



UNIVERSITÁ DEGLI STUDI DI GENOVA

SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE

XXXII CICLO DI DOTTORATO
CURRICULUM: GERONTOLOGIA, FISIOPATOLOGIA DELLE MALATTIE
GERIATRICHE E MEDICINA ANTI-AGING (6186)

Tesi di Dottorato

**L'ATTIVITÁ MOTORIA NEI SOGGETTI IN EMODIALISI, QUALE
FATTORE DI PREVENZIONE E DI TERAPIA**

Tutor

Prof. Luigi Molfetta

Prof.ssa Fiammetta Monacelli

Co-Tutor

Prof. Giacomo Garibotto

Prof. Rodolfo Russo

Candidata

Dott.ssa Chiara Serio

Anno Accademico 2018-2019

INDICE

INTRODUZIONE

CAPITOLO 1: ATTIVITÀ MOTORIA

- 1.1 L'ATTIVITÀ FISICA
- 1.2 L'ESERCIZIO AEROBICO
- 1.3 L'ESERCIZIO ANAEROBICO
- 1.4. RISCHI ASSOCIATI ALL'ESERCIZIO FISICO

CAPITOLO 2: LA SEDENTARIETÀ

- 2.1 QUADRO CLINICO
- 2.2 LA SEDENTARIETÀ NEI SOGGETTI CON MRC

CAPITOLO 3: MALATTIA RENALE CRONICA

- 3.1 DEFINIZIONE
- 3.2 CLASSIFICAZIONE DELLA MRC
- 3.3 EPIDEMIOLOGIA
- 3.4 EZIOPATOGENESI DELLA MALATTIA RENALE CRONICA
- 3.5 FATTORI DI RISCHIO

CAPITOLO 4: EMODIALISI

- 4.1 DEFINIZIONE
- 4.2 EDUCAZIONE TERAPEUTICA
- 4.3 ATTIVITÀ FISICA E DIALISI

CAPITOLO 5: CONTRIBUTO PERSONALE

- 5.1 INTRODUZIONE
- 5.2 OBIETTIVI
- 5.3 MATERIALI E METODI
- 5.4 RISULTATI
- 5.5 DISCUSSIONE

CONCLUSIONI

INTRODUZIONE

Ippocrate (460-377 a.C.) affermava che “se potessimo dare ad ogni individuo la giusta quantità di nutrimento e di esercizio fisico, nè troppo nè poco, avremmo trovato la giusta strada per la salute”. Relazioni tra ginnastica e salute sono state riprese 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 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.¹

L’Attività Motoria negli ultimi anni ha assunto un ruolo importante come fattore di prevenzione e di terapia in varie patologie, in particolare nelle malattie degenerative dell’età adulta e geriatrica.

L’attività fisica quindi rappresenta uno strumento di prevenzione primaria e secondaria e di terapia in associazione ai presidi farmacologici e/o chirurgici e assume un ruolo decisivo nella gestione integrata delle malattie croniche; scheletriche, neuromuscolari, cardiovascolari e renali.

Le **malattie renali** croniche rappresentano ormai un problema di vaste dimensioni che coinvolgono oltre ai nefrologi, anche medici di medicina generale e numerose categorie di specialisti. Sono malattie progressive spesso legate a fattori di rischio, come diabete e ipertensione, che nell’ultimo stadio, prevedono come soluzione il ricorso alla dialisi e al trapianto. Una diagnosi precoce può consentire un’adeguata gestione della malattia al fine di rallentarne l’evoluzione verso gli stadi più avanzati.

Nelle linee guida National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative si sottolinea l’importanza di uno stile di vita attivo nei soggetti con **insufficienza renale cronica** e in particolare è stato più volte sottolineato che l’attività fisica dovrebbe essere considerata come pietra miliare nel trattamento della malattia. I soggetti con malattia renale cronica e soprattutto quelli in dialisi sono sedentari, a elevato rischio di malattie cardiovascolari. Bisogna, infatti, tener presente che i soggetti in dialisi hanno spesso un’età piuttosto elevata, in media intorno ai 70 anni, e presentano spesso comorbilità e disabilità fisica, che aumentano la tendenza di tali soggetti ad una maggiore sedentarietà rispetto ai soggetti di pari età in buona salute.

Nel paziente dializzato esiste inoltre una stretta correlazione tra stato nutrizionale e attività fisica; una malnutrizione proteico-calorica riduce la performance fisica favorendo l'inattività che a sua volta porta alla riduzione di tono muscolare e di trofismo muscolare e quindi riduce la massa magra e la tolleranza all'esercizio fisico.

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 in termini di spesa sanitaria. Esiste una relazione dose-risposta tra passaggio dalla sedentarietà a un'attività fisica moderata e beneficio per la salute.

La sedentarietà, che coinvolge circa il 60% della popolazione mondiale, è correlata con un'aumentata incidenza di patologie croniche degenerative e di morte prematura. È stimato che l'eliminazione del fattore di rischio 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.

CAPITOLO 1: ATTIVITÀ MOTORIA

1.1 L' ATTIVITÀ FISICA

L'attività fisica, se svolta in modo continuativo, permette un incremento della resistenza, un miglioramento della velocità e un generale aumento della capacità di coordinazione muscolare. L'obiettivo finale è quello di raggiungere il proprio "fitness", cioè uno stato di allenamento fisico che permette di svolgere una regolare attività fisica e che è correlato ad una riduzione di mortalità e morbilità per tutte le cause.

Negli ultimi anni molta attenzione è stata posta al concetto di fitness, termine di difficile traduzione (letteralmente, idoneità, forma, convenienza, opportunità); il fitness può essere definito come "stato dinamico di benessere fisico, psicologico e sociale risultante dalla pratica di un'attività motoria adeguata alle capacità/possibilità e alle esigenze/preferenze di ciascun individuo" (European Health Fitness Association). Nel termine complessivo di "physical fitness" rientrano i concetti di fitness cardiorespiratoria (capacità aerobica), di fitness neuromuscolare (forza muscolare), di fitness metabolica (composizione corporea).

Diverse metodologie sono disponibili per stimare i livelli di fitness. Il massimo consumo di O₂ (VO₂max oppure VO₂peak), in relazione con la massima potenza aerobica, cioè con la massima energia ottenibile dai processi ossidativi nell'unità di tempo. Esiste una relazione lineare tra la potenza aerobica e la frequenza cardiaca sviluppata nel corso di un esercizio fisico incrementale. I valori di VO₂max si riducono progressivamente dopo i 30 anni, soprattutto nel soggetto sedentario. In rapporto con l'intensità dell'esercizio un altro parametro utilizzato è quello di soglia (aerobica e anaerobica); la soglia anaerobica indica l'intensità di esercizio al di sopra della quale si ha un incremento significativo del metabolismo anaerobico, determinabile attraverso misurazioni dirette (lattacidemia) o indirette (frequenza ventilatoria, frequenza cardiaca). La fitness neuromuscolare (in pratica forza e resistenza muscolari) è valutabile con la tecnica dinamometrica isometrica e isocinetica.

Dai 30 ai 90 anni di et. si registra una riduzione della massa muscolare di circa il 50%, favorita dall'inattività fisica. **La fitness metabolica** comprende parametri relativi alla composizione corporea (body mass index, grasso corporeo, massa magra, ecc.); in senso lato, rientrano in questo concetto anche alterazioni a livello ematico (assetto glucidico e lipidico). Tutti i parametri che rientrano nella definizione di physical fitness possono essere favorevolmente influenzati dal regolare svolgimento di un'attività fisica.

Dal punto di vista terminologico, per attività fisica si intende "qualunque sforzo della muscolatura scheletrica che si traduce in un consumo di energia superiore a quello in condizioni basali".

L'esercizio fisico consiste in "movimenti ripetitivi pianificati e strutturati, eseguiti specificatamente per migliorare il benessere e la salute". Il concetto di sport coinvolge il contesto di "situazioni di competizione governate da regole". Tra le diverse modalità per definire l'intensità di uno sforzo fisico la più usata attualmente è l'equivalente metabolico (metabolic equivalent, MET), definito come un multiplo del consumo di O₂ a riposo (metabolismo basale pari a circa 3.5 mL.kg⁻¹.min⁻¹ di O₂).

In rapporto con il consumo energetico, l'intensità dell'attività fisica può essere classificata in:

- 1) lieve (<2.5METs); 2) moderata (>2.5-6 METs); 3) vigorosa (>6 METs).

Al crescere dell'intensità, di un lavoro si ha un aumento del consumo di O₂ 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 sopravvivenza(2). In campo trapiantologico, la cultura di una regolare attività fisica non è adeguatamente sviluppata; il lavoro si propone di focalizzare l'attenzione sui rapporti tra esercizio fisico e trapianto di rene attraverso una revisione dei dati più recenti della letteratura.

Sforzo lieve (<2.5 MET)	Sforzo moderato (>2.5-6 MET)	Sforzo vigoroso (>6 MET)
- Ballare lentamente (2.9)	- Camminare a 5-6 km/h (3.3-4.5)	- Sci acquatico o alpino (8-10)
- Giocare a biliardo (2.4)	- Nuoto non agonistico (4.5)	- Nuoto veloce (9)
- Scrivere (1.7)	- Andare a vela (3.8)	- Trekking (7)
- Suonare il pianoforte (2.3)	- Golf (4.9)	- Basket (10)
- Canoa per svago (2.4)	- Bicicletta in pianura (3.5)	- Tennis (6-8)
- Passeggiare a 2 km/h (2.5)	- Cavalcare (3-5)	- Bicicletta in salita (7-10)
	- Jogging (8-10)	
	- Danza sportiva (7-8)	
	- Pallavolo (7-8)	

I valori riportati sono indicativi e dipendono dall'intensità dello sforzo.

Tab 1. Tipo di attività Fisica e relativo dispendio energetico (espresso in MET)

Una volta stabilito il principio che l'attività fisica deve essere presente nella strategia terapeutica delle Malattie Croniche Renali, come i farmaci, è indispensabile che se ne precisi dettagliatamente la qualità e la quantità.

Prima di avviare un soggetto nefropatico all'attività fisica deve essere eseguita una **valutazione preliminare** con l'elettrocardiogramma (ECG) e con valutazione dello stato pressorio del soggetto, con esami ematochimici e parametri più specifici della funzionalità renale.

Lo **sport** è l'insieme delle attività fisiche e mentali compiute dall'individuo al fine di migliorare e mantenere il "benessere" psico-fisico dell'organismo.

L'esercizio sportivo ha certamente origini antiche ed è documentato da alcuni esempi di graffiti rupestri risalenti ad almeno 30.000 anni fa che riproducevano cerimonie raffiguranti esercizi motori di attività fisica da parte dei partecipanti. Successivamente, le continue trasformazioni della società, costituita prevalentemente da cacciatori nomadi ad agricoltori stanziali, hanno progressivamente modificato le abitudini di vita dell'uomo verso l'attività motoria, nel senso di una vita maggiormente sedentaria.

La fase dell'industrializzazione ha coinciso con l'urbanizzazione ed oggi il mondo intero si sta avviando verso la cosiddetta fase post-industriale. Il tutto ha comportato un lento ma progressivo declino dell'attività fisica quotidiana.

Esiste un accordo generale tra gli esperti di salute pubblica e le autorità mediche secondo il quale una ridotta attività fisica nel lavoro quotidiano e nel tempo libero, comunemente associata al moderno stile di vita, determina un incremento del rischio di malattie cardiovascolari con conseguente morte oltre che ad un aumento di mortalità per co-morbilità (Fletcher et al, 2001).

Nel 2004, l'OMS (Waxam, 2004) ha affermato che l'inattività fisica risulta essere possibile causa di malattie che portano a circa 2 milioni di morti nel mondo ogni anno, responsabile probabilmente del 10-16% dei casi di neoplasie e di diabete e del 22% dei casi di cardiopatia ischemica, con uguale incidenza fra i due sessi. Al contrario, qualsiasi incremento dell'attività fisica si traduce in un beneficio per la salute; pertanto la promozione di una regolare attività fisica rappresenta un obiettivo primario dell'OMS e di ciascun Sistema Sanitario Nazionale dei principali Paesi del mondo.

L'attività fisica condotta in modo regolare determina un aumento della sopravvivenza, come è dimostrato da uno studio prospettico della durata di oltre 16 anni (Yates et al. 2008) che ha coinvolto 2357 persone sane di sesso maschile con età media di 72 anni e ha valutato l'impatto globale degli stili di vita sulla mortalità. I risultati dimostrano che i soggetti ultranovantenni, rispetto ai soggetti deceduti ad un'età inferiore, avevano mantenuto complessivamente uno stile di vita più sano. In particolar modo, l'esercizio fisico regolare era associato ad un miglioramento significativo delle aspettative di vita, al contrario di fumo ed obesità.

L'esecuzione di un'attività fisica regolare rappresenta una fondamentale **strategia di prevenzione** per le malattie cardiovascolari, l'obesità, il diabete mellito, la depressione, le neoplasie, sia come unica variabile sia in associazione con interventi volti alla riduzione di altri fattori di rischio come il fumo, lo stress, il sovrappeso. (Lee I-Min et al., 2001; Fletcher et al., 2001; Myers et al., 2002; Willet et al., 2002; Yusuf et al., 2004; Marcus et al., 2006).

Lo sport è l'insieme delle attività fisiche e mentali compiute dall'individuo al fine di migliorare e mantenere il "benessere" psico-fisico dell'organismo².

L'attività sportiva allunga la vita; infatti in uno studio prospettico a 16 anni ³ eseguito su 2357 persone sane di sesso maschile con età media di 72 anni, è stato valutato l'impatto globale degli stili di vita sulla mortalità. I risultati dimostrano che i soggetti ultranovantenni, rispetto ai soggetti deceduti ad un'età inferiore, avevano mantenuto complessivamente uno stile di vita più sano. In particolar modo, l'esercizio fisico regolare era associato ad un miglioramento significativo delle aspettative di vita, al contrario di fumo e obesità.

L'attività fisica, se svolta in modo continuativo, permette un incremento della resistenza, un miglioramento della velocità e un generale aumento della capacità di coordinazione muscolare. Inoltre l'attività fisica aumenta il senso di benessere, accresce l'autostima.

È possibile distinguere tre gradi di attività fisica:

- 1) **Attività fisica**, intesa come movimento del corpo.
- 2) **Esercizio fisico**, ossia movimento del corpo con caratteristiche di pianificazione e ripetibilità.
- 3) **Allenamento fisico**, ovvero attività fisica regolare e strutturata finalizzata al miglioramento e mantenimento delle capacità fisiche (cardiocircolatoria, muscolare, di flessibilità articolare).

Da un punto di vista metabolico invece, le attività fisiche si distinguono in:

- **Attività aerobie**, utilizzano prevalentemente il metabolismo ossidativo e sono quelle discipline che richiedono un impegno muscolare prolungato;
- **Attività anaerobie**, richiedono all'organismo una prestazione "esplosiva", caratterizzata dalla massima potenza muscolare per breve tempo. Questi sport, detti pure intensivi, di breve durata, esplosivi, di velocità, utilizzano prevalentemente il sistema del fosfagene;
- **Attività miste**.

La risposta immediata dell'organismo all'esercizio fisico è tipicamente **cardiovascolare**: iperventilazione, tachicardia, incremento della portata cardiaca e della pressione arteriosa.

Il progressivo aumento del lavoro cardiaco è proporzionale alle caratteristiche dell'esercizio e del soggetto.

Terminato l'esercizio, nell'individuo sano, i parametri emodinamici si riportano a valori basali entro pochi minuti, con un tempo di recupero della frequenza cardiaca (HRT, Heart Rate Recovery) che è proporzionale al grado di allenamento dell'individuo.

Per poter misurare la capacità di esercizio e di allenamento fisico, ci si riferisce alla massima potenza aerobica o **massimo consumo di ossigeno (VO₂ max)**: rappresenta la massima quantità di energia disponibile, nell'unità di tempo, per i processi ossidativi del metabolismo cellulare. Essa è la massima quantità di ossigeno che il nostro organismo utilizza nell'unità di tempo, al fine di produrre energia per compiere un esercizio fisico.

Per comodità, il VO₂max viene espresso in multipli del fabbisogno energetico a riposo, definiti come equivalenti metabolici (MET) e che corrispondono ciascuno a 3.5 mL di Ossigeno per kg di peso corporeo per minuto.

Il VO₂ max è influenzato principalmente da fattori genetici oltre che dall'età, sesso, allenamento e condizioni cardiocircolatorie.

Altro parametro utilizzato per caratterizzare l'esercizio fisico è la **soglia anaerobica**, che rappresenta il momento in cui, per eseguire un esercizio con uno sforzo crescente, la ventilazione dell'individuo s'impenna improvvisamente e, da un punto di vista metabolico, s'innesca il meccanismo lattacido e quindi anaerobico, al fine di garantire le quantità di energia richiesta dall'esercizio⁴. Ciò corrisponde ad un progressivo accumulo muscolare di acido lattico per cui l'organismo perde la capacità di protrarre per lungo tempo l'esercizio fisico.

Il raggiungimento di un **buon livello di allenamento fisico** consente di ottenere una serie di adattamenti fisiologici dell'organismo che permettono all'individuo sano di reggere carichi di lavoro sempre più elevati ad un livello di frequenza cardiaca minore, proprio per una migliore capacità funzionale sia del sistema cardiovascolare che aerobica dei muscoli⁵. Da un punto di vista metabolico, le attività fisiche si distinguono quindi in aerobiche ed anaerobiche.

Nelle **attività aerobiche** il fisico lavora con un basso consumo di ossigeno muscolare, prevalentemente al di sotto della soglia anaerobica: ciò permette di effettuare attività come la marcia, la corsa lenta a piedi, il ciclismo con velocità costante, che prevedono **un impegno prolungato nel tempo**.

Nelle **attività fisiche anaerobiche** invece, il tipo di sforzo richiesto è **più intenso e normalmente di breve durata**. Esempi di sforzi anaerobici sono la corsa a piedi veloce, lo "scatto" in bicicletta, lo "stacco" nel salto in alto. Nei programmi di prevenzione e nel trattamento di diverse patologie croniche, il tipo di attività fisica prescritta è costantemente di tipo aerobico, prevedendo anche esercizi di resistenza per le proprietà di miglioramento della capacità muscolare.

1.2. L'ESERCIZIO AEROBICO

L'allenamento fisico o fitness viene ottenuto grazie all'utilizzo di un esercizio prevalentemente aerobico, la cui corretta prescrizione prevede indicazioni sulla modalità, intensità, frequenza, durata e progressione. La valutazione delle caratteristiche aerobiche del soggetto permette di definire le capacità di resistenza del suo apparato cardiocircolatorio.

La **resistenza organica**, o endurance, come viene definita da vari Autori, rappresenta la caratteristica fisiologica che viene principalmente sollecitata durante lo svolgimento di un lavoro che preveda l'utilizzo di numerosi e grandi, dal punto di vista anatomico, gruppi muscolari;

questo è appunto il caso di attività come la marcia, la corsa, il nuoto, lo sci di fondo, il ciclismo e così via. La capacità di effettuare, a vari livelli sia qualitativi che quantitativi, questo tipo di attività, dipende dalla funzionalità del sistema cardiovascolare e respiratorio (i cosiddetti “fattori centrali”), nonché dalla capacità da parte dell’apparato muscolare di utilizzare l’ossigeno ed i substrati energetici necessari alla contrazione muscolare (aspetto inerente i “fattori periferici”).

La resistenza, o **endurance**, cardiorespiratoria viene determinata grazie alla misurazione del “consumo massimale di ossigeno” (VO₂max). Il VO₂max rappresenta il miglior testimone della potenza aerobica (espressa in litri di O₂ .kg⁻¹.min⁻¹), nonché del livello di utilizzazione dell’ossigeno (espresso in % del VO₂max) nel corso di uno sforzo di durata che non preveda, data la sua intensità, l’utilizzo del meccanismo anaerobico lattacido. La nozione di VO₂max è stata introdotta nel 1923 da Hill e Lupton ed in seguito ripresa ed ulteriormente approfondita da Astrand (1952) e da Taylor e coll. (1955).

I fattori limitanti i valori massimi di VO₂max, sono principalmente di ordine centrale e sono sostanzialmente da ricondursi alla capacità di diffusione polmonare, al debito cardiaco massimale ed alle capacità di trasporto di O₂ nel sangue.

Le definizioni valide relative alla **quantificazione del massimo consumo di ossigeno** sono sostanzialmente tre:

- Il **VO₂max**, che rappresenta la massima espressione assoluta di consumo di ossigeno registrata nel corso di un’attività fisica esaustiva e realizzata secondo modalità ben precise che definiremo in seguito;
- Il **VO₂ di picco**, concetto introdotto da Rowell nel 1974 e rappresenta la misura più elevata di VO₂ registrata nel corso di uno sforzo massimale, indipendentemente dalle condizioni nelle quali quest’ultimo si realizzi;
- Il **VO₂ SL**, ossia il consumo massimale di ossigeno che si registra nel momento in cui la prova viene interrotta per una causa non respiratoria. Il VO₂ che in questo caso viene determinato, dipende dall’insorgenza della sintomatologia (SL).

A questo proposito sulla “Guidelines for Exercise Testing and Prescription” dell’American College of Sports Medicine (ACSM) è reperibile una lista di indicazioni d’interruzione dell’esercizio di valutazione e, conseguentemente, dei casi in cui il dato da ritenere valido sia il VO₂ SL. Il VO₂max può essere espresso sia in valore assoluto, che in valore relativo.

Il **VO₂max** espresso in valore assoluto (ossia in l/min, oppure in ml/min) rappresenta un **indicatore della potenza del sistema aerobico**.

I criteri della valutazione del VO₂max si basano sul rispetto di **cinque punti fondamentali** da osservarsi rigorosamente durante il protocollo valutativo stesso⁶:

- 1) Il **verificarsi di un plateau** che si manifesta dopo una prima fase connotata da un'elevazione progressiva del VO₂, dovuta all'aumento progressivo del carico di lavoro. Il raggiungimento del plateau nel consumo di O₂, indica l'impossibilità, da parte del soggetto, di elevare ulteriormente il proprio VO₂. Tuttavia, occorre notare che questa stabilizzazione nella curva di consumo di O₂, non si osserva nella totalità degli individui testati, mediamente è infatti riscontrabile in un range dal 40 al 90% dei soggetti, in funzione della tipologia della popolazione considerata. Il raggiungimento di un plateau, in linea generale, si riscontra più raramente nei sedentari e negli individui anziani;
- 2) Una **produzione di lattato > 8 mmol .l-1** per i maschi adulti, che scende a > 5.5 mmol .l-1 per le femmine adulte (recentemente criticata) ed infine compresa tra 6 e 9 mmol .l-1 per quello che riguarda gli individui che abbiano più di 50 anni di età;
- 3) Un **quoziente respiratorio (VCO₂/VO₂) > 1.10-1.15**, che scende ad 1.05-1.10 nei soggetti ultracinquantenni;
- 4) Una **frequenza cardiaca (FC)**, registrata a fine sforzo, > al 90% della FC massima teorica; FCmax teorica secondo la formula di Astrand (1973): $FC_{max} = 220 - \text{età}$ (espressa in anni). Questo dato deve essere tuttavia interpretato con prudenza data la sua forte variabilità individuale [46]. Per la determinazione del VO₂ di picco, è invece sufficiente il raggiungimento di una FC pari all'85% della FCmax teorica;
- 5) Una **percezione dello sforzo** giudicata dal soggetto come "molto dura" od "estremamente dura", (ossia < 17) in base alla scala del Rating of Perceived Exertion.

La misura diretta del VO₂max, si ottiene quindi attraverso un protocollo che preveda l'esecuzione di uno sforzo massimale e che termini con un arresto spontaneo da parte del soggetto.

In conformità a quanto esposto nei quattro punti precedenti, l'apparizione di un plateau nel massimo consumo di O₂, sta ad indicare l'effettivo raggiungimento del valore di VO₂max, se invece questa condizione viene disattesa, ma vengono comunque rispettati 2 o 3 dei criteri secondari sopraesposti, il VO₂ registrato corrisponderà al VO₂ di picco. Infine in caso in cui il test non sia stato interrotto spontaneamente dal soggetto al raggiungimento dello sforzo massimale ma, che al contrario, sia invece stato interrotto dall'operatore per una ragione di ordine medico ben precisa sopraggiunta nel corso del test stesso, il valore di VO₂ raggiunto corrisponderà al VO₂ SL.

La prova per la misurazione del VO₂max si effettua tramite un ergometro; solitamente viene impiegato il tapis roulant. In condizioni di riposo od esercizio fisico moderato la re-sintesi di ATP è garantita dal metabolismo aerobico.

Questo sistema energetico permette la completa ossidazione dei due principali combustibili: i carboidrati ed i lipidi in presenza di ossigeno che funge da comburente.

Il metabolismo aerobico avviene principalmente all'interno dei mitocondri eccetto alcune fasi "preparatorie".

Resa del sistema: 1 mol di palmitato (acido grasso) 129 ATP; 1 mol di glucosio (zucchero) 39 ATP; gli acidi grassi contengono infatti più atomi di idrogeno degli zuccheri e di conseguenza più energia per la re-sintesi di ATP; sono però più poveri di ossigeno e per questo hanno una resa energetica inferiore (a parità di ossigeno consumato).

La miscela di acidi grassi e glucosio cambia con l'intensità di esercizio: a bassa intensità gli acidi grassi sono più coinvolti, aumentando lo sforzo aumenta invece la scissione del glucosio.

1.3. L'ESERCIZIO ANAEROBICO

Si distingue un metabolismo alattacido ed uno lattacido.

Metabolismo Anaerobico Alattacido

Nel muscolo, come in altre cellule, esiste una riserva importante di gruppi fosforici attivi chiamata fosfocreatina o creatina fosfato (CP) o fosfagene. La creatina fosfato si forma nel muscolo a riposo associando ad una molecola di creatina una molecola di fosfato inorganico. Quando il corpo necessita immediatamente di grandi quantità di energia la fosfocreatina dona il suo gruppo fosfato alla ADP secondo la seguente reazione: $PC + ADP = C + ATP$, dove:

PC= CREATINA FOSFATO sintetizzata a riposo nel muscolo scheletrico associando ad una molecola di creatina una molecola di fosfato inorganico ADP e ATP; C=creatina.

L'enzima che catalizza la reazione è la creatinchinasi.

Nel meccanismo anaerobico lattacido l'ossigeno non interviene e proprio a questa caratteristica si deve l'aggettivo "anaerobico". Anche la produzione di acido lattico è assente ed è per questo che il termine anaerobico viene affiancato dall'aggettivo "alattacido". Tale meccanismo ha una latenza molto breve, una potenza elevata ed una capacità estremamente ridotta. Le riserve di fosfocreatina si esauriscono rapidamente (circa 4-5 secondi). Tali riserve variano comunque da soggetto a soggetto ed aumentano con l'allenamento.

Durante l'attività muscolare intensa e di breve durata, il decremento della forza sviluppata è direttamente collegato al depauperamento delle riserve muscolari di fosfocreatina. Lo sanno bene i centometristi che negli ultimi metri vedono inesorabilmente calare la propria velocità di punta.

ATP e fosfocreatina stivate nei muscoli vengono usate contemporaneamente nel corso di sforzi brevi ed intensi. Nel complesso danno una autonomia energetica di 4-8 secondi.

Metabolismo Anaerobico Lattacido

Anche questo sistema energetico non utilizza ossigeno. Nel citoplasma delle cellule il glucosio muscolare viene trasformato in acido lattico attraverso una serie di 10 reazioni catalizzate da enzimi. Il risultato finale è la liberazione di energia che viene utilizzata per la re-sintesi di ATP



Dal momento che il piruvato in presenza di O₂ partecipa alla produzione di ATP la glicolisi è anche la prima fase della degradazione aerobica dei carboidrati.

La disponibilità di O₂ nella cellula determina l'entità dei processi metabolici aerobici ed anaerobici. La glicolisi diviene anaerobica se: scarseggia nei mitocondri l'ossigeno per accettare gli idrogenioni prodotti dal ciclo di Krebs.

Se il flusso glicolitico è troppo rapido, ovvero se il flusso di idrogeno è maggiore della possibilità di trasporto dal citoplasma in sede intra-mitochondriale per la fosforilazione (eccessiva intensità di esercizio e dunque richiesta di ATP).

Se sono presenti nei muscoli isoforme di LDH che favoriscono la conversione di piruvato in lattato tipico delle fibre veloci.

1.4. RISCHI ASSOCIATI ALL'ESERCIZIO FISICO

Un'esatta quantificazione dei problemi riscontrati nel corso dell'esercizio fisico nei pazienti con un trapianto risulta difficile, in considerazione della scarsa disponibilità dei dati relativi al drop-out^{7,8,9}. 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; una maggiore incidenza di problemi muscolo-tendinei è riportata 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). In considerazione delle mutate difese anatomiche (p. es., trapianto di rene) sono sconsigliati sport di contatto con un elevato rischio di traumatismo. Non sono stati segnalati problemi cardiaci acuti di rilievo. 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 rischio¹⁰. 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 rischio¹¹ e una personalizzazione dei carichi di lavoro (Fig. 1).

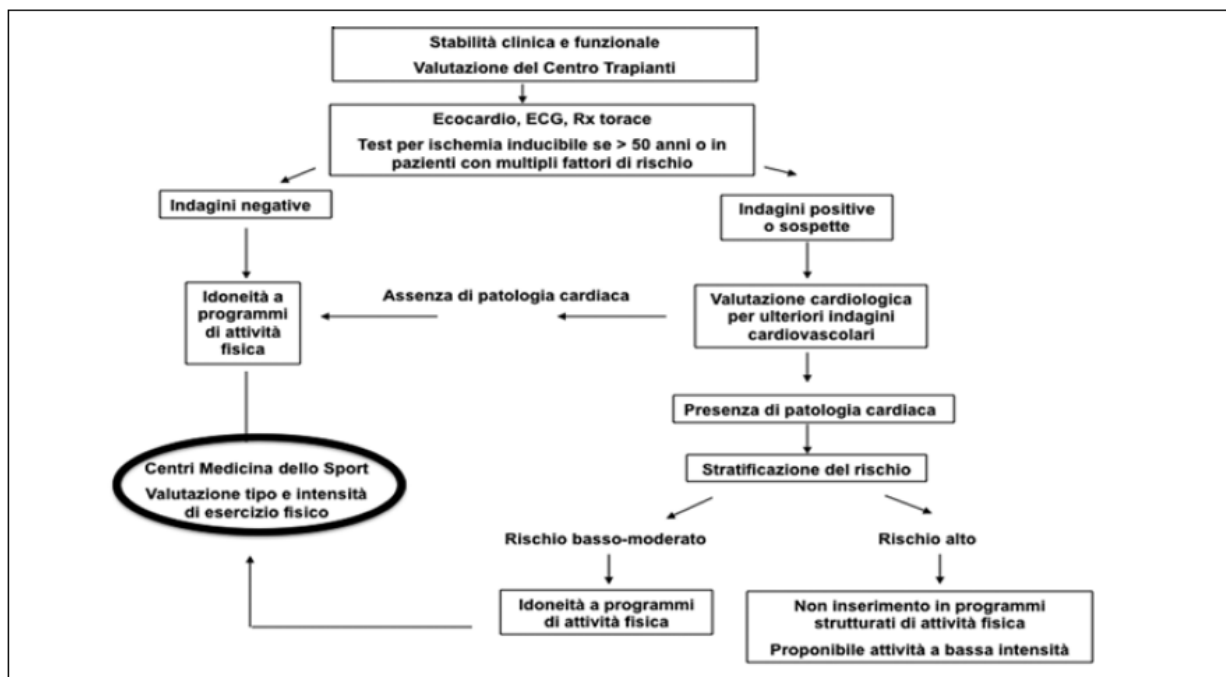


Fig 1. *Algoritmo di studio per l'inserimento nei programmi di attività fisica.*

CAPITOLO 2: LA SEDENTARIETÀ

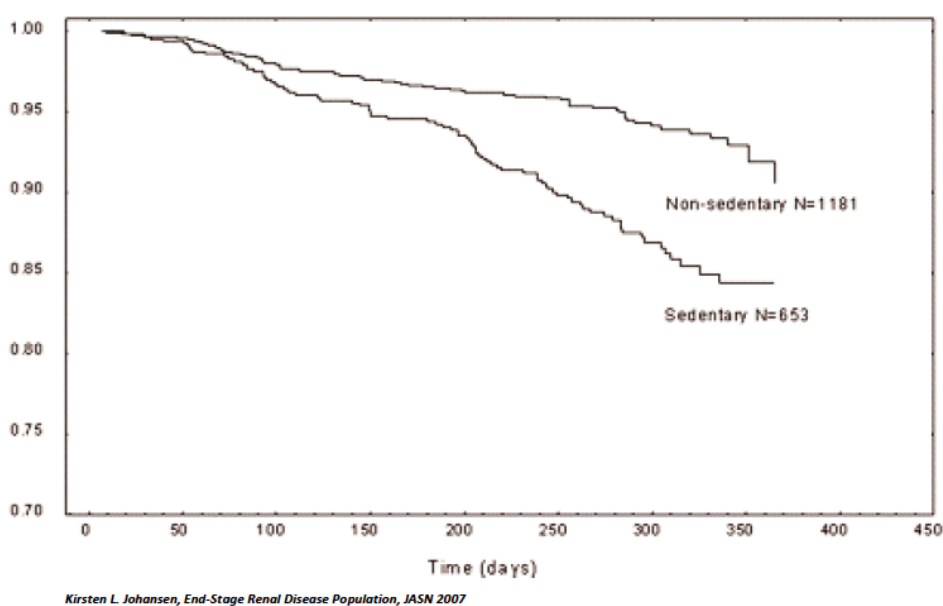
2.1 QUADRO CLINICO

La sedentarietà che coinvolge circa il 60% della popolazione mondiale, è correlata con un'aumentata incidenza di patologie croniche degenerative e di **morte prematura** ed è stimato che l'eliminazione del fattore di rischio 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. L'attività fisica facilita la riduzione del peso in soggetti "sovrappeso" (esercizio fisico quotidiano)¹⁰. 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 placebo¹². 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'indice di massa corporea¹³. 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 fisica¹⁴.

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 tumorale¹⁵; nell'organismo, si instaura un'alterata relazione tra tessuto adiposo e muscolare che, in condizioni di equilibrio, è regolata dalle miochine secrete 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 energetico. Complessivamente, le miochine sembrano in grado di giustificare molte delle correlazioni esistenti tra inattività e alterazioni del metabolismo lipidico e glucidico¹⁶. E' stato proposto 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. 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 fisica¹⁷.



Tab 2. Sopravvivenza tra pazienti in Dialisi sedentari e non sedentari

2.2 LA SEDENTARIETA' NEI SOGGETTI CON MRC

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 mortalità¹⁸; concorrono alla sua determinazione diversi elementi (acidosi, infiammazione sistemica, alterato stress ossidativo, tossine uremiche, anoressia, citochine proinfiammatorie, alterazioni endocrine) che comportano uno shift in senso proteolitico del metabolismo delle cellule muscolari scheletriche con una progressiva perdita di massa magra¹⁹. 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 Painter²⁰ ha 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 confermati²¹; la **compliance** è risultata superiore nei trainings svolti nel corso delle sedute dialitiche²². Cheema ha 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)²³.

Nonostante i risultati positivi, una regolare attività fisica rimane di scarsa applicazione nella gestione clinica dei pazienti con un'insufficienza renale cronica (problemi di tempo, trasporto, motivazione). 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 interdialitici. La fitness dei pazienti in dialisi ha importanti ripercussioni anche sui programmi di trapianto; l'allungamento dei tempi di attesa in lista, fattore predittivo di mortalità e morbilità, contribuisce a facilitare l'insorgenza di disabilità nel post-trapianto, soprattutto nella popolazione più anziana. Kutner, in un'analisi retrospettiva su 366 pazienti con un trapianto di rene, segnala che il livello di attività fisica nel periodo di permanenza in lista di attesa è un indice predittivo di morbilità e mortalità post-trapianto²⁴.

Analoghi dati sono riportati da Yango in 64 pazienti trapiantati di et. superiore ai 60 anni²⁵. Hartmann, valutando 26 pazienti con ESKD di età superiore ai 60 anni, evidenzia una capacità fisica ridotta rispetto ad altre popolazioni di pazienti con patologie croniche (insufficienza cardiaca, broncopneumopatia, pazienti con comorbidità cardiovascolare); propone, nel corso della valutazione per l'inserimento in lista, l'esecuzione di un test di valutazione della capacità fisica (Short Physical Performance Battery)²⁶. Correlazioni tra capacità aerobica (Six-Minute Walking Test) e mortalità post trapianto sono state riportate nel trapianto di cuore, di fegato e di polmone. 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.

CAPITOLO 3: MALATTIA RENALE CRONICA

3.1 DEFINIZIONE

La malattia renale cronica (MRC) è definita come “una condizione di alterata funzione renale che persiste per più di 3 mesi” ed è classificata in **5 stadi** di crescente gravità. I dati epidemiologici derivati dalla *National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES III) dimostrano che la MRC è una patologia molto diffusa nel mondo, con una prevalenza crescente nella popolazione generale. Si tratta di dati allarmanti che destano molta preoccupazione anche tra i Paesi dell’Unione Europea. Questo fenomeno è osservato uniformemente a livello mondiale e si stima che circa il 10% della popolazione sia dei paesi sviluppati sia di quelli in via di sviluppo, sia affetto da MRC, nella maggior parte dei casi misconosciuta.

I motivi di questo incremento, da alcuni sistemi sanitari definito come “epidemico”, sono numerosi:

- **l’invecchiamento della popolazione** contribuisce a far emergere un numero crescente di soggetti con riduzione della funzione renale, anche solo come conseguenza fisiologica legata all’“invecchiamento del rene” (*ageing kidney*);
- l’aumentata prevalenza nella popolazione generale di condizioni cliniche caratterizzate da un **elevato rischio** di manifestare un danno renale, (quali il diabete mellito di tipo II, la sindrome metabolica, l’ipertensione arteriosa, l’obesità, la dislipidemia) e l’aumentata sopravvivenza dei pazienti;
- la maggiore attenzione che viene posta alla diagnosi di tale patologia, facilitata dalla **disponibilità di strumenti diagnostici** semplici, affidabili e di basso costo²⁷;
- **la mortalità competitiva**, legata all’aumento della vita media e a terapie che risolvono situazioni critiche (es.: rivascolarizzazione primaria nell’IM).

La MRC è una condizione clinica pericolosa per due motivi:

1. può essere il preludio allo sviluppo dell’*End Stage Renal Disease* (ESRD), cioè lo stadio finale della malattia renale laddove la dialisi e il trapianto costituiscono i trattamenti di prima scelta,
2. amplifica il rischio di complicanze cardiovascolari (CV).

Sempre maggiori sono inoltre le evidenze della stretta correlazione fra MRC anche nei suoi stadi più iniziali e la comparsa di eventi cardiovascolari²⁸. Il paziente con MRC rappresenta infatti un paziente ad alto/altissimo rischio CV nel corso naturale della malattia.

Questo sfavorevole profilo di rischio è giustificato dalla contemporanea presenza di fattori di rischio CV “tradizionali” (ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete mellito di tipo II etc), che costituiscono di per sé causa frequente di MRC, e fattori di rischio CV “peculiari”, più caratteristici del paziente con MRC (disfunzione endoteliale, aumentato stress ossidativo, infiammazione cronica, calcificazioni vascolari, etc). La MRC pertanto diviene un fattore di comorbidità rilevante, per molteplici condizioni cliniche ad alta prevalenza nella popolazione generale ed è un marcatore e amplificatore di un rischio ben più ampio di quello tradizionalmente nefrologico legato alla progressione della MRC. L’evoluzione verso stadi sempre più avanzati e in particolare l’inizio della terapia sostitutiva (con tutte le problematiche legate ai costi ed alla complessità organizzativa della terapia dialitica e del trapianto renale) non è infatti un percorso obbligato ed ineluttabile: una parte dei pazienti va incontro molto prima ad eventi fatali per complicanze legate all’età, alle comorbidità, soprattutto CV, e non raggiunge l’ESRD.

In ogni caso, i pazienti in uno stadio di MRC tra 4 e 5 presentano un rischio di mortalità per patologie cardiovascolari di 2-4 volte superiore a quello della popolazione generale, mentre i pazienti con malattia renale all'ultimo stadio hanno un rischio fino a 20 volte superiore^{28,29}.

La MRC è, inoltre, molto comune nelle persone con patologie infettive e neoplastiche ed amplifica il rischio di eventi avversi ed i conseguenti costi.

È stato dimostrato che la diagnosi precoce ed una corretta terapia possano prevenire e/o ritardare la progressione della malattia renale verso l’ESRD³⁰.

Inoltre programmi di sorveglianza continuativa³¹ permettono di individuare marcatori clinici e biologici che possono far prevedere la velocità di progressione della MRC sulla popolazione dei pazienti con MRC.

L’ESRD ed il conseguente costo dei trattamenti sostitutivi della funzione renale sono ancora in una fase di espansione³². L’alta prevalenza della malattia renale cronica, il suo contributo al rischio cardiovascolare e ad altre malattie e le sue implicazioni economiche sono ancora in gran parte trascurate dai governi e dalle autorità sanitarie e del tutto ignorate dalla popolazione generale. Infatti la prevenzione della MRC può contribuire a controllare l’onere derivante dalle malattie cardiovascolari, che incidono in maniera significativa sulla mortalità per patologie croniche³³.

3.2 CLASSIFICAZIONE DELLA MRC

La definizione e la stadiazione della Malattia Renale Cronica (MRC) è stata proposta dalla *National Kidney Foundation - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF - KDOQI) degli Stati Uniti d’America nel 2002³⁴, poi modificata da: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) nel 2004.

Si definisce come MRC^{35,36} la condizione in cui sia presente da almeno 3 mesi:

1) una riduzione della Velocità di Filtrazione Glomerulare (VFG) che sia al di sotto di 60 ml/min/1,73 m² stimata con formula MDRD o CKD-EPI, oppure

2) presenza di un danno renale, anche in assenza di un VFG < 60 ml/min/1,73 m². Il danno renale dev'essere documentato da una biopsia renale, anamnesi di trapianto renale, oppure dalla presenza di *markers* ematici o urinari di danno renale, quali ad es.

a. proteinuria (vedi allegato 1 per la definizione),

b. alterazioni del sedimento urinario (presenza di microematuria/macroematuria non secondaria a patologie urologiche, cilindri ematici, leucocitari, o grassosi, corpi ovali grassosi, cilindri granulari e cellule epiteliali tubulari, etc.),

c. alterazioni ai test di diagnostica per immagini del rene (ecografia, TAC, scintigrafia, RMN, etc. con reperto di rene policistico, idronefrosi, cicatrici, masse, stenosi dell'arteria renale, etc).

La stadiazione della MRC prevede 5 stadi progressivi, valutati attraverso la VFG (tab 3). La letteratura internazionale ci indica che lo stadio 3 è quello nel quale si evidenzia una tendenza alla progressione più o meno rapida verso un deficit funzionale sempre maggiore: stadi 4 e 5 fino alla dialisi. Una revisione della classificazione del KDOQI³⁷ divide lo stadio 3 in due sottogruppi: 3a (VFG tra 59 e 45) e 3b (VFG tra 44 e 30).

Lo stadio 3b dovrebbe essere controllato e trattato in maniera intensiva, rappresentando un gruppo di pazienti ad alto rischio di complicanze della malattia renale e della sua evoluzione verso gli stadi terminali³⁸.

La stadiazione della MRC deve tenere conto sia del valore della VFG stimata, che della presenza di proteinuria/albuminuria. Si distinguono, quindi, tre gradi di albuminuria, che si combinano con uno dei sei stadi di cVFG (G); gli stadi G1-A1 e G2-A1 sono stadi di rischio basso, per peggiorare progressivamente fino a G5-A3. (Fig.2) La stadiazione così effettuata corrisponde a diversi gradi di rischio di mortalità e di evoluzione della MRC verso il trattamento sostitutivo mediante dialisi o trapianto. Va sottolineato che comunque livelli più rilevanti di proteinuria si associano ad una progressione più veloce verso l'ESRD^{39,40}.

STADIO	DESCRIZIONE del danno renale	VFG (ml/min/1,7m ²)
1	Funzione normale o aumentata	>90
2	Lieve compromissione funzionale	89-60
3a	Compromissione funzionale moderata	59-45
3b		44-30
4	Compromissione funzionale grave	29-15
5	Insufficienza renale terminale	<15 (o dialisi)

Tab 3. *Classificazione MRC*

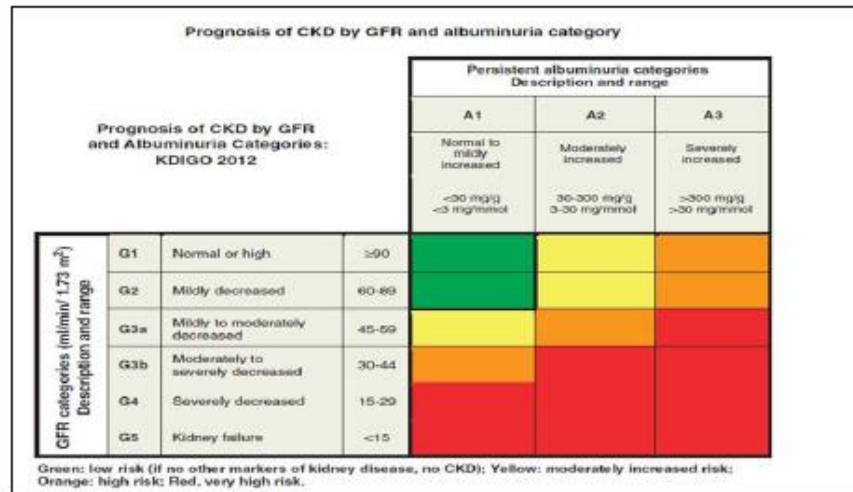


Fig 2. Gradi di rischio di mortalità ed evoluzione della MRC

3.3 EPIDEMIOLOGIA

La Malattia Renale Cronica (MRC) è ormai emersa come un problema di salute pubblica di prima grandezza su scala mondiale⁴¹. Istituzioni internazionali come il “Center for Disease Control and Prevention” identificano la MRC come una delle grandi priorità⁴² dell’era della transizione epidemiologica e una revisione sistematica della prevalenza della malattia in Europa ha messo in evidenza che nei paesi Europei il problema è dello stesso ordine di grandezza riscontrato negli USA⁴³. In Gran Bretagna sono stati varati articolati piani per individuare i soggetti con disfunzione renale o con gradi minori d’insufficienza renale⁴⁴. La prevalenza della MRC varia in rapporto all’età media della popolazione di riferimento e alle condizioni socio economiche⁴¹. È stimabile che, sebbene più bassa che negli USA ove la frequenza della MRC è dell’ordine del 20%, nella popolazione adulta italiana circa 1 individuo ogni 7 (13%) abbia un grado d’insufficienza renale moderata, cioè una funzione renale (espressa come filtrato Glomerulare) dimezzata o più che dimezzata rispetto alla norma⁴⁵.

In Italia il problema è virtualmente sconosciuto dalla popolazione ed è ancora poco conosciuto e largamente sottovalutato dai medici e dagli organi di governo della salute pubblica.

Nel 2004 una cooperazione internazionale promossa dalla American Kidney Foundation ha varato l’iniziativa KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) con il preciso scopo di risolvere problemi attinenti la definizione dell’insufficienza renale ha proposto una classificazione unica, semplice e applicabile su scala mondiale. Gli esperti che hanno aderito all’iniziativa hanno prodotto una classificazione delle malattie renali basata su esami semplici e poco costosi Filtrato glomerulare calcolato in base alla creatinina plasmatica, esame delle urine, ecografia, alcuni esami del sangue che è stata accettata dalle maggiori società scientifiche nazionali che si occupano di malattie renali.

Questa classificazione ha il pregio di consentire rilevazioni epidemiologiche coerenti in varie realtà sanitarie permettendo di studiare su vasta scala le dimensioni del fenomeno e le sue dinamiche. La categorizzazione della MRC in 5 stadi è stata ormai adottata su scala mondiale e questa classificazione della malattia è stata rifinita in vari documenti di cui l'ultimo risale a Luglio 2011⁴⁶. Per selezionare le basi conoscitive utili per la prevenzione e il trattamento della MRC, l'Istituto Superiore della Sanità ha promosso una iniziativa finalizzata ad adattare preesistenti linee guida specifiche per la Malattia Renale Cronica prodotte nel 2008 dal National Institute of Clinical Excellence (NICE)⁴⁷. L'iniziativa coinvolge tutti gli attori professionali sul problema, dai metodologi dell'ISS a rappresentanti di varie società scientifiche, a partire dalla Medicina Generale, coinvolte in via indiretta o diretta con la diagnosi e la cura delle malattie renali. Questo documento è il risultato di questo sforzo collegiale di aggiornamento delle conoscenze sedimentate nelle Linee Guida NICE prodotte nel 2008. Sulla base di una revisione sistematica della letteratura posteriore alla pubblicazione delle linee guida inglesi, il panel di esperti ha deciso di focalizzare l'attenzione su 29 quesiti specifici relativi alla Malattia Renale Cronica. I quesiti coprono un vasto raggio di problemi connessi al controllo dell'epidemia di MRC a livello di popolazione, dalla diagnostica alla gestione territoriale della malattia da parte dei medici di famiglia, includendo l'indicazione e la tempistica del deferimento dei nefropatici a specialisti nefrologi.

3.4 EZIOPATOGENESI DELLA MALATTIA RENALE CRONICA

Con il termine di MRC si definiscono i danni renali, spesso irreversibili, secondari a numerosi e spesso eterogenei eventi morbosi, ovvero fattori di rischio. Alcuni di essi, come le glomerulonefriti, interessano specificamente il rene, altri interessano il rene solo in quanto organo riccamente vascolarizzato e appartengono alla categoria dei fattori etio-patogenetici del danno vascolare sistemico, per cui possiamo distinguere: *malattie tipicamente renali, nefroangiosclerosi e nefropatia diabetica, nefropatia ischemica da stenosi delle arterie renali*¹.

1) malattie tipicamente renali (tab.4):

- malattie congenite o ereditarie (rene policistico);
- malattie dovute a difetti della risposta immunitaria (glomerulonefriti),
- malattie di origine infettiva (pielonefriti),
- calcolosi con le sue complicanze (nefropatia ostruttiva o le infezioni batteriche),
- malattie tubulo-interstiziali da farmaci, nefropatia da mezzo di contrasto.
- nell'anziano vanno considerate anche la malattia atero-embolica, spesso conseguente a manovre invasive intra-arteriose e le vasculiti.

- coinvolgimento renale in corso di malattie sistemiche quali le collagenopatie, il mieloma, l'amiloidosi, la sarcoidosi o in corso di severa epatopatia.

2) Nefroangiosclerosi e nefropatia diabetica:

legate ai i fattori di rischio che colpiscono il rene, in quanto organo riccamente vascolarizzato: l'ipertensione, la dislipidemia, il diabete, la sindrome metabolica, il fumo di sigaretta. Nella patogenesi di queste condizioni morbose va considerata anche una anomala sensibilità agli insulti da parte dell'apparato vascolare renale e sistemico. Infatti solo una minoranza degli ipertesi e dei diabetici sviluppa la MRC.

3) Nefropatia ischemica da stenosi delle arterie renali.

Malattie glomerulari	Malattie tubulo interstiziali	Malattie ereditarie	Interessamento renale in corso di malattie sistemiche
Glomerulosclerosi segmentaria e focale	Da farmaci	Nefropatia policistica autosomica dominante	Nefrite lupica e glomerulonefriti da altre collagenopatie o da crioglobulinemia
Glomerulopatia membranosa	Da mezzo di contrasto iodato	Nefronoftisi giovanile e malattia cistica della midollare	Nefropatia da catene leggere (mieloma) e cast nephropathy
Glomerulonefriti e altre	Pielonefrite	Sindrome di Alport (nefrite ereditaria con sordità)	Amiloidosi
Glomerulonefrite extra-capillare	Nefropatia ostruttiva (da calcolosi)	Sindrome nefrosica congenita	Sarcoidosi
Glomerulonefriti associate ad HBV, HCV, HIV	Nefropatia da reflusso vescico-ureterale o da displasia del giunto.	Malattia di Fabry	Malattia di Goodpasture e altre vasculiti

Tab 4. *Malattie tipicamente renali*

3.5 FATTORI DI RISCHIO

I fattori di rischio per lo sviluppo della malattia renale cronica possono essere suddivisi in 2 gruppi:

Fattori predisponenti

- Storia familiare per malattia renale cronica
- Età avanzata (con l'aumentare dell'età c'è in fatti un fisiologico decremento dei nefroni funzionanti)
- Etnia/razza come dimostrata l'elevata prevalenza di CDK tra gli afro-americani e i nativi negli Stati Uniti⁴⁸

Basso peso alla nascita e malnutrizione In alcuni casi sarebbero associabili ad un ridotto sviluppo di nefroni che predisporrebbe allo sviluppo della malattia renale⁴⁹.

Fattori di rischio

Studi di coorte condotti negli Stati Uniti^{50,51} e in Giappone⁵² hanno identificato i seguenti fattori di rischio per lo sviluppo di CKD nella popolazione generale:

- Diabete mellito

Studi scientifici quali The Diabetes Control and Complications Trial⁵³ and the UK Prospective Diabetes Study⁵⁴ hanno evidenziato come uno scarso controllo della glicemia sia nel diabete di tipo 1 che 2 acceleri la nefropatia diabetica in questi pazienti.

- Ipertensione arteriosa
- Obesità
- Fumo di sigaretta

Soggetti fumatori che consumo annualmente 20 pacchetti di sigarette hanno un rischio di sviluppare proteinuria in particolare albuminuria tre volte superiore a soggetti non fumatori⁵⁵.

- ✓ Abuso di alcol⁵⁶ e caffeina⁵⁷
- ✓ Farmaci analgesici (**paracetamolo**)⁵⁸ e anti infiammatori non steroidei (FANS)⁵⁹

Molti questi fattori svolgono un ruolo fondamentale sia nell'inizio sia nella progressione della malattia renale e nella riduzione della funzionalità renale.

Il danno iniziale che è alla base della CKD può essere dovuto a tutti questi fattori che determinano un danno renale condizioni che causano nefropatia (glomerulare, vascolare e/o tubulo-interstiziale) con riduzione dei nefroni funzionanti.

Man mano che il numero di nefroni funzionanti si riduce il rene attua un meccanismo di compenso: c'è un aumento della filtrazione nei singoli nefroni residui (grazie all'azione vasodilatatrice delle prostaglandine renali sull'arteriola glomerulare afferente e all'azione vasocostrittrice dell'angiotensina II sull'arteriola glomerulare efferente) con conseguente aumento della pressione intraglomerulare che a sua volta è causa dell'aumento del filtrato glomerulare.

Questi stessi **meccanismi di compenso** nel lungo periodo sono però causa di un progressivo danneggiamento da usura dei nefroni residui fino alla loro degenerazione sclerotica.

Si assiste quindi ad una progressiva compromissione delle funzioni renali quali:

- escrezione di tossine e prodotti di scarto
- regolazione del bilancio idrico-elettrico
- regolazione dell'equilibrio acido-base
- regolazione della pressione arteriosa e della funzione endocrina.

Come detto nelle fasi iniziali della malattia il rene è in grado di sopperire alla riduzione del parenchima renale e pertanto il paziente con malattia renale cronica presenta scarsi sintomi clinici se non lievi alterazioni della diuresi quali poliuria e nicturia.

Al contrario al progredire verso gli stadi di CKD più avanzati e specialmente nelle fasi terminali quando s'instaura il cosiddetto stato uremico FGR <10 ml/min il paziente appare pallido, emaciato, con ipotrofia delle masse muscolari per l'ipercatabolismo proteico che spesso si associa: in questo caso vi è l'interessamento di svariati organi e apparati.

CAPITOLO 4: EMODIALISI

4.1 DEFINIZIONE

La dialisi può essere definita come una terapia fisica sostitutiva della funzionalità renale che serve a eliminare le sostanze tossiche presenti nell'organismo e a ripristinare l'equilibrio idroelettrico e acido-base nei soggetti con insufficienza renale.

Due sono le principali metodiche dialitiche:

- l'emodialisi o dialisi extracorporea nella quale il sangue estratto dal paziente è filtrato attraverso una membrana semipermeabile e poi reinfuso;
- la dialisi peritoneale che prevede l'immissione nella cavità peritoneale di un liquido di scambio e l'utilizzo del peritoneo (sottile membrana che avvolge i visceri addominali) come membrana semipermeabile.

L'emodialisi o dialisi extracorporea è un trattamento che serve a rimuovere i prodotti di rifiuto e l'eccesso di acqua che si sono accumulati nel sangue a causa dell'insufficienza renale.

Si distinguono varie tipologie di emodialisi:

- Emodialisi standard (ED)
- Emofiltrazione in pre /post diluizione (HF)
- Emodiafiltrazione(HDF)
- Emodiafiltrazione On Line (HDF on line)
- Acetate Free Biofiltration (AFB)
- Paired Filtration Dialysis (PFD)
- Emofiltrazione on line con reinfusione endogena (HFR)

Nell'emodialisi il sangue del paziente circola attraverso un circuito extracorporeo (macchina di dialisi) comprendente un filtro artificiale realizzato con una membrana semipermeabile che separa due compartimenti nei quali circolano in senso inverso il sangue e il liquido di dialisi o dialisato (una soluzione tamponata a base di acetato o bicarbonato).

Si ha una diffusione passiva di soluti (Na, K, cataboliti azotati) dal sangue al dialisato o nel senso inverso per quanto riguarda il tampone (per es. bicarbonato) inoltre poiché c'è una differenza di pressione tra sangue e dialisato (essendo in quest'ultimo più bassa rispetto al primo) si ha un passaggio di acqua dal sangue al liquido di dialisi così che in ogni seduta dialitica si eliminano sia le scorie sia l'acqua in eccesso accumulate nell'organismo durante il tempo intercorso dall'ultima seduta.

Il passaggio del sangue nel circuito extracorporeo a seguito del contatto con i materiali della macchina di dialisi può causare **attivazione della coagulazione**, per cui i pazienti devono essere sottoposti a terapia anticoagulante con **eparina**.

La periodicità del trattamento emodialitico può variare a seconda dei casi ma in genere si preferisce ricorrere a uno schema standard di 3 sedute settimanali della durata di 3,5-4,5ore.

Un aspetto importante dell'emodialisi è la preparazione di un accesso vascolare adeguato per il paziente che debba intraprendere un programma di emodialisi cronica. La scelta ottimale è la creazione chirurgica di una fistola-arterovenosa nel braccio mediante un'anastomosi laterolaterale o termino laterale tra vena cefalica e arteria radiale.

Dopo un periodo di una o due settimane, dalla creazione dell'anastomosi si svilupperà un circolo venoso superficiale nel braccio ad alto flusso di sangue arterovenoso tale da determinare una buona portata ematica per il circuito extracorporeo.

I pazienti in trattamento dialitico possono sviluppare dopo alcuni anni una serie di complicanze legate in varia misura alla tecnica sostitutiva stessa. Di particolare importanza per la sua incidenza è l'amiloidosi che generalmente si manifesta dopo cinque anni di trattamento dialitico.

Si tratta di un tipo peculiare di amiloidosi poiché la sostanza amiloidogenica è rappresentata dalla beta-microglobulina polipeptide che è sintetizzata da tutte le cellule che esprimono in superficie gli antigeni d'istocompatibilità del sistema HLA.

Poiché in condizioni fisiologiche la beta microglobulina è metabolizzata dal rene essa, si accumula in circolo nei pazienti uremici (con livelli di 30-40 volte superiore a valori normali) soprattutto in quelli che sono sottoposti a trattamento dialitico con filtri scarsamente permeabili.

Le sedi preferenziali di formazione del deposito di amiloide sono i tendini, le guaine sinoviali, il tessuto periarticolare del polso (sindrome del tunnel carpale) e l'osso in particolare la testa dell'omero e/o del femore e le ossa del carpo.

Un'altra importante complicanza è la **patologia da accumulo di alluminio** che deriva da due fonti principali:

1. uso prolungato di chelanti del fosforo contenenti sali d'alluminio
2. presenza in tracce di alluminio nell'acqua impiegata per il bagno di dialisi.

L'estrinsicazione clinica di questa complicanza avviene con due quadri principali ovvero l'osteomalacia e l'encefalopatia che configura la così detta demenza da dialisi caratterizzata da disartria, amnesia, allucinazioni e decadimento cerebrale.

4.2 EDUCAZIONE TERAPEUTICA

La persona affetta da malattia cronica vive una condizione che procura invalidità di vario grado e richiede speciali forme di riabilitazione, impegnando il malato ad osservare prescrizioni e ad apprendere nuovi stili di vita (dietetico, relazionale, motorio, ecc.). Vivere con una malattia cronica non è facile e il malato deve fare i conti con un'esperienza che lo coinvolge sia sul piano fisico sia su quello psicologico-emotivo. Si ha la perdita delle condizioni di vita precedenti, a favore di numerosi e importanti cambiamenti, in un clima di incertezza e di ansia per il futuro, non solo per il paziente interessato, ma anche per chi gli sta attorno. Spesso si incrinano i rapporti familiari, professionali, sociali. La malattia non è eliminabile, in quanto cronica, pertanto la persona affetta da MRC, ma soprattutto se in trattamento dialitico, va aiutata a riformulare un nuovo concetto di identità, nel quale si lasci ampio spazio all'accettazione dei trattamenti a lungo termine, nella convinzione che seguire le cure avrà degli effetti benefici, fino ad "arrivare ad assumersi e condividere la responsabilità della terapia e del proprio stato di salute"⁶⁰. Tutto ciò significa che il paziente deve affrontare un percorso in cui deve essere informato in modo corretto e preciso della malattia e della cura. Questo è possibile attraverso l'educazione terapeutica.

L'educazione terapeutica è un processo continuo che si propone di aiutare la persona malata (insieme alla sua famiglia) ad acquisire e mantenere la capacità di gestire, nel migliore modo possibile, la propria vita imparando a convivere con la malattia.

Il concetto di educazione terapeutica è diverso dalla semplice informazione sulla malattia e sullo stato di salute, perché presuppone una interattività con la persona malata, al fine di aumentarne la consapevolezza e di promuovere cambiamenti su quei comportamenti identificati come fattori di rischio di malattia. In questa ottica l'educazione terapeutica è una parte integrante del trattamento e dell'assistenza.

Lo scenario in cui meglio si iscrive l'educazione terapeutica è quello delle patologie croniche e, tra queste, nel 1997 l'OMS aveva inserito anche le Malattie renali (insufficienza renale, dialisi). Nella cronicità, quindi, il medico deve imparare a controllare la malattia attraverso il paziente, arrivando ad un'alleanza terapeutica che è uno degli obiettivi fondamentali della terapia educativa, insieme al cosiddetto empowerment del paziente.

L'OMS divulgando nel 1998 il Therapeutic Patient Education aveva sottolineato inoltre che l'educazione terapeutica è un percorso in divenire che deve essere adattato al decorso della malattia, al paziente e al suo stile di vita.

Gli altri requisiti inoltre sono:

- deve essere strutturata, organizzata e fornita sistematicamente a ciascun paziente attraverso una varietà di mezzi,
- è multi professionale⁶¹⁻⁶⁷, con una sinergia coordinata tra diverse figure professionali in grado di garantirne e potenziarne l'efficacia,
- comprende una valutazione del processo di apprendimento e dei suoi effetti,
- gli operatori sanitari devono essere formati riguardo alle metodiche di educazione dei pazienti.

Diversi studi hanno evidenziato come nei pazienti cronici esiste una bassa aderenza alle terapie e come soltanto la metà dei pazienti segue adeguatamente le terapie ed usa correttamente le medicine prescritte¹.

La MRC, come altre malattie croniche, richiede un adeguato programma di educazione terapeutica, che può essere finalizzata a due momenti diversi del decorso della malattia stessa:

o una fase rivolta principalmente a coinvolgere attivamente il paziente per promuovere tutti quei corretti stili di vita, che si sono dimostrati utili per prevenire lo sviluppo delle malattie renali o per rallentarne il declino (ad es praticare attività fisica, cessazione del fumo, ridotta assunzione di sale, adesione alla dieta ipoproteica e ipofosforica ecc.) o per migliorare l'adesione alla terapia¹;

o una fase sempre mirata al coinvolgimento attivo del paziente e dei suoi familiari, ma principalmente indirizzata alla scelta del trattamento dialitico sostitutivo, e favorirne l'adesione terapeutica e a promuovere, laddove è possibile, una donazione da vivente.

La letteratura internazionale riporta **diversi modelli di presa in carico dei pazienti** con MRC. Le esperienze più promettenti sembrano quelle effettuate da un team strutturato e multi-professionale, dove le diverse figure professionali da coinvolgere sono nefrologo, dietista, psicologo, assistente sociale, infermieri di dialisi ed in particolare di dialisi peritoneale, che da sempre hanno un ruolo chiave nell'educazione terapeutica e nel team ed eventualmente altri pazienti con la stessa patologia. In alcuni studi sono riportate le differenze positive degli outcome dei pazienti seguiti secondo un modello di presa in carico multi-professionale rispetto ai pazienti con MRC seguiti con un modello assistenziale usuale^{68,69} e la riduzione della mortalità nei soggetti che aderiscono ad un programma di correzione dello stile di vita⁷⁰.

PARAMETRO	OBIETTIVO
Fumo ^{12,13}	Incoraggiare cessazione
Peso corporeo ^{14,15}	IMC <26 Kg/m ²
Esercizio fisico ¹⁶	Incoraggiare l'inizio o il mantenimento di un'attività fisica
Dieta ^{15,17}	Ridurre apporto sodico, incoraggiare riduzione consumo di alcool ¹⁸ . Viceversa, la riduzione del contenuto di proteine, glucidi, calorie, fosfati, potassio fa parte di una prescrizione terapeutica che deve essere personalizzata per ciascun paziente ¹⁹⁻²¹

Tab 5. Obiettivi educazionali per il controllo dei fattori di rischio e stili di vita

4.3 ATTIVITÀ FISICA E DIALISI

Il trofismo muscolare costituisce nei pazienti in dialisi un fattore predittivo indipendente di mortalità e concorrono alla sua determinazione oltre alla malnutrizione e all'inattività fisica altri elementi quali l'acidosi, l'infiammazione sistemica, l'aumento delle citochine pro-infiammatorie, l'aumentato stress ossidativo, la presenza in circolo di tossine uremiche, l'anoressia e le alterazioni endocrino-metaboliche.

Tutti questi fattori portano a uno stato procatabolico con aumentata proteolisi delle fibre muscolari delle cellule muscolo-scheletriche con una progressiva perdita di massa magra muscolare.

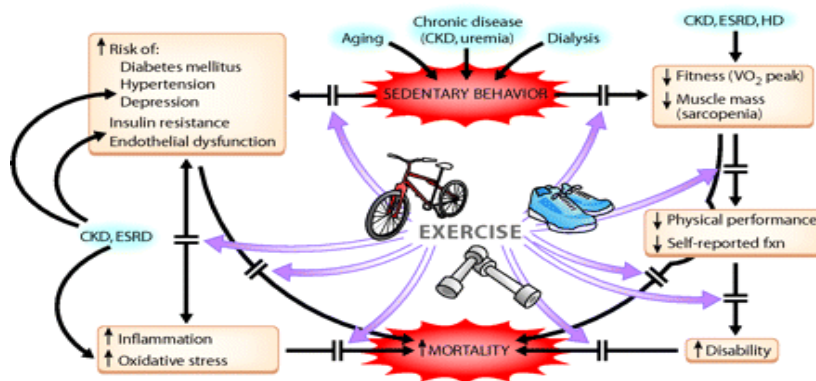


Fig 3. Potenziali effetti avversi dello stile di vita sedentario e effetti positivi dell'esercizio fisico

Come si può vedere la sedentarietà, condizionata dall'età del soggetto, dal ridotto trofismo muscolare, dall'anemia e poi dall'inattività che accompagna il trattamento dialitico, favorisce l'insorgenza di gravi patologie quali l'insulino-resistenza, il diabete mellito, l'ipertensione arteriosa, la depressione del tono dell'umore che a loro volta sommandosi alla malattia renale cronica e all'uremia inducono uno stato infiammatorio cronico e un aumento dello stress ossidativo.

Tutti questi fattori sommandosi fra di loro contribuiscono ad aumentare il tasso di mortalità dei soggetti con MRC sedentari.

Risulta inoltre evidente come le condizioni legate alla malattia renale cronica (uremia, dialisi, riduzione delle masse muscolari fino alla sarcopenia) portino a una riduzione della performance fisica che a sua volta contribuisce alla sedentarietà e alla disabilità di questi soggetti.

Per quanto riguarda i soggetti in trattamento emodialitico, essi hanno uno stile di vita ancora più sedentario rispetto a soggetti non dializzati ed inoltre rispetto a questi ultimi hanno anche una peggiore performance fisica.

Con l'inizio della dialisi si innesca infatti, un circolo vizioso sempre più invalidante:

la muscolatura degli arti superiori e inferiori nonché quella del tronco perdono tono e trofismo, l'apparato cardio-respiratorio diviene meno efficiente allo sforzo, l'astenia e l'adinamia aumentano progressivamente.

A questi deficit funzionali e strutturali contribuiscono molte condizioni presenti nell'uremia cronica tipica del soggetto costretto a fare dialisi quali:

- Malnutrizione
- Infiammazione
- Acidosi metabolica
- Diminuzione della sintesi proteica
- Sarcopenia (fino alla cachessia)
- Insulino-resistenza
- Anemia
- Ipertensione
- Iperlipemia
- Iperparatiroidismo secondario.
- Neuropatia sensitivo-motoria
- Inattività fisica/ Sindrome ipocinetica

Nei pazienti dializzati che svolgono una regolare attività fisica, si può invece evidenziare una riduzione dei fattori di rischio cardiovascolari.

Inoltre, si associa un miglioramento del controllo della pressione arteriosa, del controllo glucidico, del profilo lipidico nonché un miglioramento del tono dell'umore e della qualità della vita.

CAPITOLO 5: CONTRIBUTO PERSONALE

5.1 INTRODUZIONE

Negli ultimi anni, si è cominciato a prestare sempre più attenzione, in ambito medico, alla qualità e allo stile di vita dei pazienti con patologie croniche nefrologiche e in particolare nei pazienti dializzati. In questi pazienti, che si sottopongono a un trattamento sostitutivo, sia la qualità che lo stile di vita sono seriamente compromessi da vincoli oggettivi che la malattia impone e dalle numerose comorbilità fisiche e psichiche. È quindi diventato indispensabile investire risorse, oltre che per migliorare le metodiche dialitiche, anche in studi volti ad indagare e a predisporre adeguati provvedimenti per rendere più “soportabile” la vita del paziente dializzato.

Il livello più compromesso è quello fisico, indotto dallo stile di vita prettamente sedentario e dalla ridotta performance fisica; entrambe queste condizioni impattano in modo negativo sullo stato di benessere generale e sulla qualità di vita rispetto alla salute mentale che, in parte, il paziente recupera.

Le linee guida NKF-KDOQI⁷¹ raccomandano fortemente di incoraggiare i pazienti in dialisi ad incrementare il loro livello di attività fisica ed è stata proprio un’analisi primaria dell’Excite⁷² a dimostrare che nei pazienti in dialisi un programma di esercizio fisico personalizzato ed a bassa intensità migliora la prestazione fisica ed ha un impatto favorevole sulla funzione cognitiva e sulla qualità delle interazioni sociali.

5.2 OBIETTIVI

Pertanto lo scopo di questo studio è stato quello di sviluppare un programma di attività fisica adattata che sulla base delle evidenze scientifiche oggi presenti in letteratura sia in grado di migliorare la performance fisica e la qualità di vita del paziente in trattamento emodialitico.

Abbiamo identificato Obiettivi Primari e Secondari qui di seguito elencati:

Obiettivi Primari

- miglioramento dello stato funzionale
- miglioramento della forza fisica, della resistenza, della flessibilità, dei livelli di energia, del trofismo muscolare
- miglioramento della sarcopenia
- miglioramento della performance fisica e della stabilità posturale
- miglioramento della qualità di vita

Obiettivi Secondari

- stabilizzazione della pressione arteriosa e riduzione del numero di episodi ipotensivi durante la dialisi
- aumento dell'appetito
- riduzione dell'indice di infiammazione

5.3 MATERIALI E METODI

Popolazione in studio

Ad ogni paziente è stata richiesta oralmente la collaborazione e un consenso informato a partecipare al programma di attività fisica adattata.

Sono stati arruolati 48 pazienti in trattamento emodialitico da almeno un anno presso il Centro di Emodialisi dell'Unità di Nefrologia afferente all' Ospedale Policlinico San Martino di Genova, 24 dei quali hanno concluso il protocollo (M= 20 F=4) di età media totale (M=74,5±7.6 F=72±6.5).

Gli altri 24 pazienti sono ancora nelle fasi preliminari e/o stanno continuando il programma.

Tutti i pazienti soddisfacevano i criteri di inclusione ed esclusione qui sotto elencati:

Criteri di Inclusione

- test TUG (time up and go) con tempo inferiore a 30 secondi (soggetti fragili) e inferiore a 10 secondi (soggetti normali)
- capacità di deambulare per 50 metri per 10 minuti, senza farmaci assunti precedentemente al test.
- Età ≥ 60 anni
- Entrambi i generi
- Insufficienza Renale Cronica da almeno 6 mesi (classe > 2)
- Capacità di fornire un consenso informato
- Pazienti sottoposti a trattamento con emodialisi

Criteri di Esclusione

- soggetti con ortostasi non controllata, con evento frattura ossea avvenuto 6 mesi prima dell'arruolamento, con malattie cardio-vascolari (NYHA 4), vestibolari e/o dell'equilibrio gravi, con depressione maggiore non trattata, alcoolismo, sindromi dolorose acute e con presenza di gravi deficit visivi
- Presenza di Delirium incidente (4AT test $>4/12$)
- Presenza di Demenza moderata-severa (MMSE ≤ 15) o disturbi del comportamento non controllati da terapia psicofarmacologica in atto
- Patologie cronico terminali (incluso il cancro)

Esame Clinico

Le variabili descrittive raccolte sono state: età, peso, altezza, BMI, plica tricipitale, circonferenza coscia, circonferenza tricipitale, circonferenza vita, circonferenza fianchi.

Parametri di Laboratorio

I parametri di laboratorio relativi alla malattia renale cronica sono stati determinati con metodiche standard e sono stati presi in considerazione: Glicemia, Colesterolo totale, Albumina, PCR, Transferrina, Emocromo, C3 e C4, Creatinina, Sodio, Potassio, Fosforo. Tutte le misurazioni sono state effettuate dallo stesso laboratorio centrale.

Parametri di Valutazione Motoria

Per valutare e quantificare i cambiamenti nei parametri di performance fisica dei soggetti impegnati, sono stati utilizzati tre differenti tipi di test:

- per la valutazione della forza degli arti inferiori

1) *Chair Stand Test*

2) *Timed get-up and go test*;

- per la valutazione della forza degli arti superiori

3) Dinamometro Digitale Hand-Grip con impugnatura palmare

1) Il “*chair stand test*” è uno dei test clinici più importanti per la valutazione funzionale dei soggetti anziani poiché permette di misurare la forza degli arti inferiori che è correlata alla capacità di eseguire compiti di vita quotidiana come ad esempio salire le scale, alzarsi dalla sedia, etc.

Il test consiste nell'alzarsi da una sedia alta 45 cm il maggior numero di volte possibile in 30 secondi senza utilizzare le braccia che devono essere mantenute incrociate al petto.

Nella tabella sottostante vengono riportati i punteggi di riferimento (valori tra il 25 e il 75 percentile) stratificati per età e sesso. È considerato patologico, sia negli uomini sia nelle donne, un valore inferiore a 8 ripetizioni completate.

Età (anni)	N° ripetizioni Donne	N° ripetizioni Uomini
60-64	12-17	14-19
65-69	11-16	12-18
70-74	10-15	12-17
75-79	10-15	11-17
80-84	9-14	10-15
85-90	8-13	8-14
91-95	4-11	7-12

Tab 6. *Punteggi di riferimento Chair Stand Test*

2) Il *Timed Get-up and Go Test* elaborato da Podsiadlo e Richardson è una versione modificata del Get-up and Go Test.

Questo test permette di valutare il grado di autonomia del soggetto in esame negli spostamenti tipici della vita quotidiana (salire le scale, andare in bagno, uscire di casa etc.). La prova si esegue cronometrando il tempo che il soggetto impiega nell'alzarsi da una sedia fino a tornare alla posizione seduta dopo aver percorso un tragitto della lunghezza complessiva di 3 metri (andata-ritorno).

Chi impiega meno di 20 secondi è di solito autonomo negli spostamenti quotidiani, chi invece impiega più di 30 secondi necessita dell'aiuto altrui per gli spostamenti dentro le mura domestiche e di solito ed è completamente dipendente dagli altri per uscire di casa.

Tutti i test sono stati somministrati prima dell'inizio del programma (tempo 0) e al termine del protocollo di allenamento (tempo 1).

Parametri di Qualità di Vita

- anamnesi alimentare, con intervista delle abitudini alimentari
- valutazione della percezione della fatica con la scala di Borg
- valutazione dell'attività fisica abituale con "RAPA" test
- Quality of life/ Short Form(SF)-36

Protocollo Motorio

Il protocollo ha avuto una durata complessiva di 3 mesi e si è basato su un programma di attività fisica adattata (esercizi aerobici ed esercizi di forza) da svolgere durante le sedute dialitiche.

Il programma prevede una seduta di 10-12 minuti di attività intradialitica suddivisa in due fasi:

1) *fase di lavoro centrale (durata 8-10 minuti)*

2) *fase di defaticamento (durata 2 minuti)*

Al termine di ogni seduta di allenamento è stata eseguita una valutazione della fatica percepita dal soggetto (mediante la scala di Borg) per poter così regolare i carichi di lavoro per le sedute successive.

La scala di percezione dello sforzo (RPE, *Rate of Perceived Exertion*), chiamata anche scala RPE, o scala di Borg in richiamo al suo inventore, Gunnar Borg, serve per valutare la percezione soggettiva dello sforzo fisico in relazione all'entità o intensità dello stesso durante l'attività fisica.

Scala di Borg	Entità della dispnea
0	Nulla
0,5	Estremamente lieve
1	Molto Lieve
2	Lieve
3	Discreto
4	Piuttosto intenso
5/6	Intenso
7	Molto Intenso
8	
9	Quasi insopportabile
10	Insopportabile

Tab 7. *Punteggi Scala di Borg*

1) FASE CENTRALE: Arti Inferiori

Attrezzi utilizzati: Cicloergometro Mini-bike

L'allenamento prevedeva una seduta di 8-10 minuti di attività aerobica con una minicyclette posta sul letto del paziente con intensità pari al 60% della frequenza cardiaca massima calcolata per età. La pedalata è stata eseguita durante il trattamento emodialitico sotto controllo del personale.

1) FASE CENTRALE: Arti Superiori

Attrezzi utilizzati: Banda Elastica e/o Manubrio

In posizione sdraiata, tronco ben fermo, veniva afferrato il manubrio o la banda elastica e si alzava il peso in maniera controllata, mentre veniva eseguita la supinazione dell'avambraccio arrivando con il palmo della mano a contatto con la spalla. Sono state eseguite 3 serie da 10 ripetizioni ciascuna.

2) FASE DEFATICAMENTO

Al termine della sessione di allenamento veniva eseguito un periodo di 2 minuti di defaticamento alla cyclette con intensità pari al 40% della frequenza cardiaca massima calcolata per età.

ANALISI STATISTICA

È stata effettuata un'indagine anamnestica ed un esame obiettivo dei pazienti includendo le loro principali caratteristiche come età, peso, altezza, BMI. Inoltre sono stati inclusi altri parametri obiettivi quali la misurazione della Plica Tricipitale, della Circonferenza Coscia, della Circonferenza Tricipitale, della Circonferenza della Vita e della Circonferenza dei Fianchi.

I valori di laboratorio degli esami routinari e le caratteristiche motorie dei singoli soggetti, così come tutti i parametri precedenti, sono stati analizzati all'inizio e al termine dei tre mesi del protocollo motorio.

I risultati sono stati espressi in termini di medie \pm deviazione standard (DS); la comparazione dei valori è stata effettuata usando test non parametrici U Mann – Whitney e T-test per dati parametrici. L'indagine statistica è stata effettuata per mezzo del software GraphPadPrism 6 (La Jolla,CA,USA). Le correlazioni sono state espresse mediante il test di Pearson. Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

	Media
M/D (n°)	20/4
Età Donne (anni)	72 \pm 6.5
Età Uomini (anni)	74,5 \pm 7.6
Peso (kg)	77.2 \pm 18.5
Altezza (cm)	169.4 \pm 9.2
BMI (kg/m²)	26.8 \pm 5.1

Tab.8 *Caratteristiche dei soggetti*

5.4 RISULTATI

Casistica

Su un totale di **24 pazienti** analizzati, tutti hanno portato a termine il protocollo motorio di 3 mesi. Nella tabella 8 sono evidenziate le caratteristiche soggettive ed oggettive dei pazienti presi in esame.

Dai risultati ottenuti nel confronto tra il tempo basale e il tempo finale, si riscontrano modificazioni dei parametri soggettivi con un decremento dei valori di Plica Tricipitale ($p < 0.79$), Circonferenza Coscia ($p < 0.82$), Circonferenza Vita ($p < 0.76$) e Circonferenza Fianchi ($p < 0.70$).

Si è evidenziato un incremento della Circonferenza Tricipitale ($p < 0.55$), in rapporto all'attività fisica costantemente eseguita nell'arto libero da fistole.

I valori dei parametri considerati sono mostrati nella tabella 9.

Parametri Obiettivi	Basale (T₀)	Dopo 3 mesi (T₃)	P value
Plica Tricipitale (cm)	12.8±8.9	12.17±8.2	<0.79
Circonferenza Coscia (cm)	46.1±6.1	45.7±5.1	<0.82
Circonferenza Tricipitale (cm)	28.4±4.4	29.2±4.5	<0.55
Circonferenza Vita (cm)	103.2±10.3	102.3±10.5	<0.76
Circonferenza Fianchi (cm)	108.6±11.5	107.3±12	<0.70

Tab 9. Parametri obiettivi al tempo basale e dopo 3 mesi espressi in termini di media \pm deviazione standard (SD)

Per quanto riguarda i **Parametri di Laboratorio** non si evince un cambiamento significativo tra l'inizio la fine del progetto come documentato dalla tabella 10; tuttavia tutti i parametri raccolti mostrano un leggero miglioramento meritevole di essere approfondito nel tempo con ulteriori indagini.

Parametri Laboratorio	Basale (T₀)	Dopo 3 mesi (T₁)	P value
Glicemia (mg/dL)	119±57	114±61	<0.84
Colesterolo totale (mg/dL)	136±28	136±21	<0.74
Albumina (g/L)	38.5±4.1	38.2±3.3	<0.78
PCR (mg/L)	9.9±16.6	8.2±10.8	<0.71
Transferrina (g/L)	2.1±0.47	2.8±1.08	<0.80
Emoglobina (g/L)	106±2.8	108±2.9	<0.67
C3 (g/L)	0.97±0.16	0.97±0.14	<0.81
Creatinina (mg/dL)	9.9±2.4	9.1±2.8	<0.69
Sodio (mmol/L)	138±2.9	136±3.1	<0.75
Potassio (mmol/L)	5.1±0.7	5.0±0.9	<0.91
Fosforo (mg/dL)	4.5±1.2	4.6±1.8	<0.87

Tab 10. Parametri di laboratorio al tempo basale e dopo 3 mesi espressi in termini di media \pm deviazione standard (SD)

Al contrario, l'analisi statistica dei **parametri motori**, ha evidenziato un netto miglioramento della performance fisica dei pazienti in esame.

Il **Chair Stand Test** in termini di ripetizioni è aumentato significativamente ($p < 0.02$) da un valore basale di 9.5 ± 3.3 a un livello finale di 10.5 ± 3 .

Inoltre si è evidenziata una significatività statistica anche nel **Timed get-up and go test** nel confronto tra valore iniziale di 12.1 ± 3.2 e valore finale che è sostanzialmente sceso a 8.4 ± 2.6 ($p < 0.003$).

Infine anche per quanto riguarda il test degli Arti Superiori con il **Dinamometro**, si è evidenziato un incremento del valore di 25.4 ± 7.8 al tempo basale ad un valore di 26.4 ± 7.9 al tempo finale ($p < 0.004$).

Parametri Motori	Basale (T ₀)	Dopo 3 mesi (T ₁)	P value
Chair Stand Test (ripetizioni)	9.5 ± 3.3	10.5 ± 3	< 0.02
Timed get-up and go test (sec)	12.1 ± 3.2	8.4 ± 2.6	< 0.0003
Dinamometro (kg)	25.4 ± 7.8	26.4 ± 7.9	< 0.004

Tab 11. Parametri Motori al tempo basale e dopo 3 mesi espressi in termini di media \pm deviazione standard (SD)

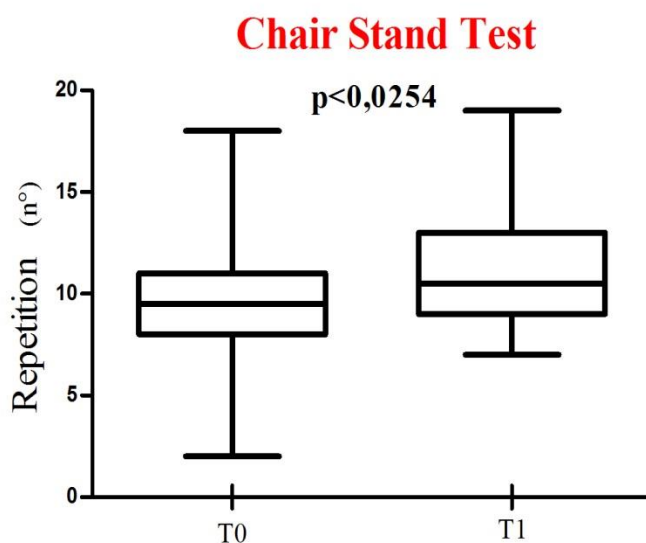


Grafico 1 Confronto tra T0 e T1 del Chair Stand Test

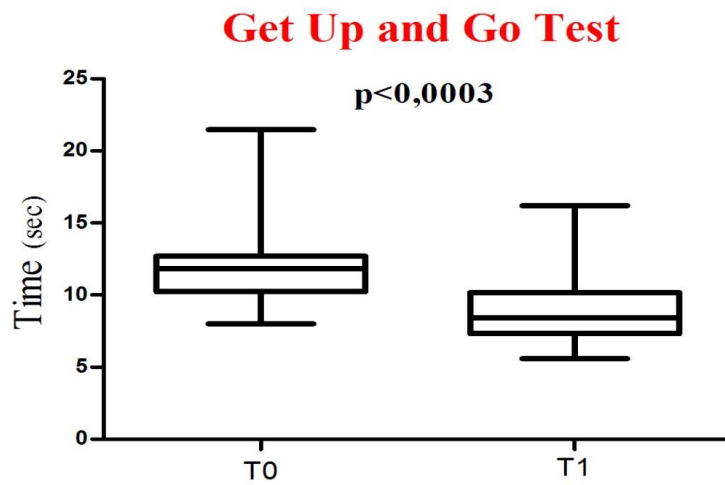


Grafico 2 *Confronto tra T0 eT1 del Get Up and Go Test*

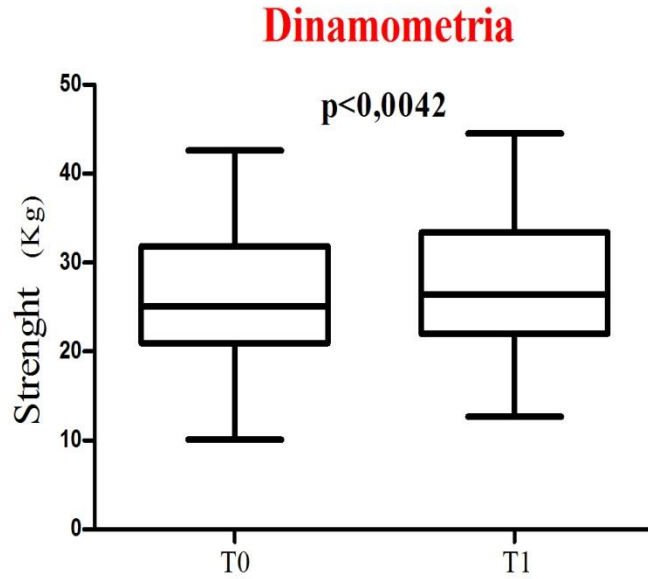


Grafico 3 *Confronto tra T0 eT1 del Dinamometro*

5.5 DISCUSSIONE

Recentemente si è prestata sempre più attenzione alla qualità e allo stile di vita dei pazienti con patologie croniche nefrologiche e in particolare nei pazienti emodializzati. In questi soggetti, che si sottopongono a un trattamento sostitutivo, sia la qualità che lo stile di vita sono seriamente compromessi dalla malattia e dalle co-morbilità della stessa.

I nostri risultati, in linea con le raccomandazioni NKF-KDOQI⁷¹ che auspicano fortemente ai pazienti in dialisi ad incrementare il loro livello di attività fisica, ha evidenziato un significativo miglioramento per quanto riguarda la prestazione fisica e cognitiva e soprattutto sulla qualità dei rapporti inter-sociali.

Gli obiettivi prefissati all'inizio dello studio sono stati ampiamente raggiunti con un incremento dello stato funzionale, della forza muscolare, della resistenza, della flessibilità, e un netto miglioramento della sarcopenia, della performance fisica, della stabilità posturale e quindi della qualità di vita.

Anche gli obiettivi secondari sono stati dimostrati con la stabilizzazione della pressione arteriosa e la riduzione del numero di episodi ipotensivi durante la seduta dialitica, l'aumento dell'appetito e la riduzione dell'indice di infiammazione.

L'esercizio fisico regolare e costante, potrebbe diventare un cardine dei programmi di intervento nella gestione del paziente emodializzato.

La prescrizione dell'attività fisica costituisce una possibilità terapeutica, oggi spesso sottostimata, in una popolazione con una spiccata tendenza alla sedentarietà; in questo contesto, risulta auspicabile una maggiore sensibilizzazione dei pazienti e delle famiglie, oltre che del personale sanitario, relativamente ai benefici che uno stile di vita attivo comporta. Per quanto riguarda il tipo di esercizio fisico, sembra emergere l'opportunità di associare attività aerobica di resistenza a esercizi di potenziamento muscolare con una frequenza di 3-4 volte/settimana, di una durata di 40-60 minuti e con un'intensità del 60-80% della frequenza cardiaca massima. 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.

I nostri dati in accordo con la letteratura, evidenziano come l'attività fisica nei pazienti in emodialisi migliori la prognosi attraverso un programma di esercizi fisici regolari e continuativi.⁷³⁻⁷⁵

Limitazioni dello studio

Nel nostro studio abbiamo valutato gli effetti positivi dell'attività motoria nei pazienti emodializzati, con il riscontro di effetti benefici sul loro stato di salute e sulla loro qualità di vita.

Tuttavia i risultati ottenuti necessitano di un più ampio numero di soggetti, per poter essere confermati.

Così come, la non significatività dei dati obiettivi e di laboratorio, può essere correlata sia all'esiguità del numero dei partecipanti, sia alla finestra temporale ristretta.

Sarà nostra indagine di studio

Inoltre è nostra intenzione, proseguendo nello studio, ottimizzare la nostra esperienza cercando di adattare le linee guida utilizzate al bisogno di ogni singolo paziente, individuando un protocollo personalizzato. Il nuovo arruolamento avrà inoltre lo scopo di promuovere l'attività motoria programmata presso il nostro Centro e di documentare, su una più rappresentativa casistica, il ruolo positivo dell'esercizio fisico nei pazienti emodializzati.

CONCLUSIONI

L'inattività fisica è un comportamento a rischio per la salute e una causa importante dell'impoverimento della massa muscolare con conseguente limitazione funzionale delle normali attività di vita quotidiane.

Al contrario l'attività fisica contribuisce in modo positivo e determinante al miglioramento della forza muscolare, della resistenza, dell'equilibrio e dell'agilità. Questo favorirebbe l'autonomia specialmente nei pazienti in emodialisi e soprattutto la normale vita di relazione.

I soggetti con insufficienza renale cronica e soprattutto quelli in emodialisi, sono sedentari e quindi ad elevato rischio di malattie cardiovascolari. L'introduzione di un programma di esercizio fisico aerobico mirato, potrebbe migliorare la prognosi di questi pazienti e la loro conseguente performance fisica. Tuttavia nella gestione odierna di questi pazienti è ancora poco utilizzata una corretta "prescrizione" dell'attività fisica da svolgere.

BIBLIOGRAFIA

1. Guilbert JJ. The world health report 2002 - reducing risks, promoting healthy life. *Educ Health (Abingdon)* 2003; 16 (2): 230.)
2. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B et al. *Exercise standards for testing and training: a statement for health care professionals from the American Heart Association*. *Circulation*. 2001;104:1694-740.
3. Yates T, Davies M, Gorely T, Bull F et al. *Rationale, design and baseline data from the Pre-diabetes Risk Education and Physical Activity Recommendation and Encouragement (PREPARE) programme study: a randomized controlled trial*. *Patient Educ and Couns*. 2008;72:264-271.
4. Astran PO, Rodahl K, Dahl H, Stromme S; *Textbook of Work Physiology 4th Edition 2003*.
5. Lucini D. *Relazione: Medicina dello Sport: l'esercizio fisico come terapia. Metodologia ed ambiti applicativi*. *Internal and Emergency Medicine* 2007;2: S124-141.
6. Howley ET, Bassett DR Jr, Welch HG. *Criteria for maximal oxygen uptake: review and commentary*. *Med Sci Sports Exerc*. 1995 Sep; 27 (9): 1292-301.
7. Kempeneers G, Noakes TD, van Zyl-Smit R, et al. Skeletal muscle factors limits the exercise tolerance of renal transplant recipients: effects of a graded exercise training program. *Am J Kidney Dis* 1990; 16 (1): 57-65.
8. Violan MA, Pomes T, Maldonado S, et al. Exercise capacity in hemodialysis and renal transplant patients. *Transplant Proc* 2002; 34 (1): 417-8.
9. Painter PL, Hector L, Ray K, et al. A randomized trial of exercise training after renal transplantation. *Transplantation* 2002; 74 (1): 42-8.
10. Giada F, Biffi A, Agostoni P, et al. Exercise prescription for the prevention and treatment of cardiovascular diseases: part I. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008; 9 (5): 529-44.
11. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104 (14): 1694-740.
12. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346 (6): 393-403.
13. Palatini P, Visentin P, Dorigatti F, et al. Regular physical activity prevents development of left ventricular hypertrophy in hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30 (2): 225-32.
14. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. *Nature* 2008; 454 (7203): 463-9.

15. Olsen RH, Krogh-Madsen R, Thomsen C, Booth FW, Pedersen BK. Metabolic responses to reduced daily steps in healthy nonexercising men. *JAMA* 2008; 299 (11): 1261-3.
16. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin6. *Physiol Rev* 2008; 88(4): 1379-406.
17. Green DJ. Exercise training as vascular medicine: direct impacts on the vasculature in humans. *Exerc Sport Sci Rev* 2009; 37 (4): 196-202
18. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B. Wasting, but not malnutrition predicts cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (9): 2181-3.
19. 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 Int* 2007; 71 (2): 146-52.
20. Painter PL, Nelson-Worel JN, Hill MM, et al. Effects of exercise training during hemodialysis. *Nephron* 1986; 43 (2):87-92.
21. Bohm CJ, Ho J, Duhamel TA. Regular physical activity and exercise therapy in end-stage renal disease: how should we move forward? *J Nephrol* 2010; 23 (3): 235-43.
22. Fuhrmann I, Krause R. Principles of exercising in patients with chronic kidney disease, on dialysis and for kidney transplant recipients. *Clin Nephrol* 2004; 61 (Suppl. 1): S14-25.
23. Cheema B, Abas H, Smith B, et al. Progressive exercise for anabolism in kidney disease (PEAK): a randomized, controlled trial of resistance training during hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (5): 1594-601.
24. Kutner NG, Zhang R, Bowles T, Painter P. Pretransplant physical functioning and kidney patients' risk for posttransplantation hospitalization/death: evidence from a national cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1 (4): 837-43.
25. Yango AF, Gohh RY, Monaco AP, et al. Excess risk of renal allograft loss and early mortality among elderly recipients is associated with poor exercise capacity. *Clin Nephrol* 2006;65 (6): 401-7.
26. Hartmann EL, Kitzman D, Rocco M, et al. Physical function in older candidates for renal transplantation: an impaired population. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4 (3): 588-94.
27. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461–470.
28. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association

- Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003; 42: 1050–1065.
29. Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet* 2000; 356: 147–152.
 30. Marcus Gomes Bastos, Gianna Mastroianni Kirsztajn. Chronic kidney disease: importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve outcomes in patients not yet on dialysis. *J Bras Nefrol* 2011;33(1):74-87.
 31. Mandreoli M, Gibertoni D, Zuccalà A, Fantini MP, Lenzi J, Santoro A, Rucci P. A clinical stratification tool for chronic kidney disease progression rate based on classification tree analysis; for the Prevention of Renal Insufficiency Progression (PIRP) Project. *Nephrol Dial Transplant.* (2013)0;1-9, doi: 10.1093/ndt/gft444).
 32. Lysaght MJ. J Maintenance dialysis population dynamics: current trends and long-term implications. *Am Soc Nephrol* 2002; 13(Suppl 1): S37–S40.
 33. KDIGO Summary of recommendation statements.. *Kidney Int* 2013; 3(Suppl):5.
 34. KDOQI: *Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification.* *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2suppl 1) S1-S266.
 35. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. *Practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification.* National Kidney Foundation *Ann Intern Med* 2003; 139:137.
 36. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. *Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).* *Kidney Int* 2005; 67:2089.
 37. *Summary of recommendation statements. KDIGO.* *Kidney Int* 2013; 3(Suppl):5.
 38. Levey AS, De Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske BL, Eckardt KU. *The definition, classification and prognosis of chronic disease: a KDIGO Controversies Conference report.* *Kidney Int.* 2011; 80:17-28.
 39. Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual model of MRC: applications and implications. *Am. J Kidney Dis* 2009; 53:S4.
 40. *Agency for Healthcare Research and Quality Effective Health Care Program Chronic Kidney Disease Stages 1-3: Screening, Monitoring, and Treatment;*
 41. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH: The incidence of comorbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 9: 88, 2009

42. Center for Disease Control and Prevention (USA). Prevalence of Chronic Kidney Disease and Associated Risk Factors - United States, 1999-2004. *MMWR* 2007;56:161-165.
43. Zoccali C, Kramer A, Jager KJ. Chronic kidney disease and end-stage renal disease: a review produced to contribute to the report 'the status of health in the European Union: towards a healthier Europe. *NDTPlus* 2010; 3: 213–224
44. Stevens PE, O'Donoghue DJ, de Lusignan S, Van Vlymen J, Klebe B, Middleton R, Hague N, New J, Farmer CK. Chronic kidney disease management in the United Kingdom: NEOERICA project results. *Kidney Int.* 2007;72:92-99.
45. Gambaro G, Yabarek T, Graziani MS, Gemelli A, Abaterusso C, Frigo AC, Marchionna N, Citron L, Bonfante L, Grigoletto F, Tata S, Ferraro PM, Legnaro A, Meneghel G, Conz P, Rizzotti P, D'Angelo A, Lupo A; INCIPE Study Group. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1946-53.
46. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske BL, Eckardt KU. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* 2011;80:17-28.
47. Chronic Kidney Disease National clinical guideline for early identification
48. United States Renal Data System Annual data report :incidence and prevalence of ESRD (2003) *Am J Kidney Dis.*2003;42(suppl.5):S 37-173
49. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Dic.* 1994;23:171-75
50. Klag MJ; Whelton PK, Randall BL, et al. End- stage renal disease in African. Americans and white men; 16 year MRFIT findings. *JAMA* 1997; 277:1297-98
51. Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC, et al. Risk factors for chronic Kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc. Nephrol* 2003;14 :2934-41.
52. Iseki K. The Okinawa Screening Program *J Am Soc. Nephrol* 2003; 7 (suppl. 2) S127-30.
53. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the DCCT. *Kidney Int.* 1995; 47:1703-20.
54. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes; the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS64) *Kidney Int.* 2003;63:225-32.
55. Pinto- Sietsma SJ, Mulder J, Janssen WM, et al Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in non diabetic persons

- Ann Intern Med 2000 Oct 17; 133 (8) 585-91.
56. Perneger TV, Whelton PK, Puddey IB, et al Risk of end-stage renal disease associated with alcohol consumption Am J Epidemiol 1999;150:1275-81.
 57. Tofovic SP, Jackson EK Effects of long-term caffeine consumption on renal function in spontaneously hypertensive heart failure prone rats. J Cardiovasc Pharmacol 1999 ;33:360-66.
 58. Klag MJ, Whelton PK, Perneger TV, Analgesics and chronic renal disease. Curr Opin Nephrol Hypertens 1996;5: 236-41.
 59. Morlans M, Laporte JR, Vidal X et al. End- stage renal disease and non narcotic analgesics : a case control study. Br J Clin. Pharmacol 1990;30:717-23.
 60. Marcum ZA et al. *Medication nonadherence: a diagnosable and treatable medical condition.* JAMA 2013;309:2105-2106.
 61. Sprangers B et al. *Late referral of patients with chronic kidney disease: no time to waste.* Mayo Clin Proc 2006; 81:1487-1494.
 62. Levin A et al. *Multidisciplinary predialysis programs: quantification and limitations of their impact on patient outcomes in two Canadian settings.* Am J Kidney Dis 1997; 29: 533-540.
 63. Levin a et al. *The need for optimal and coordinated management of CKD* KI 2005 Suppl 99; S7-S10.
 64. Komenda P et al. *Analysis of cardiovascular disease and kidney outcomes in multidisciplinary chronic kidney disease clinics: complex disease requires complex care models.* Curr Opin Nephrol Hypert 2006;15:61-66.
 65. Devins GM et al. *Predialysis psychoeducational intervention extends survival in CKD: a 20-year follow-up.* Am J Kidney Dis 2005; 46:1088-1098.
 66. Goldstein M et al. *Multidisciplinary predialysis care and morbidity and mortality of patients on dialysis.* Am J Kidney Dis 2004; 44:706-714.
 67. Mendelssohn DC et al. *Coping with the CKD epidemic: the promise of multidisciplinary team-based care.* Nephrol Dial Transplant 2005;20:10-12.
 68. Teng HL et al. *Effects of Targeted Interventions on Lifestyle Modifications of Chronic Kidney Disease Patients: Randomized Controlled Trial.* Western Journal of Nursing Research Avril 2013 XX(X) 1–21.
 69. Curtis BM et al. *The short- and long-term impact of multi-disciplinary clinics in addition to standard nephrology care on patient outcomes.* Nephrol Dial Transpl 2005; 20: 147-154.
 70. Ricardo AC et al. *Adherence to a healthy lifestyle and all-cause mortality in CKD.* Clin J Am Soc Nephrol 2013; 8: 602-9

71. KDOQI. Clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. Am J Kidney Dis. 2005;45:16–153. www.kidney.org/professional/guidelines
72. Baggetta R. et al Effect of a home based, low intensity, physical exercise program in older adults dialysis patients: a secondary analysis of the EXCITE trial
BMC Geriatrics (2018) 18:248
73. Yamamoto S, Matsuzawa R, Abe , et al. *Utility of regular management of physical activity and physical function in hemodialysis patients.*
Kidney Blood Press Res.2018;43(5):1505-15
74. Qiu Z, Zheng K, Zhang H, et al. *Physical exercise and patients with chronic renal failure: a meta-analysis.*
Biomed Res Int 2017;2017:7191826.
75. Manfredini F, Malamaci F, D'Arrigo G, et al. *Exercise in patients on dialysis: a multicenter common randomized clinical trial.*
J Am Soc Nephrol 2017 Apr;28(4):1259-68.