/(\text{m})^2$, rapporto fra peso corporeo e quadrato dell'altezza).

Circonferenze. Le circonferenze vengono determinate con un metro flessibile ed anelastico. L'estremità del metro corrispondente allo zero viene tenuta nella mano sinistra ed è posta sopra alla parte restante del metro tenuto nella mano destra. Il metro è in contatto con la cute ma non ne produce deformazione.

- Circonferenza braccio - La circonferenza del braccio costituisce un utile indice delle riserve energetiche dell'organismo e della sua massa proteica. Per quanto possa essere utilizzata singolarmente, questa dimensione viene spesso combinata con la plica tricipitale per calcolare la circonferenza muscolare e le aree, rispettivamente, adiposa e muscolare del braccio.

Tecnica di misurazione: per identificare il punto medio del braccio, il soggetto flette il braccio a 90° con il palmo della mano rivolto verso l'alto. L'operatore si pone dietro al soggetto e localizza l'estremità laterale dell'acromion tastando lateralmente lungo la superficie superiore del processo spinoso della scapola. Il punto medio del braccio viene identificato come equidistante fra la superficie superiore del processo spinoso della scapola e la parte più distale del processo olecranico. Con il soggetto a spalle scoperte in posizione eretta, con il braccio rilassato, il gomito esteso e appena sollevato dal tronco ed il palmo della mano rivolto alla coscia, il metro viene sistemato perpendicolarmente all'asse longitudinale del braccio in corrispondenza del punto medio dello stesso.

- Circonferenza vita - La circonferenza della vita è generalmente considerata come un indice della massa adiposa addominale e viscerale; viene anche utilizzata come rapporto con la circonferenza dei fianchi per valutare il rischio cardiovascolare.

Tecnica di misurazione: il soggetto è in posizione eretta, con i piedi uniti, l'addome rilassato e scoperto e le braccia pendenti ai lati del corpo. La misurazione viene effettuata in corrispondenza della circonferenza minima dell'addome; nei soggetti in sovrappeso il punto di reperi è individuato nel punto equidistante tra il margine costale inferiore e la cresta iliaca (approssimativamente all'altezza dell'ombelico). La misurazione viene effettuata alla fine di una normale espirazione.

- Circonferenza fianchi - Tecnica di misurazione: il soggetto è in posizione eretta, con i piedi uniti, l'addome rilassato e scoperto e le braccia pendenti ai lati del corpo. La misurazione viene effettuata in corrispondenza del punto più sporgente del bacino, all'altezza della testa superiore del femore (corrisponde circa alla massima circonferenza dei glutei), tenendo il metro a nastro in posizione perfettamente orizzontale e senza stringere.

Plicometria. Il termine plica adiposa sottocutanea (o semplicemente "plica") indica lo spessore di una piega della cute e del tessuto adiposo sottocutaneo relativo in un punto specifico del corpo. I siti di misurazione non necessitano, in generale, di marcatura se non quando alcune pliche (fra cui la plica tricipitale) debbano essere usate in combinazione con le rispettive circonferenze per il calcolo dell'antropometria di superficie (circonferenza e area muscolare, area lipidica).

Le misurazioni sono state effettuate con un plicometro Holtain ed è stata misurata la plica tricipitale dell'avambraccio. Ciascuna misura viene rilevata 3 volte a distanza di 10 secondi l'una dall'altra e viene assunto il valore medio arrotondato a 1 mm.

La procedura generale di misurazione prevede 1) identificazione del sito di misurazione; 2) sollevamento della plica (con attenzione a sollevare solo cute e sottocute); 3) applicazione del plicometro; 4) lettura della misura dopo circa 4 sec dopo che si è applicato il calibro.

Tecnica di misurazione: pollice e indice della mano sinistra sollevano un doppio strato di cute e sottocute circa 1 cm al di sopra del sito di misurazione. La distanza fra dita e sito di misurazione è necessaria perché la pressione da esse esercitata non alteri la misura. La plica viene sollevata, con il pollice e l'indice a circa 1 cm di distanza, su una linea perpendicolare all'asse longitudinale del sito. Il pollice e l'indice vengono quindi spostati l'uno verso l'altro e la plica strettamente afferrata tra essi. I tessuti sollevati devono essere in quantità sufficiente per formare una plica i cui lati siano approssimativamente paralleli. Bisogna porre la dovuta attenzione a sollevare solo cute e sottocute. La plica deve essere perpendicolare alla superficie del corpo a livello del sito di misurazione e il suo asse longitudinale è allineato secondo le istruzioni specifiche fornite per ciascuna punto di repere. La plica deve essere mantenuta sollevata fino a quando la misurazione non è stata ultimata. La misura viene effettuata in corrispondenza del punto in cui i lati della plica sono approssimativamente paralleli con le estremità del calibro applicate sulla cute in modo tale che lo spessore di questa sia misurato su una linea perpendicolare all'asse longitudinale della plica. Mentre una mano sostiene il calibro, l'altra solleva la plica. Con qualsiasi tipo di calibro si procederà poi ad esercitare una pressione per separare le estremità dello strumento, quindi a posizionare il suo braccio fisso su di un lato della plica. Il calibro dovrebbe essere rilasciato gradualmente così da evitare sensazioni fastidiose da parte del soggetto, e la misura viene rilevata circa 4 secondi dopo che si è rilasciato il calibro (dopo questo tempo la misura ottenuta sarà più piccola di quella reale perché i fluidi saranno forzati ad uscire dai tessuti).

- Plica tricipitale - Il soggetto è in posizione eretta, con le braccia rilassate ai lati del corpo e il palmo delle mani rivolto anteriormente. La plica viene sollevata sulla superficie posteriore del braccio, 1 cm al di sopra della linea corrispondente al punto medio del braccio (vedi circonferenza del braccio). La misurazione della plica viene effettuata con il braccio disteso sulla linea mediana posteriore dello stesso. L'operatore si pone dietro al soggetto e solleva la plica con il pollice e l'indice della mano sinistra appena al di sopra del livello contrassegnato.

Antropometria di superficie – arto superiore. L'antropometria di superficie comprende circonferenze, pliche (misurate) e aree (calcolate). Per l'arto superiore, dalla circonferenza del braccio e dalla plica tricipitale si calcolano la circonferenza muscolare del braccio e l'area muscolare del braccio, espressione della quantità di massa muscolare scheletrica, e l'area adiposa del braccio, che è invece correlata al grasso corporeo totale. Le formule utilizzate sono state le seguenti (Tab.1)

Circonferenza muscolare del braccio (AMC)	$CB - (\pi \cdot p.tric)$
Area muscolare del braccio (AMA)	$[CB - (\pi \cdot p.tric)]^2 / 4\pi$

Area totale del braccio (TAA)	$(CB)^2 / 4\pi$
Area adiposa del braccio (AFA)	(TAA -AMA)

Tab.1. Formule per il calcolo delle aree corporee. (CB = circonferenza del braccio, cm; p.tric = plica tricipitale, cm).

▪ Bioimpedenziometria (monofrequenza)

La tecnica impedenziometrica (BIA) standard consiste nel misurare la caduta di tensione causata dall'impedenza globale di un corpo al quale viene applicata una corrente alternata e costante, mentre alcuni strumenti più sofisticati misurano separatamente le sue componenti, ossia Reattanza (X_c) e la Resistenza (R).



L'impedenza misura la capacità di un corpo di condurre la corrente. I tessuti magri e i fluidi corporei sono buoni conduttori, mentre il tessuto grasso e le ossa sono pessimi conduttori. Valori di resistenza più alti indicano una maggior presenza di massa grassa, mentre valori di resistenza bassi indicano maggiore presenza di massa magra. La Reattanza (X_c). In un circuito elettrico a corrente alternata, la reattanza è la parte immaginaria dell'impedenza ed è causata dalla presenza di induttori e/o condensatori nel circuito. Nel caso del corpo umano le membrane cellulari agiscono come condensatori.

Tramite l'ausilio di varie formule (Sun, Kotler, Talluri per la Akern, ecc.) specifiche per strumento e popolazione, conoscendo R e X_c possiamo risalire a:

- TBW: acqua totale;
- ECW: Acqua extracellulare;
- ICW: Acqua intracellulare;
- BCM: Massa cellulare;
- FFM: Massa magra;
- Massa muscolare;
- Metabolismo basale: è correlato alla BCM;
- FM: massa grassa;
- PhA: angolo di fase.

Le determinazioni sono state effettuate con impedenziometro monofrequenza ed elettrodi di contatto monouso AKERN. Le letture vengono effettuate in singolo per Resistenza (R), Reattanza (X_c) e angolo di fase (PhA) alla frequenza di 50 Hz. Le misurazioni sono avvenute in condizioni standardizzate ad una temperatura ambiente di 20-24 °C, con l'individuo in

posizione supina da almeno 20 minuti su una superficie piana non conduttiva, e mantenendo gli arti abdotti a 30-45°. Il soggetto indossava indumenti leggeri e venivano rimossi tutti gli oggetti metallici indossati.

Le misurazioni sono state effettuate per la valutazione dell'analisi bioimpedenziometria dell'intero organismo, del tronco, e degli arti superiori e inferiori.

Tecnica di misura: si identificano i punti di reperi e dopo aver pulito la cute con alcool (migliora la conducibilità elettrica) si procede alla disposizione degli elettrodi secondo Organ (1994). Gli elettrodi iniettori vengono posizionati sul dorso della mano e del piede, rispettivamente ai metacarpi e metatarsi distali. Gli elettrodi sensori vengono posizionati sulla superficie dorsale tra le prominente distali del radio e dell'ulna (per la mano) e tra il malleolo mediale e laterale della caviglia (per il piede). La misurazione viene effettuata utilizzando mano e piede omolaterali.

Non serve una preparazione particolare, anche se per ottenere un risultato il più possibile accurato sarebbe consigliabile il digiuno, non bere da almeno 4 ore e lo svuotamento della vescica subito prima dell'esame.

Lo strumento (nomogramma) utilizzato per le misurazioni fornisce direttamente un grafico che permette il controllo dei risultati. Il nomogramma è composto da tre aree, definite ellissi di confidenza (50%), tolleranza (75%), anomalia (95%) ed è in grado di evidenziare con ottima sensibilità e specificità il reale stato di idratazione in qualsiasi condizione clinica e indipendentemente dal peso corporeo. (Fig.13)

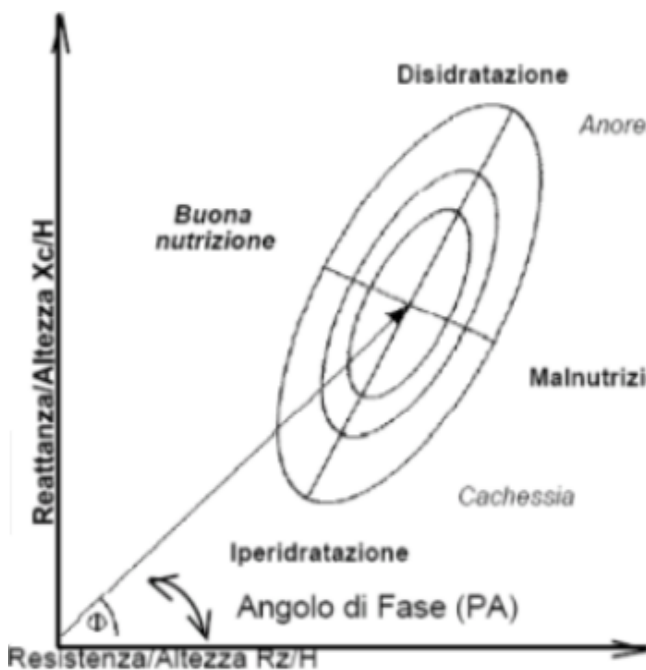


Fig.13 Normogramma.

Il vettore di un soggetto ben nutrito cade nei due settori a sinistra dell'asse mediano lungo, con aumento progressivo di angolo di fase. Il vettore di un soggetto malnutrito cade alla destra dell'asse mediano lungo.

Fuori dal settore in basso rispetto all'asse corto e a destra cadono i vettori di soggetti cachettici, con riduzione progressiva dell'angolo di fase.

Fuori dal settore in alto rispetto all'asse corto e a destra rispetto all'asse lungo cadono i vettori lunghi dei soggetti anoressici con angolo di fase ridotto.

Variazioni dell'idratazione sono associate ad un accorciamento (iperidratazione) o un allungamento (disidratazione) del vettore di impedenza lungo l'asse lungo.

Lo stato d'idratazione di un soggetto si normalizza quando il vettore si avvicina al centro del grafo.

PhA è dato dall'arcotangente del rapporto X_c/R . Valori di angolo di fase bassi (<6) sono correlati a malnutrizione, mentre valori elevati (>10) sono collegati a grandi masse cellulari, come nel caso di sportivi muscolosi.

- **Dinamometria della mano**

E' stata determinata la forza di contrazione dei muscoli flessori delle dita della mano (handgrip strength) attraverso l'utilizzo di un dinamometro JAMAR.

Tecnica di misura: Il soggetto è seduto. Il braccio è vicino al corpo e parallelo all'asse maggiore del tronco, il gomito è flesso a 90° e l'avambraccio è appoggiato su un piano orizzontale. Il dinamometro sporge al di fuori o può essere appoggiato sul piano. Si regola l'impugnatura del dinamometro in base alle dimensioni della mano così da garantire la migliore presa da parte del paziente. Il soggetto impugna il dinamometro mentre l'operatore lo incoraggia a stringere con la massima forza possibile, esercitata con violenza (non progressivamente). Per il dinamometro digitale, il soggetto è in posizione eretta, con i piedi uniti e le braccia distese e leggermente abdotte ai lati del tronco (in modo da non toccare il corpo). Appena stabilizzato, il valore sul display viene trascritto con approssimazione a 0,1 kg. Sono presi in considerazione ambedue gli arti superiori e per ciascun arto vengono effettuate tre misurazioni a distanza di un minuto l'una dall'altra.



- **Valutazione Introiti Alimentari**

La raccolta di informazioni sui consumi alimentari rappresenta un valido strumento sia in campo preventivo che terapeutico in molte patologie. Nei pazienti portatori di trapianto renale l'aderenza alla dieta, e ancor più l'introito di specifici macro e micronutrienti, hanno un ruolo di grande importanza sulle complicanze metaboliche di questo stato e dunque sulla sopravvivenza stessa del trapianto renale. Obiettivo della valutazione degli introiti alimentari è di calcolare la composizione in termini di macro- e micronutrienti della dieta seguita dal paziente mediante il diario alimentare; per questo è necessario un software che ne consenta l'elaborazione. L'indagine nutrizionale è composta da varie fasi: 1) rilevazione delle abitudini nutrizionali; 2) registrazione e scomposizione delle diete in ingredienti elementari; 3) valutazione dell'apporto calorico e scomposizione delle diete in nutrienti.

Diario alimentare. Il diario alimentare consiste nella registrazione scritta del peso a crudo di tutti gli alimenti e delle bevande assunti in un periodo di 3 giorni (preferibilmente due giorni feriali e un giorno festivo, p.e. domenica, lunedì e martedì oppure sabato, domenica e lunedì). Come ausilio abbiamo utilizzato le immagini fotografiche contenute nell'Atlante Regionale di Alimentazione dell'Istituto Scotti Bassani.

Il diario, poiché tiene conto anche dell'eventuale scarto alimentare, offre la possibilità di ottenere accurate informazioni quantitative relative al periodo considerato.

Informazione per il paziente (e/o i familiari) sulle modalità di compilazione dei diari:

- chi compila il diario deve essere informato su come quantificare correttamente gli alimenti assunti e registrare le ricette;
- il diario deve essere consegnato al paziente e spiegato nella modalità di compilazione dalla dietista della struttura o dal medico nefrologo che dovranno istruire il paziente cercando di focalizzare l'attenzione sulla precisione dei dati da riportare;
- se il paziente non è in grado di compilare il diario alimentare, questo può essere compilato da un familiare o altro convivente;
- il paziente compila nei tre giorni successivi il diario alimentare riportando le sue abitudini alimentari;
- al termine del periodo il diario viene riconsegnato al dietista che provvederà alla sua analisi;
- ogni diario alimentare verrà codificato con: 1) Nome e Cognome del paziente; 2) data di consegna al paziente; 3) date dei giorni di registrazione; 4) data di riconsegna al centro;
- ciascun diario correttamente compilato deve essere inserito nel software per l'analisi dei dati.

- **Questionario IPAQ**

Il questionario IPAQ è il questionario internazionale dell'attività fisica. Consente il confronto con criteri oggettivi dei livelli di attività fisica, in particolare il tipo e la durata dell'attività svolta dal soggetto interessato [frequenza settimanale e durata media dell'attività, se vigorosa o moderata; frequenza e durata del camminare (indipendentemente se durante il lavoro o attività fisica); numero di ore giornaliere che si trascorrono stando seduti]. Il metodo di calcolo IPAQ classifica l'attività fisica in tre livelli: buono (attività fisica settimanale pari ad almeno 1 ora di attività fisica moderata svolta tutti i giorni), moderata (attività fisica settimanale pari ad almeno mezz'ora di attività fisica svolta quasi tutti i giorni), scarsa (attività fisica settimanale inferiore al livello moderato oppure assente). (Allegato 2)

- **SenseWear™ ArmBand**

Si utilizzerà uno strumento integrato di analizzatore metabolico e contapassi (Armband)²⁷⁸ in grado di misurare mediante 4 sensori di segnali fisiologici, in maniera continua e in condizioni fisiologiche durante le normali attività e in qualsiasi ambiente, parametri fisiologici e dati di attività fisica (temperatura cutanea,



risposta galvanica della cute, calore dissipato, passi compiuti) per periodi che variano da 10 minuti a due settimane. I dati memorizzati vengono trasferiti su PC dove, attraverso uno specifico software che utilizza specifici algoritmi è possibile calcolare: dispendio energetico (in attività e a riposo), livello di attività fisica, durata del sonno.

Tecnica di misurazione: un piccolo apparecchio indossabile, auto-alimentato, viene applicato (mediante una fascia di velcro) sul braccio dominante, in modo da posizionare gli elettrodi all'altezza del tricipite; l'apparecchio rimane a dimora per 3 giorni durante i quali effettua di continuo le misurazioni; il paziente può (e deve) svolgere regolarmente tutte le normali attività quotidiane.

Analisi statistica.

I risultati dello studio sono espressi in Media \pm Deviazione Standard; l'analisi statistica tra i due gruppi (controlli e pazienti) è stata effettuata attraverso il "t" test di Student per dati non appaiati. Valori di $p < 0.05$ sono stati considerati statisticamente significativi.

Inoltre è stato calcolato il coefficiente di correlazione di Pearson per valutare la relazione tra intensità dell'esercizio fisico (METs/die) e rispettivamente angolo di fase e apporto calorico giornaliero e standardizzato per il peso di entrambi i gruppi di studio.

La stima dell'introduzione giornaliera di calorie e nutrienti è stata eseguita attraverso l'uso delle Tabelle di composizione degli alimenti dell'Istituto Nazionale della Nutrizione ed il database dell'Istituto Oncologico Europeo Edizione 2008.

VI. Risultati

Analisi delle abitudini alimentari.

L'analisi dei diari alimentari non ha evidenziato differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda l'apporto di calorie (Tab. 2) e nutrienti (Tab. 3, 4). Gli apporti giornalieri di proteine, carboidrati e lipidi (espressi in %) sono sovrapponibili nei due gruppi e risultano in linea con le raccomandazioni^{279 279} e lo stesso vale per la ripartizione tra zuccheri semplici. Anche l'apporto proteico pro-chilo è risultato simile nei due gruppi.

	Pazienti	Controlli	p
Energia Kcal/die	1874 \pm 419	1838 \pm 444	n.s.
Energia kcal/Kg/die	25,6 \pm 6,5	25,9 \pm 9,4	n.s.

Tab. 2: Apporto energetico, espresso in calorie giornaliere assunte e calorie assunte pro chilo, nei pazienti e nei controlli.

	Pazienti	Controlli	P
Proteine, %	15,17 ± 3,60	15,95 ± 2,89	n.s.
Lipidi, %	30,65 ± 6,33	31,12 ± 6,4	n.s.
Glucidi, %	50,89 ± 7,72	50,19 ± 6,12	n.s.
Proteine/Peso, g/Kg	0,96 ± 0,28	0,97 ± 0,28	n.s.
Glucidi semplici, g/die	75,38 ± 28,79 (15%)	76,24 ± 23,62 (15%)	n.s.

Tab 3. Apporti dietetici dei maggiori costituenti nutrizionali nei pazienti e nei controlli.

La stima del valore di colesterolo assunto dai trapiantati risulta inferiore ai controlli, ma non in maniera significativa; l'assunzione giornaliera dei due campioni è tuttavia risultata inferiore (apporto giornaliero del colesterolo nell'adulto 300 mg/die) ai valori raccomandati.

Si evidenzia in entrambi i gruppi uno scarso apporto di fibra alimentare (l'apporto giornaliero consigliato nell'adulto è di 30 g/die) anche se il consumo da parte del gruppo di controllo è lievemente superiore rispetto al gruppo di trapiantati (Tab.4).

	Pazienti	Controlli	P
Ac.Grassi saturi, g/die	18,44 ± 7,42	18,21 ± 6,47	n.s.
Colesterolo, mg/die	192,68 ± 77,49	214,98 ± 103,36	n.s.
Fibre, g/die	18,75 ± 6,76	19,81 ± 6,39	n.s.

Tab. 4 Contenuto di acidi grassi saturi, fibra, colesterolo, nella dieta dei trapiantati e dei gruppi di controllo.

Anche per l'apporto di minerali (macro- e microelementi) non sono state riscontrate differenze significative tra pazienti e controlli; notiamo che, in entrambi, l'assunzione giornaliera di calcio risulta inferiore rispetto ai valori raccomandati. (Tab.5).

Per ciò che riguarda due elementi minerali importanti nella gestione del paziente uremico, il potassio e il fosforo, notiamo che sia a livello dei trapiantati che dei controlli, i livelli di potassio sono al di sopra dei valori raccomandati, mentre i livelli di fosforo risultano nella norma.

Il quantitativo di sodio assunto giornalmente risulta in entrambi i gruppi al di sotto dei valori raccomandati; calcolando i grammi di sale assunti dai rispettivi gruppi, stimiamo un apporto giornaliero per i trapiantati pari a 4,16 g/die e per i controlli.

	Pazienti	Controlli	P
Ferro, mg	9,1 ± 2,8	9,9 ± 3,4	n.s.
Fosforo, mg	1023 ± 247	1057 ± 269	n.s.
Calcio, mg	534,3 ± 207,2	589,3 ± 183,2	n.s.
Sodio, mg	1634,2 ± 766,6	1750,1 ± 770,7	n.s.
Potassio, mg	2464,9 ± 668,9	2708,9 ± 781,3	n.s.

Tab.5 Apporti di Sali minerali nei pazienti e nei controlli dello studio.

Un ultimo dato analizzato è lo score SGA, dal quale risulta uno stato nutrizionale buono (SGA=A) sia nei controlli (96.59%) che nei pazienti (76.6%).

Analisi dei dati antropometrici.

	Pazienti	Controlli	P
età	54 ± 12	53 ± 12	n.s.
altezza, m	1,69 ± 0,10	1,67 ± 0,10	n.s.
peso, Kg	75,02 ± 13,90	76,42 ± 17,13	n.s.
IMC, Kg/m ²	26,3 ± 4,1	27,2 ± 5,2	n.s.
CB, cm	27,99 ± 2,79	29,60 ± 3,58	0,01
CV, cm	91,7 ± 22,3	92,8 ± 13,7	n.s.
CF, cm	102,04 ± 20,56	102,47 ± 10,97	n.s.
V/F	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	n.s.
plica tric. sinistra, mm	10,98 ± 6,31	15,33 ± 9,00	0,005
CMB, cm	25,0 ± 3,1	24,9 ± 3,5	n.s.
AMA, cm ²	49,6 ± 14,1	50,7 ± 17,2	n.s.

AFA, cm ²	13,9 ±7,8	20,6 ±11,2	0,001
----------------------	-----------	------------	-------

Tab.6 Dati antropo-plicometrici dei pazienti e dei controlli dello studio.

La tabella precedente (Tab.6) descrive alcune caratteristiche antropometriche dei due gruppi studiati: età, altezza, peso, IMC, circonferenza del braccio sinistro (CB), circonferenza vita (CV), circonferenza fianchi (CF), rapporto vita/fianchi (V/F), plica tricipitale sinistra, circonferenza muscolare brachiale sinistra(CMB), area muscolare del braccio sinistro(AMA), area adiposa del braccio sinistro(AFA).

L'IMC tra i due gruppi non risulta significativamente diverso: entrambi i gruppi rientrano in una condizione di sovrappeso (Tab.6).

La circonferenza del braccio sinistro (non dominante) risulta significativamente più alta nei controlli rispetto i trapianti. Anche la misurazione della plica tricipitale (braccio non dominante) è risultata significativamente più alta nei controlli rispetto ai trapiantati.

Per quanto concerne le misurazioni delle aree corporee abbiamo trovato una significatività dell'area adiposa del braccio sinistro, in linea con i dati di circonferenza dl braccio e di plica tricipitale, sia nei controlli che nei trapianti.

Analisi dei dati bioimpedenziometrici.

La seguente tabella (Tab.7) riassume i risultati dell'analisi bioimpedenziometrica.

	Pazienti	Controlli	P
R, Ω	519,6 ± 82,4	522,4 ± 81,9	n.s.
X _C , Ω	49,1 ± 10,2	54,6 ± 11,1	0,003
PhA, °	5,4 ± 0,9	6,1 ± 0,9	2,8 · 10 ⁻⁵
TBW, L	40,4 ± 7,8	39,6 ± 8,6	n.s.
TBW, %	53,9 ± 6,3	52,9 ± 6,4	n.s.
FM, Kg	21,7 ± 8,4	23,2 ± 10,3	n.s.
FM, %	28,6 ± 8,7	30,1 ± 9,8	n.s.
FFM, Kg	53,3 ± 10,3	52,3 ± 11,5	n.s.
FFM, %	71,4 ± 8,7	76,2 ± 59,8	n.s.
BCM, Kg	26,8 ± 6,5	28,5 ± 7,3	n.s.

BCM, %	50,1 ± 5,8	53,9 ± 4,4	1,74 · 10 ⁻⁵
--------	------------	------------	-------------------------

Tab.7 Dati impedenziometrici rilevati nei pazienti e nel gruppo di controlli dello studio.

In genere un valore elevato di angolo di fase (PhA) indica un buon rapporto tra resistenza e reattanza e quindi un buon equilibrio tra acqua intra- ed extra-cellulare. La sua riduzione indica una diminuzione del numero di membrane cellulari per unità di volume e quindi una riduzione del volume di fluido intracellulare e un aumento del volume del fluido extracellulare^{280, 281}.

Dai dati rilevati abbiamo osservato una differenza significativa dell'angolo di fase nei maschi tra trapiantati e controlli (5,44 ± 0,92° vs 6,41 ± 0,89°, p < 0,001).

Inoltre abbiamo osservato che all'interno del gruppo dei trapiantati il 5,5% (3 pazienti su 55) presentava un angolo di fase inferiore a 4, mentre il 32,7% inferiore a 5 (18 su 55); mentre nel gruppo di controllo abbiamo osservato che l'1% aveva un angolo di fase inferiore a 4 (1 paziente su 91) e l'8,8% aveva valori di angolo di fase inferiori a 5 (8 pazienti su 91). (Fig.14)

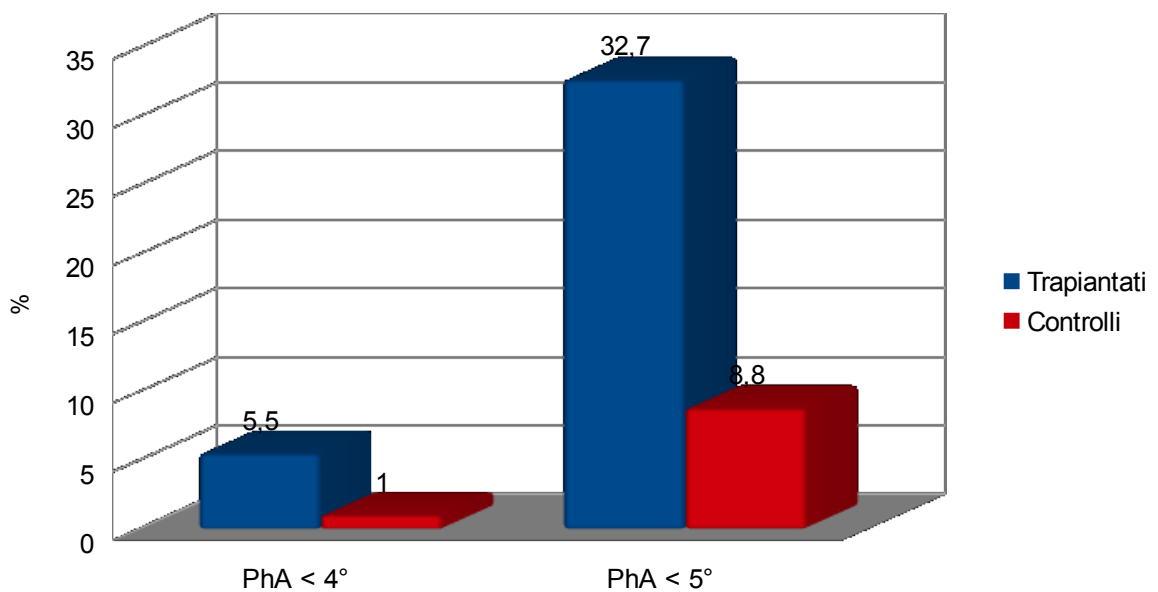


Fig. 14 Percentuale di soggetti con valori di PhA < 4° o < 5°.

Dall'analisi dei valori di BCM (Body Cell Mass) è emerso che nei maschi dei controlli, rispetto ai trapiantati, il valore % della massa cellulare è più alto (55,57 ± 3,85% vs 50,50 ± 5,40%, p < 5,59 · 10⁻⁶), come risulta anche nelle femmine dei controlli, rispetto alle trapiantate (52,11 ± 4,37% vs 49,40 ± 6,46% , p < 0,047) (Fig15).

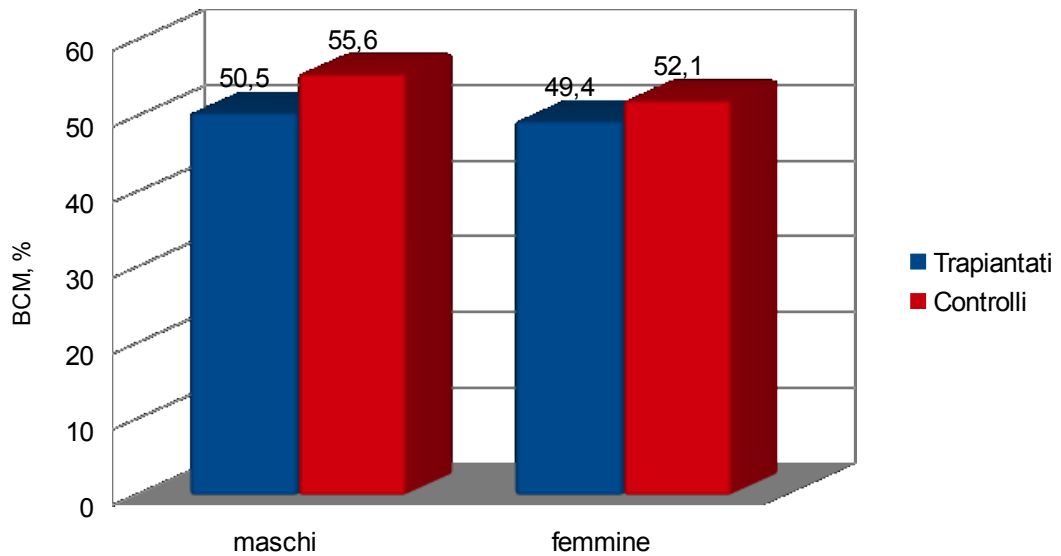


Fig.15 Valori di BCM % per maschi e femmine rispettivamente del gruppo dei trapiantati e dei controlli.

Allo stesso modo abbiamo osservato una differenza significativa per i valori medi di reattanza nei due gruppi, in particolare i valori sono risultati minori nei maschi dei trapiantati rispetto ai controlli ($46,18 \pm 10,26 \Omega$ vs $53,50 \pm 10,01 \Omega$, $p < 0,0021$) (Fig.16). Per contro, non si sono evidenziate differenze significative nei due gruppi per quanto riguarda i valori medi delle resistenze.

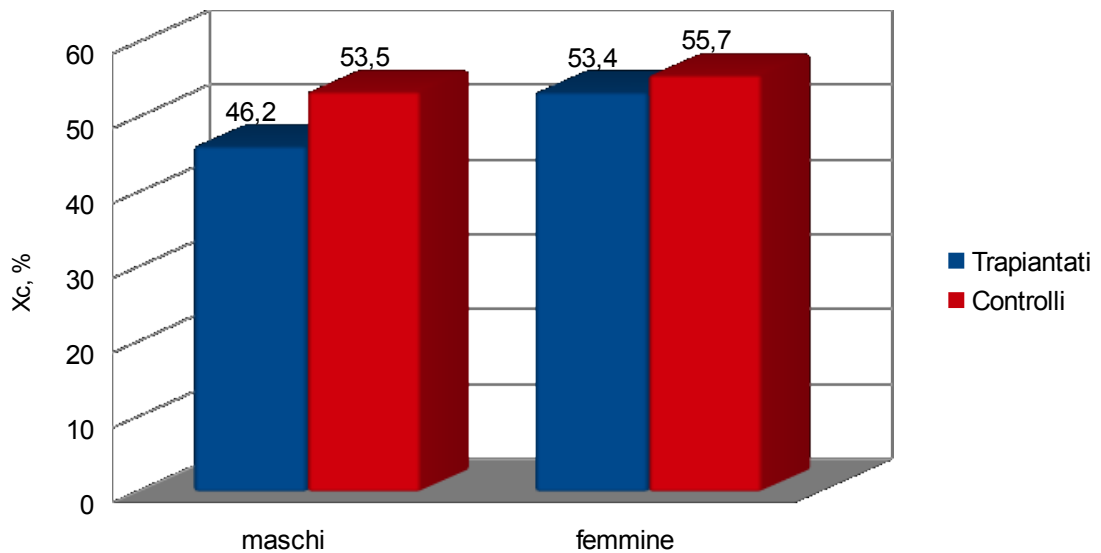


Fig.16 Valori di Xc % per maschi e femmine rispettivamente del gruppo dei trapiantati e dei controlli.

Per quanto riguarda la misurazione della forza del braccio sinistro (non dominante) (FM) abbiamo evidenziato una differenza significativa tra i maschi di entrambi i gruppi, in particolare i maschi dei controlli hanno registrato valori di forza media più alti rispetto ai trapiantati ($37,82 \pm 8,19$ vs $29,12 \pm 8,47$ Kg, $p < 1,83 \cdot 10^{-5}$) (Fig 17).

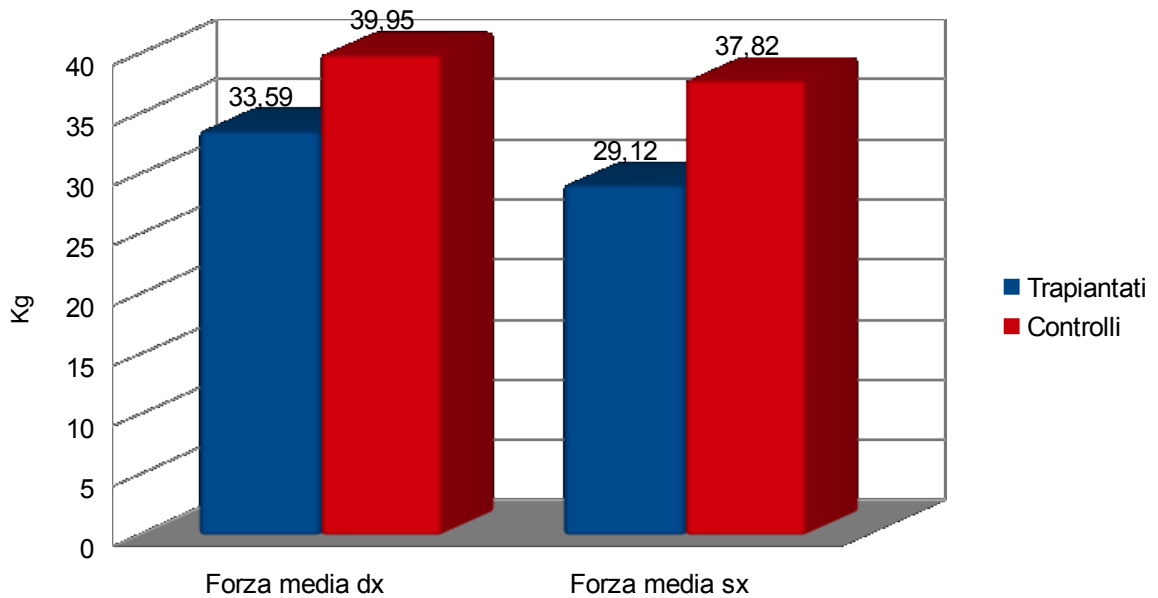


Fig.17 Valori di FM destra e sinistra rispettivamente del gruppo dei trapiantati e dei controlli.

Analisi soggettiva/oggettiva dell'attività fisica svolta.

Il valore dell'intensità dell'esercizio fisico è stato espresso mediante l'equivalente metabolico (Metabolic Equivalent Task, MET), definito come multiplo del consumo di ossigeno a riposo (metabolismo basale pari a circa $3.5 \text{ ml O}_2 / \text{Kg} / \text{min}$). In base al consumo di calorie, l'intensità dell'attività fisica viene classificata in 3 gruppi:

- Lieve: $< 2,5$ METs
- Moderata: $2,5- 6$ METs
- Vigorosa: > 6 METs

Al crescere dell'intensità di un lavoro si ha un aumento del consumo di O_2 proporzionale all'aumento della gittata sistolica. Dopo un aggiustamento per età, la capacità massima di esercizio fisico costituisce il più significativo elemento predittivo di morte sia nella popolazione generale che nei pazienti con una patologia cardiovascolare; ogni incremento di 1 MET comporta un aumento del 12% della probabilità di sopravvivenza⁷⁰.

I dati qualitativi dell'attività fisica sono stati rilevati con SenseWear ArmBand (Tab.8):

	Pazienti	Controlli	P
Tempo indossato (min/die)	4.625 ± 823	4.469 ± 547	n.s.
Tempo sdraiato (min/die)	496 ± 73	474 ± 78	n.s.
Notte (min/die)	388 ± 66	385 ± 72	n.s.
Passi (n./die)	8.822 ± 4142	10.380 ± 3836	0,03
Durata attività fisica > 3,0 METs (min/die)	127,5 ± 99,9	130,9 ± 98,4	n.s.
Intensità attività fisica media (METs/die)	1,53 ± 0,26	1,49 ± 0,30	n.s.
Spesa energetica totale (Kcal/die)	2.616 ± 535	2.640 ± 540	n.s.
Spesa energetica attiva > 3,0 METs (Kcal/die)	575,8 ± 438,4	597,4 ± 414,1	n.s.

Tab.8 Dati attività fisica rilevati con SenseWear ArmBand (valori medi di entrambi i gruppi di studio).

Complessivamente, per quanto riguarda il numero di passi medio percorso giornalmente, nel gruppo di controllo per le donne risulta un numero di passi maggiore, rispetto alle donne del gruppo dei trapiantati (11.186 vs 8.908) e sono superiori persino dei valori medi di passi dei maschi di entrambi i gruppi (9.876 vs 8.767).

Per quanto riguarda il numero totale di passi medi sono state evidenziate delle differenze significative tra i trapiantati e i controlli; nello specifico il 71% (dei pazienti trapiantati svolgono un numero di passi inferiore a 10.000, mentre nei controlli la percentuale scende al 45%); anche considerando una distanza dimezzata (5.000 passi) nei pazienti trapiantati il 17% percorre un numero di passi inferiore a 5.000 rispetto al 5% dei controlli^{282, 283} (Fig18).

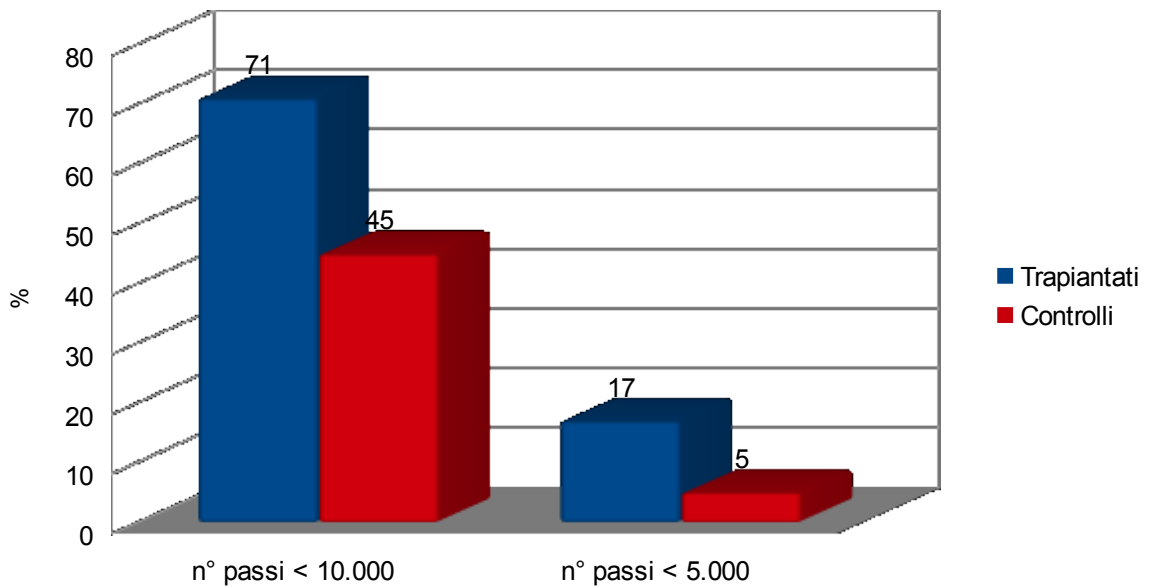


Fig.18 Percentuale di soggetti definibili come sedentari (n° passi < 5.000/die) o che non rispettano le raccomandazioni di un'attività fisica > 10.000 passi/die nell'intero campione.

Abbiamo, inoltre, confrontato i valori dell'angolo di fase dei due gruppi con le relative intensità medie dell'attività fisica espresse in METs/die, trovando una correlazione positiva solamente nel gruppo dei trapiantati (Fig. 19 e 20) .

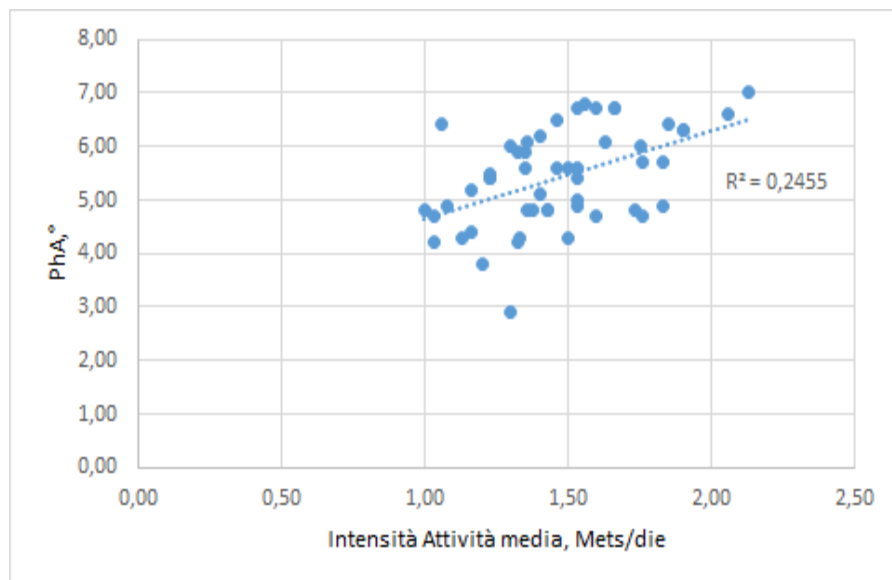


Fig.19 Correlazione tra angolo di fase e intensità dell'esercizio fisico nei trapiantati.

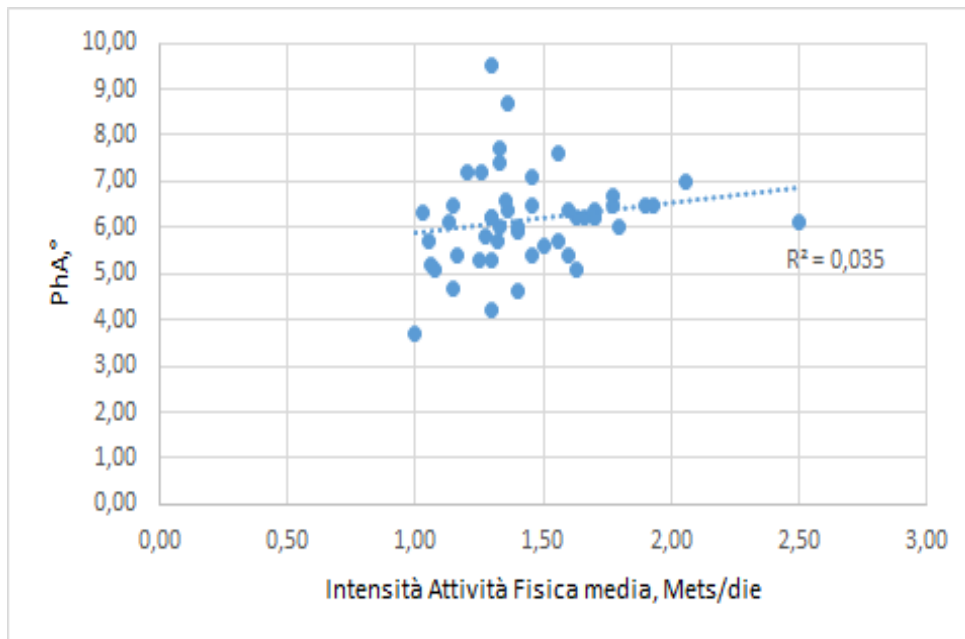


Fig.20 Correlazione tra angolo di fase e intensità dell'esercizio fisico nei controlli.

Abbiamo anche analizzato la correlazione tra l'apporto calorico e l'intensità dell'esercizio fisico, trovando una correlazione positiva tra apporto calorico e intensità di attività fisica nei trapiantati (Fig. 21 e 22).

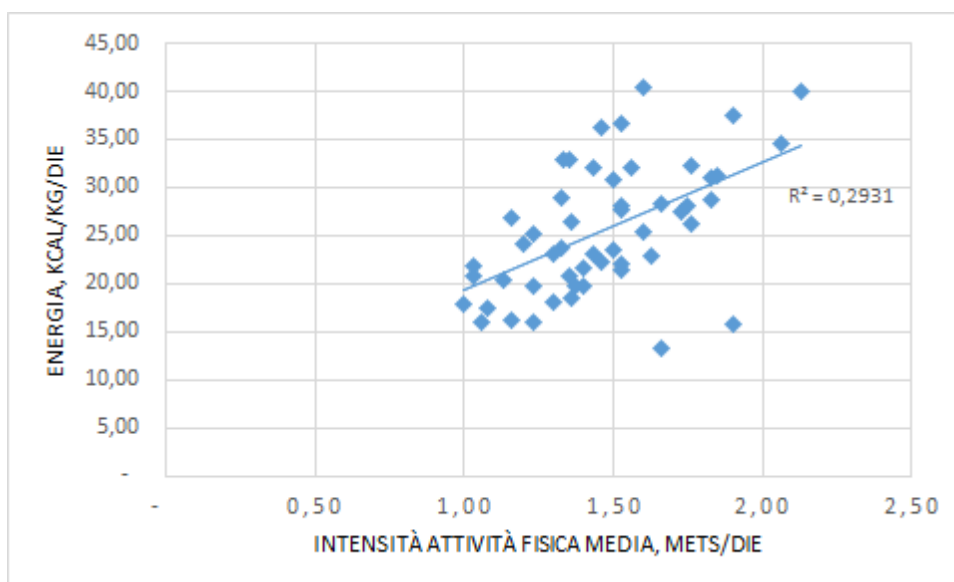


Fig.21 Correlazione tra apporto calorico giornaliero, standardizzato per il peso corporeo, e intensità media dell'attività fisica nei pazienti trapiantati.

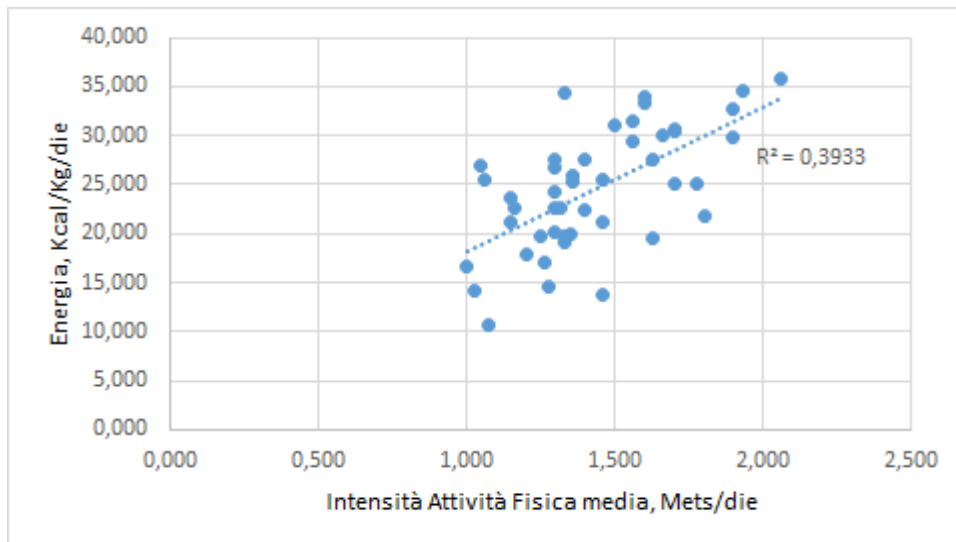
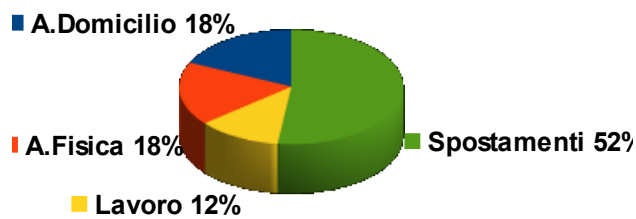


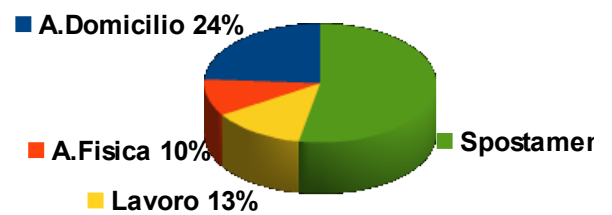
Fig.22 Correlazione tra apporto calorico giornaliero, standardizzato per il peso corporeo, e intensità media dell'attività fisica nei controlli.

Analizzando i questionari IPAQ distribuiti ai due gruppi abbiamo potuto valutare percentualmente le intensità di lavoro fisico svolto giornalmente, così come lo percepiscono pazienti e controlli, inteso come esercizio fisico, attività fisica svolta durante i lavori domestici, nei luoghi di lavoro e svolta quotidianamente per spostarsi (bicicletta, mezzi trasporto o camminata) (Fig.23).

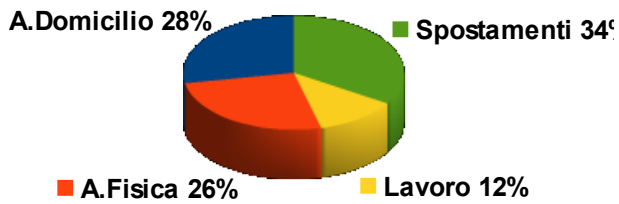
CONTROLLI- Attività Intensa



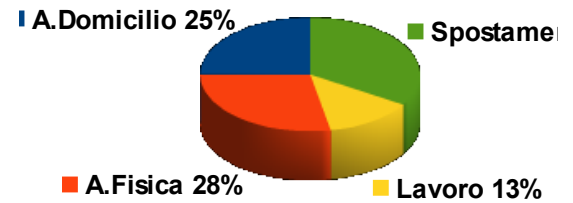
TRAPIANTATI-Attività Intensa



CONTROLLI- Attività Lieve



TRAPIANTATI-Attività Lieve



TRAF

CONTROLLI- Attività Moderata

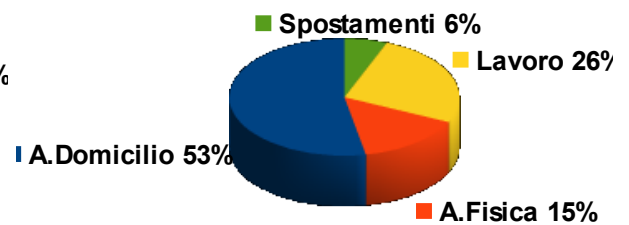
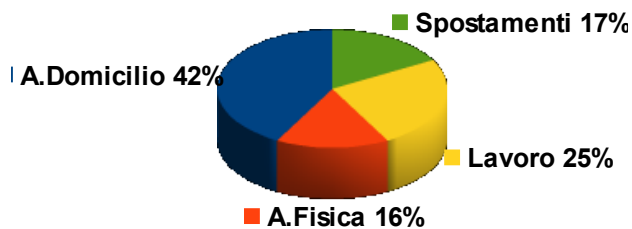


Fig.23 Analisi soggettiva dell'attività fisica rilevata tramite IPAQ.

Confrontando i risultati riguardanti i livelli di attività fisica ottenuti con l'Armband e quelli estrapolati dalla valutazione IPAQ si osserva un'evidente sovrastima soggettiva dei livelli di attività dei pazienti (Fig.24).

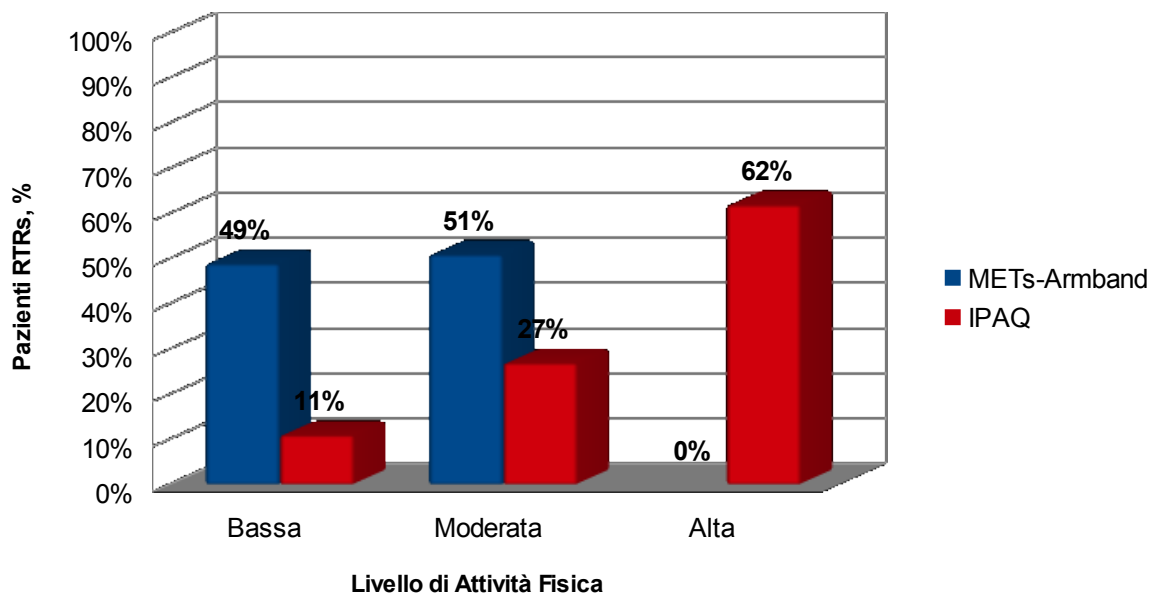


Fig.24 Confronto tra livelli di attività fisica soggettiva (IPAQ) vs livelli di attività fisica oggettiva (METs).

VII. Discussione

Mentre esiste un'ampia letteratura sulla valutazione dello stato nutrizionale, dell'apporto energetico e nutritivo nel paziente con CKD in fase conservativa o in trattamento dialitico, non vi sono molti studi nell'ambito per il paziente RTR, anche l'attività fisica è argomento poco trattato. Da qui il nostro interesse ad indagare queste problematiche nel trapiantato renale.

Dall'analisi dei dati di questo studio è emersa una maggiore prevalenza di sedentarietà e di alterazione della composizione corporea nei RTR rispetto ai controlli sani. Invece l'apporto di energia e nutrienti è risultato sovrapponibile a quello del gruppo di controllo.

Garantire un fabbisogno adeguato dei vari nutrienti, contenere l'incremento di peso ed evitare la perdita di massa grassa è importante in ogni individuo; lo è ancora di più nel caso di un paziente portatore di trapianto renale che, per la storia clinica e le terapie farmacologiche può essere a rischio di malnutrizione.

E' noto che i comuni metodi di rilevazione delle abitudini alimentari (diario alimentare o l'intervista dietetica) sia nei soggetti sani che affetti da patologie sono soggetti a sovrastime o sottostime dei reali apporti nutrizionali, per vari motivi. Ad esempio il diario alimentare presenta i limiti connessi alla volontà ed alla capacità che il soggetto ha nel riferire le corrette quantità e qualità dei cibi realmente assunti nell'arco della giornata.

Gli apporti nutrizionali nei trapiantati sono risultati bilanciati e sovrapponibili con i controlli: i macronutrienti (lipidi, proteine e carboidrati) risultano in linea con le raccomandazioni (LARN) per soggetti sani.

L'apporto proteico è dovuto prevalentemente al consumo di proteine animali, ma anche i legumi, fonte principale di proteine vegetali, poveri di colesterolo e ricchi di fibra, compaiono nei diari.

Nell'analisi delle abitudini dietetiche di entrambi i gruppi viene riscontrato un limitato apporto di calcio legato probabilmente ad uno scarso consumo di latte e yogurt: anche questo probabilmente un retaggio delle terapie dietetiche passate, anche se in generale l'apporto di calcio con la dieta è spesso scarso anche nella popolazione generale²⁸⁴. In entrambi i gruppi l'assunzione di sodio non supera i livelli raccomandati, si evidenzia infatti uno scarso consumo di affettati e formaggi, alimenti molto ricchi di sale. Sia nei trapiantati che nei controlli non si raggiunge il livello raccomandato di fibre (30 g/die); sarebbe consigliato aumentarne il consumo in quanto favorisce il senso di sazietà, riduce l'assorbimento intestinale di zuccheri e lipidi, e rallenta la risposta insulinica²⁸⁵.

I due gruppi risultano omogenei per quanto riguarda l'età, il peso corporeo e l'IMC.

Per i pazienti trapiantati, i valori medi di circonferenza vita risultano al di sotto dei valori di rischio per malattia cardiovascolare; la circonferenza dei fianchi (indicatore di adiposità

sottocutanea) invece risulta lievemente superiore nei controlli. La circonferenza del braccio è un indice utile di riserva proteico-energetica dell'organismo (bassi valori indicano una condizione di malnutrizione): all'interno del campione di studio, i trapiantati hanno evidenziato valori inferiori rispetto ai controlli, permettendo di sospettare una riduzione della massa muscolare e del tessuto adiposo. Quest'ultimo dato confermato anche dai valori della plica tricipitale, che sono più bassi nei trapiantati.

L'importanza della massa muscolare è stata confermata anche da Oterdoom et al.¹⁷⁵ che hanno evidenziato, in 604 pazienti RTRs una correlazione inversa tra l'escrezione urinaria di creatinina (indice di massa muscolare) e la mortalità dei pazienti e la sopravvivenza dell'organo trapiantato. Il dato risulta indipendente dal livello della funzione renale e dal grado di insulino-resistenza; viene enfatizzata l'importanza dell'attività fisica quale provvedimento, associato a un adeguato apporto energetico e a una riduzione della terapia steroidea, idoneo a conservare la massa muscolare²²³.

Il valore medio dell'angolo di fase è considerato per molti autori un predittore affidabile dello stato di nutrizione²⁸⁶. La bioimpedenziometria ha evidenziato valori di angolo di fase e di BCM inferiori suggerendo un'abnorme composizione corporea.

Valori di angolo di fase inferiori a 5° indicano una riduzione delle membrane cellulari o un accumulo di fluidi extracellulari, inoltre valori di angolo di fase inferiore a 4 sono considerati un indice prognostico negativo (aumentata mortalità) nei pazienti in emodialisi. La BCM rappresenta la componente metabolicamente attiva dell'organismo, per cui una sua riduzione riflette una diminuzione della massa magra e in particolare della massa muscolare e dell'attività metabolica cellulare.

La correlazione positiva tra angolo di fase e livello medio di attività fisica conferma la stretta reciproca influenza esistente tra esercizio fisico e stato di nutrizione.

Nello studio di Van den Ham et al.¹⁸⁶, del 2000, viene evidenziata la relazione tra livelli di attività fisica e percentuale di massa magra (proporzionalità diretta) e massa grassa (proporzionalità inversa), in cui è stata valutata la variazione della composizione corporea (DEXA e plicometria) in rapporto con l'attività fisica (questionario Baecke) e con lo stato nutrizionale (calorimetria indiretta in condizioni basali, diario alimentare) in 77 trapiantati di rene.

Confrontando i dati qualitativi e quantitativi dell'attività fisica è emerso che i RTRs non praticano attività fisica ad intensità medio-alta, in particolare più della metà del campione analizzato compie meno di 10.000 passi (livello raccomandato di attività fisica nella popolazione generale) mentre il 20% del campione è sotto la soglia dei 5.000 passi al giorno, valore indicativo di sedentarietà. Nonostante l'oggettivo ridotto livello di attività fisica, i pazienti RTRs hanno una percezione soggettiva di attività fisica adeguata o addirittura intensa. Questa discrepanza può essere oggetto di ulteriori interessanti studi.

Conclusioni

La sopravvivenza a lungo termine dei RTRs non è migliorata nel corso degli ultimi 20 anni e la comorbilità cardiovascolare rappresenta il principale fattore prognostico. Pertanto è fondamentale individuare e correggere i vari fattori di rischio cardiovascolare tra i quali figurano la sedentarietà e un'alterato stato nutrizionale: deve essere rivolta una maggiore attenzione allo stile di vita, alle corrette abitudini alimentari e all'incremento dell'attività fisica nei pazienti trapiantati di rene. Ovviamente studi randomizzati definiranno l'efficacia sulla morbilità e sulla mortalità a lungo termine di questo intervento²⁷⁷.

Ad oggi, sulla base delle evidenze fornite dalla letteratura esistente è ragionevole e utile raccomandare un regolare esercizio fisico unito ad una corretta alimentazione ai soggetti trapiantati. Questo contribuirà anche al miglioramento della qualità di vita, oltre a ridurre alcuni dei fattori di rischio cardiovascolare. E' però frequente la presenza di “barriere” culturali e/o organizzative che contribuiscono a ostacolare l'implementazione di programmi di attività fisica nei pazienti nefropatici compresi i RTRs. Le difficoltà per una diffusione dell'attività fisica sono molteplici (timore di danneggiare l'organo trapiantato, atteggiamento di iperprotezione da parte della famiglia) e al momento, i pazienti impegnati in attività fisiche o sportive lo fanno per motivazioni personali e, per la maggior parte, rientrano in una categoria con una migliore gestione complessiva del proprio stato di salute⁷².

Grande importanza riveste pertanto lo sviluppo di programmi di formazione del personale sanitario e di educazione dei pazienti all'attività fisica, a cominciare dalla fase conservativa dell'insufficienza renale fino alla dialisi e al trapianto.

Bibliografia

1. Koffman G, Gambaro G. Renal transplantation from non-heart- beating donors: a review of the European experience. *Journal of nephrology*. 2003; **16**(3): 334-41.
2. Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, Ellison MD, Gill JS, Kausz AT. Preemptive kidney transplantation: the advantage and the advantaged. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2002; **13**(5): 1358-64.
3. Papalois VE, Moss A, Gillingham KJ, Sutherland DE, Matas AJ, Humar A. Pre-emptive transplants for patients with renal failure: an argument against waiting until dialysis. *Transplantation*. 2000; **70**(4): 625-31.
4. Trapianti CN. Documento informativo sul programma di trapianto di rene da donatore vivente.
5. Barlow AD, Brook N. *Kidney Transplantation Surgery*. *Comprehensive Clinical Nephrology*, IV edition. 1158.
6. Matas AJ, Bartlett ST, Leichtman AB, Delmonico FL. Morbidity and mortality after living kidney donation, 1999-2001: survey of United States transplant centers. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2003; **3**(7): 830-4.
7. Praga M, Hernandez E, Herrero JC, Morales E, Revilla Y, Diaz-Gonzalez R, et al. Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney international*. 2000; **58**(5): 2111-8.
8. Meier-Kriesche HU, Baliga R, Kaplan B. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. *Transplantation*. 2003; **75**(8): 1291-5.
9. Biancone L, Lavacca A. Terapia immunosoppressiva nel trapianto renale: la frontiera del rigetto cronico anticorpo-mediato. *G Ital Nefrol* 2012; **29** ((5)): 579-91
10. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1998; **32**(5 Suppl 3): S112-9.
11. Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet*. 2000; **356**(9224): 147-52.
12. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2000; **35**(4 Suppl 1): S117-31.
13. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Reed A, Kaplan B. Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2004; **4**(10): 1662-8.

14. Liefeldt L, Budde K. Risk factors for cardiovascular disease in renal transplant recipients and strategies to minimize risk. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2010; **23**(12): 1191-204.
15. Shirali AC, Bia MJ. Management of cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008; **3**(2): 491-504.
16. Lentine KL, Rocca Rey LA, Kolli S, Bacchi G, Schnitzler MA, Abbott KC, et al. Variations in the risk for cerebrovascular events after kidney transplant compared with experience on the waiting list and after graft failure. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008; **3**(4): 1090-101.
17. Abedini S, Holme I, Fellstrom B, Jardine A, Cole E, Maes B, et al. Cerebrovascular events in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2009; **87**(1): 112-7.
18. Snyder JJ, Kasiske BL, Maclean R. Peripheral arterial disease and renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006; **17**(7): 2056-68.
19. Marcen R. Cardiovascular risk factors in renal transplantation--current controversies. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2006; **21 Suppl 3**: iii3-8.
20. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation*. 2006; **82**(5): 603-11.
21. Diaz JM, Sainz Z, Guirado LL, Ortiz-Herbener F, Picazo M, Garcia-Camin R, et al. Risk factors for cardiovascular disease after renal transplantation. *Transplantation proceedings*. 2003; **35**(5): 1722-4.
22. Ducloux D, Kazory A, Chalopin JM. Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients: a prospective study. *Kidney international*. 2004; **66**(1): 441-7.
23. Pham PT, Pham PC, Danovitch GM. Cardiovascular disease posttransplant. *Seminars in nephrology*. 2007; **27**(4): 430-44.
24. Abbott KC, Yuan CM, Taylor AJ, Cruess DF, Agodoa LY. Early renal insufficiency and hospitalized heart disease after renal transplantation in the era of modern immunosuppression. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2003; **14**(9): 2358-65.
25. Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton PK. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2002; **13**(3): 745-53.
26. Fellstrom B, Jardine AG, Soveri I, Cole E, Neumayer HH, Maes B, et al. Renal dysfunction is a strong and independent risk factor for mortality and cardiovascular complications in renal transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2005; **5**(8): 1986-91.

27. Sechi LA, Catena C, Zingaro L, Melis A, De Marchi S. Abnormalities of glucose metabolism in patients with early renal failure. *Diabetes*. 2002; **51**(4): 1226-32.
28. Wanner C, Ritz E. Reducing lipids for CV protection in CKD patients-current evidence. *Kidney international Supplement*. 2008; (111): S24-8.
29. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative Transplant Study. *Kidney international*. 1998; **53**(1): 217-22.
30. Rigatto C, Foley R, Jeffery J, Negrijn C, Tribula C, Parfrey P. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy in renal transplant recipients: prognostic value and impact of blood pressure and anemia. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2003; **14**(2): 462-8.
31. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, et al. Hypertension after kidney transplantation. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2004; **43**(6): 1071-81.
32. Premasathian NC, Muehrer R, Brazy PC, Pirsch JD, Becker BN. Blood pressure control in kidney transplantation: therapeutic implications. *Journal of human hypertension*. 2004; **18**(12): 871-7.
33. Henry ML. Cyclosporine and tacrolimus (FK506): a comparison of efficacy and safety profiles. *Clinical transplantation*. 1999; **13**(3): 209-20.
34. Veenstra DL, Best JH, Hornberger J, Sullivan SD, Hricik DE. Incidence and long-term cost of steroid-related side effects after renal transplantation. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1999; **33**(5): 829-39.
35. Audard V, Matignon M, Hemery F, Snanoudj R, Desgranges P, Anglade MC, et al. Risk factors and long-term outcome of transplant renal artery stenosis in adult recipients after treatment by percutaneous transluminal angioplasty. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2006; **6**(1): 95-9.
36. Fricke L, Doehn C, Steinhoff J, Sack K, Jocham D, Fornara P. Treatment of posttransplant hypertension by laparoscopic bilateral nephrectomy? *Transplantation*. 1998; **65**(9): 1182-7.
37. Midtvedt K, Neumayer HH. Management strategies for posttransplant hypertension. *Transplantation*. 2000; **70**(11 Suppl): SS64-9.
38. Vella J, Brennan DC. Hypertension after renal transplantation. 2013.
39. Katznelson S, Wilkinson AH, Kobashigawa JA, Wang XM, Chia D, Ozawa M, et al. The effect of pravastatin on acute rejection after kidney transplantation--a pilot study. *Transplantation*. 1996; **61**(10): 1469-74.
40. Edwards MS, Doster S. Renal transplant diet recommendations: results of a survey of renal dietitians in the United States. *Journal of the American Dietetic Association*. 1990; **90**(6): 843-6.

41. Appel G. Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney international*. 1991; **39**(1): 169-83.
42. Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005; **16**(2): 496-506.
43. Kobashigawa JA, Kasiske BL. Hyperlipidemia in solid organ transplantation. *Transplantation*. 1997; **63**(3): 331-8.
44. Massy ZA, Guijarro C, Wiederkehr MR, Ma JZ, Kasiske BL. Chronic renal allograft rejection: immunologic and nonimmunologic risk factors. *Kidney international*. 1996; **49**(2): 518-24.
45. Roodnat JI, Mulder PG, Zietse R, Rischen-Vos J, van Riemsdijk IC, JN IJ, et al. Cholesterol as an independent predictor of outcome after renal transplantation. *Transplantation*. 2000; **69**(8): 1704-10.
46. Holdaas H, Fellstrom B, Cole E, Nyberg G, Olsson AG, Pedersen TR, et al. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2005; **5**(12): 2929-36.
47. Kjellstrand C. Side effects of steroid and their treatment. *Transplant* 1975; **7**: 123-9.
48. Greenwald RA. Complications of steroid therapy. *Delaware medical journal*. 1981; **53**(9): 451-60.
49. Johnson CP, Gallagher-Lepak S, Zhu YR, Porth C, Kelber S, Roza AM, et al. Factors influencing weight gain after renal transplantation. *Transplantation*. 1993; **56**(4): 822-7.
50. Modlin C, Flechner S, Goormastic M. Should obese patients lose weight before receiving a kidney transplant? *Transplantation*. 1997; **64**: 599-604.
51. Abbott KC, Reynolds JC, Taylor AJ, Agodoa LY. Hospitalized atrial fibrillation after renal transplantation in the United States. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2003; **3**(4): 471-6.
52. Lentine KL, Rocca-Rey LA, Bacchi G, Wasi N, Schmitz L, Salvalaggio PR, et al. Obesity and cardiac risk after kidney transplantation: experience at one center and comprehensive literature review. *Transplantation*. 2008; **86**(2): 303-12.
53. Ducloux D, Kazory A, Simula-Faivre D, Chalopin JM. One-year post-transplant weight gain is a risk factor for graft loss. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2005; **5**(12): 2922-8.
54. Chuang P, Gibney EM, Chan L, Ho PM, Parikh CR. Predictors of cardiovascular events and associated mortality within two years of kidney transplantation. *Transplantation proceedings*. 2004; **36**(5): 1387-91.

55. Kasiske BL, Klinger D. Cigarette smoking in renal transplant recipients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2000; **11**(4): 753-9.
56. Cosio FG, Falkenhain ME, Pesavento TE, Yim S, Alamir A, Henry ML, et al. Patient survival after renal transplantation: II. The impact of smoking. *Clinical transplantation*. 1999; **13**(4): 336-41.
57. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2003; **3**(2): 178-85.
58. Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Henry ML, Ferguson RM. Post-transplant diabetes mellitus: increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney international*. 2001; **59**(2): 732-7.
59. Jindal RM, Hjelmestaeth J. Impact and management of posttransplant diabetes mellitus. *Transplantation*. 2000; **70**(11 Suppl): SS58-63.
60. Kasiske BL, Chakkera HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2000; **11**(9): 1735-43.
61. Pham P-TT, Danovitch GM, Pham SV. Medical Management of the Kidney Transplant Recipient: cardiovascular disease and other issues. *Comprehensive Clinical Nephrology*, IV edition. 1192.
62. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England journal of medicine*. 2002; **346**(6): 393-403.
63. Miles AM, Sumrani N, Horowitz R, Homel P, Maursky V, Markell MS, et al. Diabetes mellitus after renal transplantation: as deleterious as non-transplant-associated diabetes? *Transplantation*. 1998; **65**(3): 380-4.
64. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Hanson JA, Kaplan B. Hepatitis C antibody status and outcomes in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2001; **72**(2): 241-4.
65. Grundy SM. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; **47**(6): 1093-100.
66. Armstrong KA, Campbell SB, Hawley CM, Nicol DL, Johnson DW, Isbel NM. Obesity is associated with worsening cardiovascular risk factor profiles and proteinuria progression in renal transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2005; **5**(11): 2710-8.
67. Ozdemir FN, Karakan S, Akgul A, Haberal M. Metabolic syndrome is related to long-term graft function in renal transplant recipients. *Transplantation proceedings*. 2009; **41**(7): 2808-10.

68. Fazelzadeh A, Mehdizadeh A, Ostovan MA, Raiss-Jalali GA. Incidence of cardiovascular risk factors and complications before and after kidney transplantation. *Transplantation proceedings*. 2006; **38**(2): 506-8.
69. Hjelmessaeth J, Hartmann A, Midtvedt K, Aakhus S, Stenstrom J, Morkrid L, et al. Metabolic cardiovascular syndrome after renal transplantation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2001; **16**(5): 1047-52.
70. Mosconi G, Roi GS, Nanni Costa A, Stefoni S. [Physical activity and renal transplantation]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Societa italiana di nefrologia*. 2011; **28**(2): 174-87.
71. Bianchi C, Penno G, Daniele G, Benzi L, Del Prato S, Miccoli R. Optimizing management of metabolic syndrome to reduce risk: focus on life-style. *Internal and emergency medicine*. 2008; **3**(2): 87-98.
72. Gordon EJ, Prohaska T, Siminoff LA, Minich PJ, Sehgal AR. Needed: tailored exercise regimens for kidney transplant recipients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2005; **45**(4): 769-74.
73. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B. Wasting, but not malnutrition, predicts cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2004; **19**(9): 2181-3.
74. Siew ED, Pupim LB, Majchrzak KM, Shintani A, Flakoll PJ, Ikizler TA. Insulin resistance is associated with skeletal muscle protein breakdown in non-diabetic chronic hemodialysis patients. *Kidney international*. 2007; **71**(2): 146-52.
75. Olsen RH, Krogh-Madsen R, Thomsen C, Booth FW, Pedersen BK. Metabolic responses to reduced daily steps in healthy nonexercising men. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2008; **299**(11): 1261-3.
76. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiological reviews*. 2008; **88**(4): 1379-406.
77. Painter PL, Nelson-Worel JN, Hill MM, Thornberry DR, Shelp WR, Harrington AR, et al. Effects of exercise training during hemodialysis. *Nephron*. 1986; **43**(2): 87-92.
78. Bohm CJ, Ho J, Duhamel TA. Regular physical activity and exercise therapy in end-stage renal disease: how should we move forward? *Journal of nephrology*. 2010; **23**(3): 235-43.
79. Fuhrmann I, Krause R. Principles of exercising in patients with chronic kidney disease, on dialysis and for kidney transplant recipients. *Clinical nephrology*. 2004; **61 Suppl 1**: S14-25.
80. Cheema B, Abas H, Smith B, O'Sullivan A, Chan M, Patwardhan A, et al. Progressive exercise for anabolism in kidney disease (PEAK): a randomized, controlled trial of resistance

- training during hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2007; **18**(5): 1594-601.
81. Yango AF, Gohh RY, Monaco AP, Reinert SE, Gautam A, Dworkin LD, et al. Excess risk of renal allograft loss and early mortality among elderly recipients is associated with poor exercise capacity. *Clinical nephrology*. 2006; **65**(6): 401-7.
 82. Kutner NG, Zhang R, Bowles T, Painter P. Pretransplant physical functioning and kidney patients' risk for posttransplantation hospitalization/death: evidence from a national cohort. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2006; **1**(4): 837-43.
 83. Nelson J, Beaugard H, Gelinias M, St-Louis G, Daloz P, Smeesters C, et al. Rapid improvement of hyperlipidemia in kidney transplant patients with a multifactorial hypolipidemic diet. *Transplantation proceedings*. 1988; **20**(6): 1264-70.
 84. Hartmann EL, Kitzman D, Rocco M, Leng X, Klepin H, Gordon M, et al. Physical function in older candidates for renal transplantation: an impaired population. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2009; **4**(3): 588-94.
 85. Ekstrand A, Schalin-Jantti C, Lofman M, Parkkonen M, Widen E, Franssila-Kallunki A, et al. The effect of (steroid) immunosuppression on skeletal muscle glycogen metabolism in patients after kidney transplantation. *Transplantation*. 1996; **61**(6): 889-93.
 86. Yardimci N, Colak T, Sevmis S, Benli S, Zileli T, Haberal M. Neurologic complications after renal transplant. *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*. 2008; **6**(3): 224-8.
 87. Sharif A, Baboolal K. Metabolic syndrome and solid-organ transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2010; **10**(1): 12-7.
 88. Fishman JA. BK virus nephropathy--polyomavirus adding insult to injury. *The New England journal of medicine*. 2002; **347**(7): 527-30.
 89. Winkelmayr WC, Chandraker A. Posttransplantation anemia: management and rationale. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008; **3** Suppl 2: S49-55.
 90. Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM, Abramowicz D, Baboolal K, Eklund B, et al. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European survey. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2003; **3**(7): 835-45.
 91. Kamar N, Rostaing L. Negative impact of one-year anemia on long-term patient and graft survival in kidney transplant patients receiving calcineurin inhibitors and mycophenolate mofetil. *Transplantation*. 2008; **85**(8): 1120-4.
 92. Augustine JJ, Rodriguez V, Padiyar A, Bodziak KA, Schulak JA, Hricik DE. Reduction in erythropoietin resistance after conversion from sirolimus to enteric coated mycophenolate sodium. *Transplantation*. 2008; **86**(4): 548-53.

93. Ramos E, Aoun S, Harmon WE. Expanding the donor pool: effect on graft outcome. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2002; **13**(10): 2590-9.
94. Charles B, Carpenter, Edgar L, Milford, H.Sayegh M. Trapianto di rene nel trattamento dell'insufficienza renale. *Harrison*. 2(276): 1723-9.
95. Aalten J, Christiaans M, De F. The influence of obesity on short- and long-term graft and patient survival after renal transplantation. *Transpl Int*. 2006; **19**: 901.
96. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2004; **4**(3): 378-83.
97. Marsden PA. Predicting outcomes after renal transplantation--new tools and old tools. *The New England journal of medicine*. 2003; **349**(2): 182-4.
98. Radermacher J, Mengel M, Ellis S, Stucht S, Hiss M, Schwarz A, et al. The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *The New England journal of medicine*. 2003; **349**(2): 115-24.
99. Guilbert JJ. The world health report 2002 - reducing risks, promoting healthy life. *Education for health*. 2003; **16**(2): 230.
100. Cupisti A, Capitanini A, Bolgiani M, Cavallini L, Cipollini E, Petrone I, et al. Atti del 10° Congresso Mediterraneo di Medicina dello Sport.
101. Paffenbarger RS, Jr., Hyde RT, Wing AL, Lee IM, Jung DL, Kampert JB. The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *The New England journal of medicine*. 1993; **328**(8): 538-45.
102. U.S Department of Health & Human Services OotSG. Physical Activity Guidelines for Americans websites.
103. Painter P. Physical functioning in end-stage renal disease patients: update 2005. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis*. 2005; **9**(3): 218-35.
104. General. OotUS. Physical Activity and health: a report of the surgeon general. 1996.
105. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2003; **42**(5): 864-81.
106. J. K. Protein-energy malnutrition in maintenance dialysis patients. *Am J Clin Nutr*. 1997; **65**: 1154-557
107. O'Hare AM, Tawney K, Bacchetti P, Johansen KL. Decreased survival among sedentary patients undergoing dialysis: results from the dialysis morbidity and mortality study wave 2. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2003; **41**(2): 447-54.

108. Johansen KL, Chertow GM, Ng AV, Mulligan K, Carey S, Schoenfeld PY, et al. Physical activity levels in patients on hemodialysis and healthy sedentary controls. *Kidney international*. 2000; **57**(6): 2564-70.
109. Sietsema KE, Amato A, Adler SG, Brass EP. Exercise capacity as a predictor of survival among ambulatory patients with end-stage renal disease. *Kidney international*. 2004; **65**(2): 719-24.
110. Painter P, Carlson L, Carey S, Paul SM, Myll J. Low-functioning hemodialysis patients improve with exercise training. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2000; **36**(3): 600-8.
111. Brodin E, Ljungman S, Hedberg M, Sunnerhagen KS. Physical activity, muscle performance and quality of life in patients treated with chronic peritoneal dialysis. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2001; **35**(1): 71-8.
112. Avesani CM, Trolonge S, Deleaval P, Baria F, Mafra D, Faxen-Irving G, et al. Physical activity and energy expenditure in haemodialysis patients: an international survey. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012; **27**(6): 2430-4.
113. Tudor-Locke C, Washington TL, Hart TL. Expected values for steps/day in special populations. *Preventive medicine*. 2009; **49**(1): 3-11.
114. Nowicki M, Murlikiewicz K, Jagodzinska M. Pedometers as a means to increase spontaneous physical activity in chronic hemodialysis patients. *Journal of nephrology*. 2010; **23**(3): 297-305.
115. Carrero JJ, Chmielewski M, Axelsson J, Snaedal S, Heimbürger O, Barany P, et al. Muscle atrophy, inflammation and clinical outcome in incident and prevalent dialysis patients. *Clinical nutrition*. 2008; **27**(4): 557-64.
116. Kopple JD. Therapeutic approaches to malnutrition in chronic dialysis patients: the different modalities of nutritional support. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1999; **33**(1): 180-5.
117. Cupisti A, Licitra R, Chisari C, Stampacchia G, D'Alessandro C, Galetta F, et al. Skeletal muscle and nutritional assessment in chronic renal failure patients on a protein-restricted diet. *Journal of internal medicine*. 2004; **255**(1): 115-24.
118. Hakim RM, Levin N. Malnutrition in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1993; **21**(2): 125-37.
119. Kenler T, Wingard R, Sun M, Harvell J, Parker R, Hakim R. Increases energy expenditure in haemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1996; (7): 2646-53.
120. System. USRD. USRDS 2008 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. 2008.
121. Garibotto G. Muscle amino acid metabolism and the control of muscle protein turnover in patients with chronic renal failure. *Nutrition*. 1999; **15**(2): 145-55.

122. Johansen KL, Shubert T, Doyle J, Soher B, Sakkas GK, Kent-Braun JA. Muscle atrophy in patients receiving hemodialysis: effects on muscle strength, muscle quality, and physical function. *Kidney international*. 2003; **63**(1): 291-7.
123. Majchrzak KM, Pupim LB, Chen K, Martin CJ, Gaffney S, Greene JH, et al. Physical activity patterns in chronic hemodialysis patients: comparison of dialysis and nondialysis days. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2005; **15**(2): 217-24.
124. Zamojska S, Szklarek M, Niewodniczy M, Nowicki M. Correlates of habitual physical activity in chronic haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2006; **21**(5): 1323-7.
125. Evans RW, Rader B, Manninen DL. The quality of life of hemodialysis recipients treated with recombinant human erythropoietin. Cooperative Multicenter EPO Clinical Trial Group. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1990; **263**(6): 825-30.
126. Robertson HT, Haley NR, Guthrie M, Cardenas D, Eschbach JW, Adamson JW. Recombinant erythropoietin improves exercise capacity in anemic hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1990; **15**(4): 325-32.
127. Kouidi E, Albani M, Natsis K, Megalopoulos A, Gigis P, Guiba-Tziampiri O, et al. The effects of exercise training on muscle atrophy in haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1998; **13**(3): 685-99.
128. McIntyre CW, Selby NM, Sigrist M, Pearce LE, Mercer TH, Naish PF. Patients receiving maintenance dialysis have more severe functionally significant skeletal muscle wasting than patients with dialysis-independent chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2006; **21**(8): 2210-6.
129. Johansen KL. Exercise in the end-stage renal disease population. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2007; **18**(6): 1845-54.
130. Heiwe S, Jacobson SH. Exercise training for adults with chronic kidney disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011; (10): CD003236.
131. Johansen KL, Sakkas GK, Doyle J, Shubert T, Dudley RA. Exercise counseling practices among nephrologists caring for patients on dialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2003; **41**(1): 171-8.
132. Fabbian F. [Physical training in uremia: a healthy approach to cardiovascular risk]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Societa italiana di nefrologia*. 2008; **25**(1): 7.
133. Koufaki P, Kouidi E. Current best evidence recommendations on measurement and interpretation of physical function in patients with chronic kidney disease. *Sports medicine*. 2010; **40**(12): 1055-74.

134. Keim NL, Blanton CA, Kretsch MJ. America's obesity epidemic: measuring physical activity to promote an active lifestyle. *Journal of the American Dietetic Association*. 2004; **104**(9): 1398-409.
135. Robinson-Cohen C, Littman AJ, Duncan GE, Roshanravan B, Ikizler TA, Himmelfarb J, et al. Assessment of physical activity in chronic kidney disease. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2013; **23**(2): 123-31.
136. Cupisti A, Capitanini A, Betti G, D'Alessandro C, Barsotti G. Assessment of habitual physical activity and energy expenditure in dialysis patients and relationships to nutritional parameters. *Clinical nephrology*. 2011; **75**(3): 218-25.
137. Kouidi EJ, Grekas DM, Deligiannis AP. Effects of exercise training on noninvasive cardiac measures in patients undergoing long-term hemodialysis: a randomized controlled trial. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2009; **54**(3): 511-21.
138. Goldberg AP, Hagberg JM, Delmez JA, Haynes ME, Harter HR. Metabolic effects of exercise training in hemodialysis patients. *Kidney international*. 1980; **18**(6): 754-61.
139. Johansen KL, Painter PL, Sakkas GK, Gordon P, Doyle J, Shubert T. Effects of resistance exercise training and nandrolone decanoate on body composition and muscle function among patients who receive hemodialysis: A randomized, controlled trial. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006; **17**(8): 2307-14.
140. Kouidi E, Iacovides A, Iordanidis P, Vassiliou S, Deligiannis A, Ierodiakonou C, et al. Exercise renal rehabilitation program: psychosocial effects. *Nephron*. 1997; **77**(2): 152-8.
141. Painter P, Carlson L, Carey S, Paul SM, Myll J. Physical functioning and health-related quality-of-life changes with exercise training in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2000; **35**(3): 482-92.
142. Giada F, Biffi A, Agostoni P, Anedda A, Belardinelli R, Carlon R, et al. Exercise prescription for the prevention and treatment of cardiovascular diseases: part I. *Journal of cardiovascular medicine*. 2008; **9**(5): 529-44.
143. Miller BW, Cress CL, Johnson ME, Nichols DH, Schnitzler MA. Exercise during hemodialysis decreases the use of antihypertensive medications. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2002; **39**(4): 828-33.
144. Palatini P, Visentin P, Dorigatti F, Guarnieri C, Santonastaso M, Cozzio S, et al. Regular physical activity prevents development of left ventricular hypertrophy in hypertension. *European heart journal*. 2009; **30**(2): 225-32.
145. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. *Nature*. 2008; **454**(7203): 463-9.
146. Green DJ. Exercise training as vascular medicine: direct impacts on the vasculature in humans. *Exercise and sport sciences reviews*. 2009; **37**(4): 196-202.

147. Catizone L. L'esercizio fisico nella malattia renale cronica. 2013.
148. Bennett PN, Breugelmans L, Barnard R, Agius M, Chan D, Fraser D, et al. Sustaining a hemodialysis exercise program: a review. *Seminars in dialysis*. 2010; **23**(1): 62-73.
149. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert SR, et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney international*. 2000; **58**(1): 396-9.
150. Shah MK. Simultaneous bilateral quadriceps tendon rupture in renal patients. *Clinical nephrology*. 2002; **58**(2): 118-21.
151. Copley JB, Lindberg JS. The risks of exercise. *Advances in renal replacement therapy*. 1999; **6**(2): 165-71.
152. Capitanini A, Cupisti A, Mochi N, Rossini D, Lupi A, Michelotti G, et al. Effects of exercise training on exercise aerobic capacity and quality of life in hemodialysis patients. *Journal of nephrology*. 2008; **21**(5): 738-43.
153. Kempeneers G, Noakes TD, van Zyl-Smit R, Myburgh KH, Lambert M, Adams B, et al. Skeletal muscle limits the exercise tolerance of renal transplant recipients: effects of a graded exercise training program. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1990; **16**(1): 57-65.
154. Painter PL, Hector L, Ray K, Lynes L, Dibble S, Paul SM, et al. A randomized trial of exercise training after renal transplantation. *Transplantation*. 2002; **74**(1): 42-8.
155. Violan MA, Pomes T, Maldonado S, Roura G, De la Fuente I, Verdaguer T, et al. Exercise capacity in hemodialysis and renal transplant patients. *Transplantation proceedings*. 2002; **34**(1): 417-8.
156. Knap B, Buturovic-Ponikvar J, Ponikvar R, Bren AF. Regular exercise as a part of treatment for patients with end-stage renal disease. *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy*. 2005; **9**(3): 211-3.
157. American College of sports medicine. Guidelines for exercise testing and prescription. Philadelphia, WilliamsandWilkins. 1995
158. Krause R W-EWgorraep. Nephrologists view on exercise training in chronic kidney disease. *Clin Nephrol*. 2004; **61**:S2-4
159. Cupisti A, D'Alessandro C, Bottai A, Fumagalli G, Capitanini A. Physical activity and exercise training: a relevant aspect of the dialysis patient's care. *Internal and emergency medicine*. 2013; **8 Suppl 1**: S31-4.
160. Konstantinidou E, Koukouvou G, Kouidi E, Deligiannis A, Tourkantonis A. Exercise training in patients with end-stage renal disease on hemodialysis: comparison of three rehabilitation programs. *Journal of rehabilitation medicine : official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2002; **34**(1): 40-5.

161. Daul AE, Schafers RF, Daul K, Philipp T. Exercise during hemodialysis. *Clinical nephrology*. 2004; **61 Suppl 1**: S26-30.
162. Anderson JE, Boivin MR, Jr., Hatchett L. Effect of exercise training on interdialytic ambulatory and treatment-related blood pressure in hemodialysis patients. *Renal failure*. 2004; **26**(5): 539-44.
163. Parsons TL, Toffelmire EB, King-VanVlack CE. Exercise training during hemodialysis improves dialysis efficacy and physical performance. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2006; **87**(5): 680-7.
164. Headley S, Germain M, Mailloux P, Mulhern J, Ashworth B, Burris J, et al. Resistance training improves strength and functional measures in patients with end-stage renal disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2002; **40**(2): 355-64.
165. DePaul V, Moreland J, Eager T, Clase CM. The effectiveness of aerobic and muscle strength training in patients receiving hemodialysis and EPO: a randomized controlled trial. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2002; **40**(6): 1219-29.
166. Sakkas GK, Sargeant AJ, Mercer TH, Ball D, Koufaki P, Karatzaferi C, et al. Changes in muscle morphology in dialysis patients after 6 months of aerobic exercise training. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2003; **18**(9): 1854-61.
167. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2001; **104**(14): 1694-740.
168. Beddhu S, Baird BC, Zitterkoph J, Neilson J, Greene T. Physical activity and mortality in chronic kidney disease (NHANES III). *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2009; **4**(12): 1901-6.
169. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalussy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney international*. 1999; **55**(5): 1899-911.
170. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2000; **35**(3): 469-76.
171. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney international*. 1999; **55**(2): 648-58.
172. Heiwe S, Tollback A, Clyne N. Twelve weeks of exercise training increases muscle function and walking capacity in elderly predialysis patients and healthy subjects. *Nephron*. 2001; **88**(1): 48-56.

173. Chen JL, Lerner D, Ruthazer R, Castaneda-Sceppa C, Levey AS. Association of physical activity with mortality in chronic kidney disease. *Journal of nephrology*. 2008; **21**(2): 243-52.
174. Elbaz A, Ripert M, Tavernier B, Fevrier B, Zureik M, Garipey J, et al. Common carotid artery intima-media thickness, carotid plaques, and walking speed. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2005; **36**(10): 2198-202.
175. Inzitari M, Naydeck BL, Newman AB. Coronary artery calcium and physical function in older adults: the Cardiovascular Health Study. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2008; **63**(10): 1112-8.
176. Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2011; **305**(1): 50-8.
177. Sasaki H, Kasagi F, Yamada M, Fujita S. Grip strength predicts cause-specific mortality in middle-aged and elderly persons. *Am J Med*. 2007 **120**: 337-42.
178. Roshanravan B, Robinson-Cohen C, Patel KV, Ayers E, Littman AJ, de Boer IH, et al. Association between physical performance and all-cause mortality in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2013; **24**(5): 822-30.
179. Kosmadakis GC, John SG, Clapp EL, Viana JL, Smith AC, Bishop NC, et al. Benefits of regular walking exercise in advanced pre-dialysis chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012; **27**(3): 997-1004.
180. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and science in sports and exercise*. 1982; **14**(5): 377-81.
181. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health and quality of life outcomes*. 2003; **1**: 79.
182. Keogh AM, Feehally J. A quantitative study comparing adjustment and acceptance of illness in adults on renal replacement therapy. *ANNA journal / American Nephrology Nurses' Association*. 1999; **26**(5): 471-7, 505; discussion 478, 500.
183. Atkinson HH, Rosano C, Simonsick EM, Williamson JD, Davis C, Ambrosius WT, et al. Cognitive function, gait speed decline, and comorbidities: the health, aging and body composition study. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2007; **62**(8): 844-50.
184. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *Journal of gerontology*. 1994; **49**(2): M85-94.
185. Newman AB, Simonsick EM, Naydeck BL, Boudreau RM, Kritchevsky SB, Nevitt MC, et al. Association of long-distance corridor walk performance with mortality,

cardiovascular disease, mobility limitation, and disability. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2006; **295**(17): 2018-26.

186. Rosano C, Aizenstein H, Brach J, Longenberger A, Studenski S, Newman AB. Special article: gait measures indicate underlying focal gray matter atrophy in the brain of older adults. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2008; **63**(12): 1380-8.

187. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2008; **51**(3): 395-406.

188. Conjard A, Ferrier B, Martin M, Caillette A, Carrier H, Baverel G. Effects of chronic renal failure on enzymes of energy metabolism in individual human muscle fibers. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1995; **6**(1): 68-74.

189. Landau M, Kurella-Tamura M, Shlipak MG, Kanaya A, Strotmeyer E, Koster A, et al. Correlates of insulin resistance in older individuals with and without kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2011; **26**(9): 2814-9.

190. Barzilay JI, Cotsonis GA, Walston J, Schwartz AV, Satterfield S, Miljkovic I, et al. Insulin resistance is associated with decreased quadriceps muscle strength in nondiabetic adults aged ≥ 70 years. *Diabetes care*. 2009; **32**(4): 736-8.

191. Thacker EL, Psaty BM, McKnight B, Heckbert SR, Longstreth WT, Jr., Mukamal KJ, et al. Fasting and post-glucose load measures of insulin resistance and risk of ischemic stroke in older adults. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2011; **42**(12): 3347-51.

192. Smith NL, Barzilay JI, Shaffer D, Savage PJ, Heckbert SR, Kuller LH, et al. Fasting and 2-hour postchallenge serum glucose measures and risk of incident cardiovascular events in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Archives of internal medicine*. 2002; **162**(2): 209-16.

193. Cook SA, MacLaughlin H, Macdougall IC. A structured weight management programme can achieve improved functional ability and significant weight loss in obese patients with chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008; **23**(1): 263-8.

194. Clyne N. The importance of exercise training in predialysis patients with chronic kidney disease. *Clinical nephrology*. 2004; **61 Suppl 1**: S10-3.

195. Johansen KL. Exercise and chronic kidney disease: current recommendations. *Sports medicine*. 2005; **35**(6): 485-99.

196. Chan M, Cheema BS, Fiatarone Singh MA. Progressive resistance training and nutrition in renal failure. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2007; **17**(1): 84-7.

197. Dwyer T, Sallis J, Blizzard L, Lazarus R, Dean KPES. Relation of academic performance to physical activity and fitness in children. 2001; **13**: 225-37.
198. National Center for Chronic Disease Prevention and Health promotion CfDCaP. Guidelines for school and community programs to promote lifelong physical activity among young people. *J Sch Health*. 1997 **67**: 202-19.
199. Brownson RC, Boehmer TK, Luke DA. Declining rates of physical activity in the United States: what are the contributors? *Annual review of public health*. 2005; **26**: 421-43.
200. Janssen I, Katzmarzyk P, Boyce W, Vereecken C, Mulvihill C, Roberts C, et al. Health Behaviour in School-Aged Children Obesity Working Group: Comparison of overweight and obesity prevalence in school-aged youth from 34 countries and their relationships with physical activity and dietary patterns. *Obes Rev* 2005 **6**: 123-32.
201. Akber A, Portale AA, Johansen KL. Pedometer-assessed physical activity in children and young adults with CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2012; **7**(5): 720-6.
202. Johansen KL, Chertow GM, Kutner NG, Dalrymple LS, Grimes BA, Kaysen GA. Low level of self-reported physical activity in ambulatory patients new to dialysis. *Kidney international*. 2010; **78**(11): 1164-70.
203. Tudor-Locke C, Bassett DR, Jr. How many steps/day are enough? Preliminary pedometer indices for public health. *Sports medicine*. 2004; **34**(1): 1-8.
204. Tudor-Locke C, Hatano Y, Pangrazi RP, Kang M. Revisiting "how many steps are enough?". *Medicine and science in sports and exercise*. 2008; **40**(7 Suppl): S537-43.
205. Tudor-Locke C, Johnson WD, Katzmarzyk PT. Accelerometer-determined steps per day in US children and youth. *Medicine and science in sports and exercise*. 2010; **42**(12): 2244-50.
206. Tentori F, Elder SJ, Thumma J, Pisoni RL, Bommer J, Fissell RB, et al. Physical exercise among participants in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): correlates and associated outcomes. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010; **25**(9): 3050-62.
207. Malagoni AM, Catizone L, Mandini S, Soffritti S, Manfredini R, Boari B, et al. Acute and long-term effects of an exercise program for dialysis patients prescribed in hospital and performed at home. *Journal of nephrology*. 2008; **21**(6): 871-8.
208. Bulckaen M, Capitanini A, Lange S, Caciula A, Giuntoli F, Cupisti A. Implementation of exercise training programs in a hemodialysis unit: effects on physical performance. *Journal of nephrology*. 2011; **24**(6): 790-7.
209. Anand S, Chertow GM, Johansen KL, Grimes B, Kurella Tamura M, Dalrymple LS, et al. Association of self-reported physical activity with laboratory markers of nutrition and inflammation: the Comprehensive Dialysis Study. *Journal of renal nutrition : the official*

- journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation. 2011; **21**(6): 429-37.
210. Fauci A. Harrison's Principles of Internal Medicine. 2008.
211. Stack AG, Murthy B. Exercise and limitations in physical activity levels among new dialysis patients in the United States: an epidemiologic study. *Annals of epidemiology*. 2008; **18**(12): 880-8.
212. Johansen KL, Chertow GM, da Silva M, Carey S, Painter P. Determinants of physical performance in ambulatory patients on hemodialysis. *Kidney international*. 2001; **60**(4): 1586-91.
213. Lang CH, Frost RA, Nairn AC, MacLean DA, Vary TC. TNF-alpha impairs heart and skeletal muscle protein synthesis by altering translation initiation. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2002; **282**(2): E336-47.
214. Kaizu Y, Ohkawa S, Odamaki M, Ikegaya N, Hibi I, Miyaji K, et al. Association between inflammatory mediators and muscle mass in long-term hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2003; **42**(2): 295-302.
215. Kaysen GA. Malnutrition and the acute-phase reaction in dialysis patients-how to measure and how to distinguish. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2000; **15**(10): 1521-4.
216. Hochepeid T, Berger FG, Baumann H, Libert C. Alpha(1)-acid glycoprotein: an acute phase protein with inflammatory and immunomodulating properties. *Cytokine & growth factor reviews*. 2003; **14**(1): 25-34.
217. Stack AG, Molony DA, Rives T, Tyson J, Murthy BV. Association of physical activity with mortality in the US dialysis population. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2005; **45**(4): 690-701.
218. Matsuzawa R, Matsunaga A, Wang G, Kutsuna T, Ishii A, Abe Y, et al. Habitual physical activity measured by accelerometer and survival in maintenance hemodialysis patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2012; **7**(12): 2010-6.
219. Mafra D, Fouque D. Dog Walk: a simple way to improve chronic kidney disease patients' inactivity NDT Plus. 2011; (4): 362-6.
220. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2007; **298**(17): 2038-47.
221. Oterdoom LH, de Vries AP, van Ree RM, Gansevoort RT, van Son WJ, van der Heide JJ, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and mortality in renal transplant recipients versus the general population. *Transplantation*. 2009; **87**(10): 1562-70.

222. Aakhus S, Dahl K, Wideroe TE. Cardiovascular disease in stable renal transplant patients in Norway: morbidity and mortality during a 5-yr follow-up. *Clinical transplantation*. 2004; **18**(5): 596-604.
223. Oterdoom LH, van Ree RM, de Vries AP, Gansevoort RT, Schouten JP, van Son WJ, et al. Urinary creatinine excretion reflecting muscle mass is a predictor of mortality and graft loss in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2008; **86**(3): 391-8.
224. van den Ham EC, Kooman JP, Schols AM, Nieman FH, Does JD, Franssen FM, et al. Similarities in skeletal muscle strength and exercise capacity between renal transplant and hemodialysis patients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2005; **5**(8): 1957-65.
225. Little JP, Phillips SM. Resistance exercise and nutrition to counteract muscle wasting. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*. 2009; **34**(5): 817-28.
226. Oterdoom LH, Gansevoort RT, Schouten JP, de Jong PE, Gans RO, Bakker SJ. Urinary creatinine excretion, an indirect measure of muscle mass, is an independent predictor of cardiovascular disease and mortality in the general population. *Atherosclerosis*. 2009; **207**(2): 534-40.
227. Leitzmann MF, Park Y, Blair A, Ballard-Barbash R, Mouw T, Hollenbeck AR, et al. Physical activity recommendations and decreased risk of mortality. *Archives of internal medicine*. 2007; **167**(22): 2453-60.
228. Hu FB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Rexrode KM, Willett WC, et al. Physical activity and risk of stroke in women. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2000; **283**(22): 2961-7.
229. Zelle DM, Corpeleijn E, Stolk RP, de Greef MH, Gans RO, van der Heide JJ, et al. Low physical activity and risk of cardiovascular and all-cause mortality in renal transplant recipients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011; **6**(4): 898-905.
230. Nielens H, Lejeune TM, Lalaoui A, Squifflet JP, Pirson Y, Goffin E. Increase of physical activity level after successful renal transplantation: a 5 year follow-up study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2001; **16**(1): 134-40.
231. Armstrong K, Rakhit D, Jeffriess L, Johnson D, Leano R, Prins J, et al. Cardiorespiratory fitness is related to physical inactivity, metabolic risk factors, and atherosclerotic burden in glucose-intolerant renal transplant recipients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2006; **1**(6): 1275-83.
232. Habedank D, Kung T, Karhausen T, von Haehling S, Doehner W, Schefold JC, et al. Exercise capacity and body composition in living-donor renal transplant recipients over time. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009; **24**(12): 3854-60.

233. Orazio L, Hickman I, Armstrong K, Johnson D, Banks M, Isbel N. Higher levels of physical activity are associated with a lower risk of abnormal glucose tolerance in renal transplant recipients. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2009; **19**(4): 304-13.
234. Corpeleijn E, Bakker SJ, Stolk RP. Obesity and impaired renal function: potential for lifestyle intervention? *European journal of epidemiology*. 2009; **24**(6): 275-80.
235. Porrini E, Bayes B, Diaz JM, Ibernón M, Benitez R, Dominguez R, et al. Hyperinsulinemia and hyperfiltration in renal transplantation. *Transplantation*. 2009; **87**(2): 274-9.
236. de Vries AP, Bakker SJ, van Son WJ, Homan van der Heide JJ, The TH, de Jong PE, et al. Insulin resistance as putative cause of chronic renal transplant dysfunction. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2003; **41**(4): 859-67.
237. Gordon EJ, Prohaska TR, Gallant MP, Sehgal AR, Strogatz D, Yucel R, et al. Longitudinal analysis of physical activity, fluid intake, and graft function among kidney transplant recipients. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2009; **22**(10): 990-8.
238. Gordon EJ, Prohaska TR, Gallant MP, Sehgal AR, Strogatz D, Conti D, et al. Prevalence and determinants of physical activity and fluid intake in kidney transplant recipients. *Clinical transplantation*. 2010; **24**(3): E69-81.
239. Surgit O, Ersoz G, Gursel Y, Ersoz S. Effects of exercise training on specific immune parameters in transplant recipients. *Transplantation proceedings*. 2001; **33**(7-8): 3298.
240. Grotz WH, Mundinger FA, Rasenack J, Speidel L, Olschewski M, Exner VM, et al. Bone loss after kidney transplantation: a longitudinal study in 115 graft recipients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1995; **10**(11): 2096-100.
241. Feber J, Dupuis JM, Chapuis F, Braillon P, Jocteur-Monrozier D, Daudet G, et al. Body composition and physical performance in children after renal transplantation. *Nephron*. 1997; **75**(1): 13-9.
242. Hamiwka LA, Cantell M, Crawford S, Clark CG. Physical activity and health related quality of life in children following kidney transplantation. *Pediatric transplantation*. 2009; **13**(7): 861-7.
243. van den Ham EC, Kooman JP, Schols AM, Nieman FH, Does JD, Akkermans MA, et al. The functional, metabolic, and anabolic responses to exercise training in renal transplant and hemodialysis patients. *Transplantation*. 2007; **83**(8): 1059-68.
244. Sharif A, Moore R, Baboolal K. Influence of lifestyle modification in renal transplant recipients with postprandial hyperglycemia. *Transplantation*. 2008; **85**(3): 353-8.
245. Stefanick ML. Exercise and weight control. *Exercise and sport sciences reviews*. 1993; **21**: 363-96.

246. Moore RA, Callahan MF, Cody M, Adams PL, Litchford M, Buckner K, et al. The effect of the American Heart Association step one diet on hyperlipidemia following renal transplantation. *Transplantation*. 1990; **49**(1): 60-2.
247. Ponticelli C, Barbi GL, Cantaluppi A, De Vecchi A, Annoni G, Donati C, et al. Lipid disorders in renal transplant recipients. *Nephron*. 1978; **20**(4): 189-95.
248. Shen SY, Lukens CW, Alongi SV, Sfeir RE, Dagher FJ, Sadler JH. Patient profile and effect of dietary therapy on post-transplant hyperlipidemia. *Kidney international Supplement*. 1983; **16**: S147-52.
249. Painter PL, Hector L, Ray K, Lynes L, Paul SM, Dodd M, et al. Effects of exercise training on coronary heart disease risk factors in renal transplant recipients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2003; **42**(2): 362-9.
250. Juskowa J, Lewandowska M, Bartlomiejczyk I, Foronczewicz B, Korabiewska I, Niewczas M, et al. Physical rehabilitation and risk of atherosclerosis after successful kidney transplantation. *Transplantation proceedings*. 2006; **38**(1): 157-60.
251. Korabiewska L, Lewandowska M, Juskowa J, Bialoszewski D. Need for rehabilitation in renal replacement therapy involving allogeneic kidney transplantation. *Transplantation proceedings*. 2007; **39**(9): 2776-7.
252. You HS, Chung SY, So HS, Choi SJ. Effect of a DanJeon Breathing Exercise Program on the quality of life in patients with kidney transplants. *Transplantation proceedings*. 2008; **40**(7): 2324-6.
253. Macdonald JH, Kirkman D, Jibani M. Kidney transplantation: a systematic review of interventional and observational studies of physical activity on intermediate outcomes. *Advances in chronic kidney disease*. 2009; **16**(6): 482-500.
254. Didsbury M, McGee RG, Tong A, Craig JC, Chapman JR, Chadban S, et al. Exercise training in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation*. 2013; **95**(5): 679-87.
255. Miller DG, Levine SE, D'Elia JA, Bistrain BR. Nutritional status of diabetic and nondiabetic patients after renal transplantation. *The American journal of clinical nutrition*. 1986; **44**(1): 66-9.
256. Qureshi AR, Lindholm B, Alvestrand A, Bergstrom J, Tollemar J, Hultman E, et al. Nutritional status, muscle composition and plasma and muscle free amino acids in renal transplant patients. *Clinical nephrology*. 1994; **42**(4): 237-45.
257. Steiger U, Lippuner K, Jensen EX, Montandon A, Jaeger P, Horber FF. Body composition and fuel metabolism after kidney grafting. *European journal of clinical investigation*. 1995; **25**(11): 809-16.
258. Isiklar I, Akin O, Demirag A, Niron EA. Effects of renal transplantation on body composition. *Transplantation proceedings*. 1998; **30**(3): 831-2.

259. Peeke PM, Chrousos GP. Hypercortisolism and obesity. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1995; **771**: 665-76.
260. Wilmore JH. Increasing physical activity: alterations in body mass and composition. *The American journal of clinical nutrition*. 1996; **63**(3 Suppl): 456S-60S.
261. Wilmore JH. Body composition in sport and exercise: directions for future research. *Medicine and science in sports and exercise*. 1983; **15**(1): 21-31.
262. Yanovski JA, Cutler GB, Jr. Glucocorticoid action and the clinical features of Cushing's syndrome. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1994; **23**(3): 487-509.
263. van den Ham EC, Kooman JP, Christiaans MH, van Hooff JP. Relation between steroid dose, body composition and physical activity in renal transplant patients. *Transplantation*. 2000; **69**(8): 1591-8.
264. van den Ham EC, Kooman JP, Christiaans MH, Leunissen KM, van Hooff JP. Posttransplantation weight gain is predominantly due to an increase in body fat mass. *Transplantation*. 2000; **70**(1): 241-2.
265. van den Ham EC, Kooman JP, Christiaans MH, Nieman FH, Van Kreel BK, Heidendal GA, et al. Body composition in renal transplant patients: bioimpedance analysis compared to isotope dilution, dual energy X-ray absorptiometry, and anthropometry. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1999; **10**(5): 1067-79.
266. David RJ, Collins JW, Jr. Differing birth weight among infants of U.S.-born blacks, African-born blacks, and U.S.-born whites. *The New England journal of medicine*. 1997; **337**(17): 1209-14.
267. Clunk JM, Lin CY, Curtis JJ. Variables affecting weight gain in renal transplant recipients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2001; **38**(2): 349-53.
268. Goldblatt PB, Moore ME, Stunkard AJ. Social Factors in Obesity. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1965; **192**: 1039-44.
269. Power C, Moynihan C. Social class and changes in weight-for-height between childhood and early adulthood. *International journal of obesity*. 1988; **12**(5): 445-53.
270. Roth D, Milgrom M, Esquenazi V, Fuller L, Burke G, Miller J. Posttransplant hyperglycemia. Increased incidence in cyclosporine-treated renal allograft recipients. *Transplantation*. 1989; **47**(2): 278-81.
271. Dustan HP. Mechanisms of hypertension associated with obesity. *Annals of internal medicine*. 1983; **98**(5 Pt 2): 860-4.
272. Pasulka PS, Bistrrian BR, Benotti PN, Blackburn GL. The risks of surgery in obese patients. *Annals of internal medicine*. 1986; **104**(4): 540-6.

273. Gokal R, Mann JI, Moore RA, Morris PJ. Hyperlipidaemia following renal transplantation. A study of the prevalence, 'natural history' and dietary treatment. *The Quarterly journal of medicine*. 1979; **48**(192): 507-17.
274. Lopes IM, Martin M, Errasti P, Martinez JA. Benefits of a dietary intervention on weight loss, body composition, and lipid profile after renal transplantation. *Nutrition*. 1999; **15**(1): 7-10.
275. The Expert Panel. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *Arch Intern Med*. 1988; **148**: 36.
276. Disler PB, Goldberg RB, Kuhn L, Meyers AM, Joffe BI, Seftel HC. The role of diet in the pathogenesis and control of hyperlipidemia after renal transplantation. *Clinical nephrology*. 1981; **16**(1): 29-34.
277. Zelle DM, Kok T, Dontje ML, Danchell EI, Navis G, van Son WJ, et al. The role of diet and physical activity in post-transplant weight gain after renal transplantation. *Clin Transplant*. 2013; **27**(4): E484-90.
278. SR. W. Compendio Bodymedia SenseWear Armband: manuale applicativo e d'uso. .
279. SINU. Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed Energia per la popolazione italiana. 2012.
280. Maggiore Q, Nigrelli S, Ciccarelli C, Grimaldi C, Rossi GA, Michelassi C. Nutritional and prognostic correlates of bioimpedance indexes in hemodialysis patients. *Kidney international*. 1996; **50**(6): 2103-8.
281. Chertow G, Lowrie E, Lew N, Lazarus J. Bioelectrical impedance analysis predict survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1996; **7**: 1442.
282. Organization WH. Global Recommendations on Physical Activity for Health. 2010, June.
283. Aoyagi Y, Shephard RJ. Steps per day: the road to senior health? *Sports medicine*. 2009; **39**(6): 423-38.
284. Im JG, Kim SH, Lee GY, Joung H, Park MJ. Inadequate calcium intake is highly prevalent in Korean children and adolescents: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2007-2010. *Public health nutrition*. 2013: 1-7.
285. Slavin JL, Savarino V, Paredes-Diaz A, Fotopoulos G. A review of the role of soluble fiber in health with specific reference to wheat dextrin. *The Journal of international medical research*. 2009; **37**(1): 1-17.
286. Patel MG. The effect of dietary intervention on weight gains after renal transplantation. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 1998; **8**(3): 137-41.

Allegato 1- SCREENING NUTRIZIONALE (SGA)

Scheda Subjective Global Assessment (SGA)

Nome del Paziente: _____ N° identificazione: _____ Data: _____

PARTE I: ANAMNESI

1. Variazioni di peso

A. Variazione complessiva negli ultimi 6 mesi: _____ Kg

B. Variazione percentuale: aumento - calo < 5 %
 calo 5 - 10 %
 calo > 10 %

C. Variazioni nelle ultime 2 settimane: aumento
 nessuna variazione
 calo

2. Apporto alimentare

A. Variazione complessiva: no
 si

B. Durata: _____ settimane

C. Tipo de variazione: dieta solida subottimale dieta totalmente liquida
 liquidi ipocalorici inanizione

3. Sintomi gastrointestinali (persistenti per > 2 settimane)

nessuno nausea vomito diarrea anoressia

4. DEFICIT MOTORIO (connesso allo stato nutrizionale)

A. Deficit complessivo: nessuno
 moderato
 grave

B. Variazione nelle ultime 2 settimane: miglioramento
 nessuna variazione
 peggioramento

A	B	C

PARTE II: ESAME FISICO

5. Segni di: Riduzione dell'adipe sottocutaneo
Atrofia muscolare
Edema
Ascite (solo nei pazienti HD)

Normale	Lieve	Moderata	Grave

PARTE III: VALUTAZIONE SGA (contrassegnare una sola casella)

A. Adeguato stato nutrizionale B. Lieve-moderata malnutrizione C. Grave malnutrizione

Allegato 2- QUESTIONARIO IPAQ

PARTE 1: ATTIVITÀ FISICA CONNESSA AL LAVORO

Le prime domande sono sul lavoro. Questo include lavori retribuiti, lavori nei campi, volontariato, corsi e qualsiasi altro lavoro non retribuito fatto fuori casa. Non includere lavori fatti in casa, come lavori domestici, lavori edili, manutenzione generale, e la cura per la famiglia. Queste domande saranno poste nella Parte 3.

1. Possiedi già un lavoro o svolgi qualsiasi altra attività retribuita fuori casa?

Si

No



Salta alla PARTE 2: SPOSTAMENTI

Le seguenti domande sono su tutte le attività fisica svolte come parte del lavoro retribuito o non retribuito. Questo non include gli spostamenti per andare a lavorare e ritornare.

2. Durante gli **ultimi 7 giorni** quanti giorni hai fatto attività fisica di tipo **intenso** come il sollevamento di carichi pesanti, scavare, lavoro di costruzione, o salire e scendere le scale **come parte del tuo lavoro**? Pensa solo all'attività fisica fatta per almeno 10 minuti consecutivi.

_____ **giorni a settimana**

Nessuna attività fisica intensa legata al lavoro



Salta alla domanda 4

3. Quanto tempo, di solito spendi, in uno di quei giorni, facendo attività fisica **intensa** come parte del tuo lavoro?

_____ **ore al giorno**

_____ **minuti al giorno**

4. Ancora pensa solo all'attività fisica fatta per almeno 10 minuti consecutivi. Durante gli **ultimi 7 giorni** quanti giorni hai fatto attività fisica di tipo **moderato** come il trasporto di carichi leggeri **come parte del tuo lavoro**. Non includere camminare.

_____ **giorni a settimana**

Nessuna attività fisica moderata legata al lavoro



Salta alla domanda 6

5. Quanto tempo, di solito spendi, in uno di quei giorni, facendo attività fisica **moderata** come parte del tuo lavoro?

_____ **ore al giorno**

_____ **minuti al giorno**

6. Negli **ultimi 7 giorni**, quanti giorni hai **camminato** per almeno 10 minuti consecutivi **come parte del lavoro**. Si prega di non prendere in considerazione le passeggiate fatte per spostarsi da o per andare a lavoro.

_____ **giorni a settimana**

Nessuna camminata come parte del lavoro → **Salta alla PARTE 2:
SPOSTAMENTI**

7. Quanto tempo, di solito spendi, in uno di quei giorni, **camminando** come parte del tuo lavoro?

_____ **ore al giorno**

_____ **minuti al giorno**

PARTE 2: ATTIVITÀ FISICA CONNESSA AGLI SPOSTAMENTI

Queste domande si riferiscono all'attività fisica legata agli spostamenti da un posto ad un altro anche per andare a lavoro, per negozi, al cinema e così via.

8. Durante gli **ultimi 7 giorni**, quanti giorni ti sei spostato con un veicolo come autobus, treno, auto o tram?

_____ **giorni a settimana**

Nessun spostamento con veicoli → **Salta alla domanda 10**

9. Quanto tempo, di solito spendi, in uno di quei giorni viaggiando in un treno, autobus, macchina, tram o altri tipi di veicoli motorizzati?

_____ **ore al giorno**

_____ **minuti al giorno**

Ora si pensi solo al **ciclismo** e alle **camminate** fatte per andare e tornare dal lavoro, per fare commissioni o per spostarsi in generale.

10. Durante gli **ultimi 7 giorni**, quanti giorni hai preso la **bici**, per almeno 10 minuti consecutivi, per spostarti **da un luogo ad un altro**?

_____ **giorni a settimana**

Nessuno spostamento con la bici → **Salta alla domanda 12**

11. Quanto tempo di solito spendi, in uno di questi giorni, per spostarti da un luogo ad un altro con la **bici**?

_____ ore al giorno
_____ minuti al giorno

12. Durante gli **ultimi 7 giorni**, quanti giorni hai **camminato**, per almeno 10 minuti consecutivi, per spostarti **da un luogo ad un altro**?

_____ giorni a settimana

Nessuna camminata



Salta alla PARTE 3: LAVORI DOMESTICI, CURA DELLA CASA E DELLA FAMIGLIA

13. Quanto tempo di solito spendi, in uno di questi giorni, per spostarti da un luogo ad un altro **a piedi**?

_____ ore al giorno
_____ minuti al giorno

PARTE 3: LAVORI DOMESTICI, CURA DELLA CASA E DELLA FAMIGLIA

Questa sezione è dedicata all'attività fisica fatta negli **ultimi 7 giorni** dentro e intorno casa, come lavori domestici, giardinaggio, lavori edili, lavori di manutenzione generale, e per la cura della famiglia.

14. Pensa solo quelle attività fatte per almeno 10 minuti consecutivi. Durante gli ultimi 7 giorni, quanti giorni hai svolto un'attività fisica **intensa** come il sollevamento di carichi pesanti, tagliare la legna, spalare la neve, scavare o **lavori nel giardino e nei campi**.

_____ giorni a settimana

Nessuna attività vigorosa nel giardino o nei campi



Salta alla domanda 16

15. Quanto tempo di solito spendi, in uno di questi giorni, nel fare attività **intense** nel giardino o nei campi?

_____ ore al giorno
_____ minuti al giorno

16. Pensa solo quelle attività fatte per almeno 10 minuti consecutivi. Durante gli **ultimi 7 giorni**, quanti giorni hai svolto un'attività fisica **moderata** come il trasporto di carichi leggeri, spazzare, lavare i vetri, e rastrellare nel giardino e nei campi.

_____ giorni a settimana

Nessuna attività moderata nel giardino o nei campi



Salta alla domanda 18

17. Quanto tempo di solito spendi, in uno di questi giorni, nel fare attività **moderate** nel giardino o nei campi?

_____ **ore al giorno**
_____ **minuti al giorno**

18. Ancora una volta pensa solo quelle attività fatte per almeno 10 minuti consecutivi. Durante gli **ultimi 7 giorni**, quanti giorni hai svolto un'attività fisica **moderata** come il trasporto di carichi leggeri, strofinare, lavare i vetri, e spazzare **in casa**?

_____ **giorni a settimana**

Nessun' attività moderata in casa



Salta alla PARTE 4: ATTIVITÀ FISICA CONNESSA ALLA RICREAZIONE ALLO SPORT E AL TEMPO LIBERO

19. Quanto tempo di solito spendi, in uno di questi giorni, nel fare attività **moderate** in casa?

_____ **ore al giorno**
_____ **minuti al giorno**

PARTE 4: ATTIVITÀ FISICA CONNESSA ALLA RICREAZIONE, ALLO SPORT E AL TEMPO LIBERO

Questa sezione è dedicata a tutte le attività fatte negli ultimi 7 giorni solo per la ricreazione, lo sport, il tempo libero. Si prega di non includere tutte le attività già dette.

20. Senza contare quanto già detto, nel corso degli **ultimi 7 giorni**, quanti giorni hai **camminato** a piedi per almeno 10 minuti **durante il tempo libero**?

_____ **giorni a settimana**

Nessuna camminata nel tempo libero



Salta alla domanda 22

21. Quanto tempo di solito spendi, in uno di questi giorni, nel **camminare** durante il tuo tempo libero?

_____ **ore al giorno**
_____ **minuti al giorno**

22. Pensa solo quelle attività fatte per almeno 10 minuti consecutivi. Durante gli **ultimi 7 giorni**, quanti giorni hai svolto un'attività fisica **intensa** come aerobica ,corsa, bici veloce o nuoto veloce **nel tempo libero**?

_____ **giorni a settimana**

Nessun' attività intensa nel tempo libero



Salta alla domanda 24

23. Quanto tempo di solito spendi, in uno di questi giorni, nel fare attività fisica **intensa** durante il tuo tempo libero?

_____ ore al giorno
_____ minuti al giorno

24. Ancora una volta pensa solo quelle attività fatte per almeno 10 minuti consecutivi. Durante gli **ultimi 7 giorni**, quanti giorni hai svolto un'attività fisica **moderata** come andare in bici ad un'andatura regolare, nuotare ad un'andatura regolare, il tennis doppio **nel tempo libero**?

_____ giorni a settimana

Nessuna attività moderata nel tempo libero → **Salta alla PARTE 5: TEMPO TRASCORSO STANDO SEDUTI**

25. Quanto tempo di solito spendi, in uno di questi giorni, nel fare attività fisica **moderata** durante il tuo tempo libero?

_____ ore al giorno
_____ minuti al giorno

PARTE 5: TEMPO TRASCORSO STANDO SEDUTI

Le ultime domande riguardano il tempo speso stando seduti a lavoro, in casa, mentre si studia e durante il tempo libero. Incluso il tempo a lavoro, a casa e nel tempo libero. Ciò può includere il tempo trascorso seduti ad una scrivania, in visita da amici, leggendo o seduti o sdraiati a guardare la televisione. Non include il tempo trascorso seduti in un veicolo di cui si è già discusso.

26. Durante gli **ultimi 7 giorni** quanto tempo sei stato **seduto** in un **giorno feriale**?

_____ ore al giorno
_____ minuti al giorno

27. Durante gli **ultimi 7 giorni** quanto tempo sei stato **seduto** in una giornata del **fine settimana**?

_____ ore al giorno
_____ minuti al giorno

Ringraziamenti

In questo giorno per me di grande gioia, il mio pensiero più caro va alle persone che hanno contribuito affinché tutto questo si potesse realizzare. È mio desiderio ringraziare dal profondo del cuore il mio relatore Prof. A. Cupisti, per il sostegno e per ciò che mi ha insegnato, la Dott.ssa C. D'Alessandro e il Dott. D. Giannese, per la loro disponibilità.

Ringrazio inoltre i miei genitori per avermi insegnato a credere in me stessa, i miei nonni per il loro affetto e la loro generosità, i miei amici più cari per i bei momenti trascorsi insieme in questo percorso, e in ultimo, ma primo nel mio cuore, la persona più importante, Bruno.