Università degli Studi di Padova

Corso di laurea magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina

Direttore: Prof. Roberto Vettor

U.O.C. Medicina dello Sport e dell'Esercizio

Direttore: Prof. Andrea Ermolao

Tesi di Laurea

Associazione tra livello di attività fisica, capacità funzionale ed eventi cardiovascolari in una popolazione di pazienti trapiantati di rene: un'analisi di follow-up a medio termine.

Relatore:
Prof. Andrea Ermolao

Correlatrice:
Dott.ssa Giulia Quinto

Laureando:
Enrico Parise

Anno accademico 2021/2022

Indice

RIASSUNTO **1**

ABSTRACT **3**

1 Introduzione **5**

1.1 Cenni di anatomia e fisiologia renale 5

1.1.1 Struttura renale 6

1.1.2 La vascolarizzazione renale 6

1.1.3 La Fisiologia renale 7

1.2 La malattia renale cronica 8

1.2.1 Epidemiologia ed Eziologia 8

1.2.2 Fisiopatologia della malattia renale cronica 9

1.2.3 Clinica e stadiazione 9

1.2.4 Management e trattamento dialitico 12

1.2.5 Il trapianto di rene 15

1.3 Rischio cardiovascolare nel paziente con trapianto di rene 18

1.3.1 Fattori di rischio tradizionali 21

1.3.2 Fattori di rischio non tradizionali 26

1.3.3 I MACE 28

1.4 Valutazione funzionale e prescrizione di esercizio di fisico nel paziente con trapianto di rene 32

1.4.1 Il ruolo della fitness nella riduzione di eventi cardiovascolari nei pazienti con trapianto renale 34

1.4.2 Parametri per definire l'intensità di esercizio fisico 37

1.4.3 Struttura della prescrizione di esercizio fisico 40

1.4.4 La prescrizione di esercizio fisico nel nefrotrapiantato . . 41

1.4.5 Controindicazioni all'esercizio fisico nel nefrotrapiantato . 43

1.5 Il test cardiopolmonare 44

1.5.1 Le variabili principali del CPET 45

1.5.2 Esecuzione del test cardiopolmonare 46

1.5.3 Controindicazioni all'esecuzione del CPET 48

2 Scopo dello studio **49**

3 Materiali e Metodi **51**

3.1 Disegno dello studio 51

3.1.1 Popolazione 51

3.1.2 Criteri di esclusione 51

3.1.3 Flow chart dello studio 52

3.2 Protocollo sperimentale 53

3.2.1 Test cardiopolmonare 53

3.2.2 Questionario GPAQ 54

3.2.3 Questionario anamnestico 56

3.3 Analisi statistica 56

4 Risultati **59**

4.1 Popolazione 59

4.2 Dati CPET 62

4.3 Dati Questionario GPAQ 64

4.4 Dati Questionario Anamnestico 65

5 Discussione **67**

6 Conclusioni **75**

BIBLIOGRAFIA **77**

Riassunto

Introduzione

I soggetti nefrotrapiantati presentano un maggior rischio cardiovascolare e una minore fitness cardiorespiratoria. Questa è associata ad un'aumentata mortalità per tutte le cause e può ridurre drasticamente la qualità di vita. La valutazione della capacità funzionale e conseguentemente una prescrizione di esercizio fisico personalizzato sono quindi fondamentali a fini prognostici e terapeutici. Inoltre, questi pazienti hanno un maggior rischio infettivo. Pochi dati sono presenti in letteratura riguardo l'incidenza e la gravità di infezione da Sars-Cov-2 in questa popolazione specifica.

Scopo dello Studio

Valutare in una popolazione di nefrotrapiantati se la capacità funzionale, espressa tramite massimo consumo di ossigeno (VO_2peak/Kg) misurato al test cardiopolmonare, ed il livello di attività fisica sono fattori determinanti per il rischio di eventi cardiovascolari maggiori (MACE) post-trapianto a medio-lungo termine. Valutare l'incidenza e la gravità di infezione da SARS CoV 2 in questa popolazione.

Materiali e Metodi

168 pazienti nefrotrapiantati tra il 2014 e il 2018 con un follow-up di circa 6 anni sono stati studiati. Durante la visita post-trapianto (3-12 mesi dopo) essi sono stati sottoposti a test da sforzo cardiopolmonare e questionario GPAQ in forma autocompilativa. Sono stati rilevati i parametri cardiopolmonari sia al picco dell'esercizio, che sottomassimali. A Luglio 2022, in occasione del follow-up, sono stati sottoposti telefonicamente a questionario GPAQ e questionario anamnestico, tramite il quale si sono ricavate le informazioni riguardanti livello di attività fisica, presenza/assenza di MACE e infezione da SARS CoV 2. I dati sono stati tabulati ed analizzati tramite il programmma SPSS v.23 con modelli di regressione multivariata, associazione lineare di Pearson, t-Student per confronto tra medie e chi-quadrato per confronto tra variabili dicotomiche.

Risultati e Discussione

In questo studio si è riscontrato che soggetti con valori di VO_2peak/Kg minore hanno un maggior rischio di eventi cardiovascolari maggiori a medio-lungo

termine (Hazard Ratio 0,86; IC95% 0,78-0,96). I soggetti che hanno subito un MACE avevano post trapianto una media di VO_2peak/Kg pari a 19,97 ml/min/Kg, significativamente minore rispetto a coloro i quali non hanno avuto eventi (VO_2peak/Kg pari a 25,7 ml/min/Kg). Pazienti con MACE, inoltre, presentavano livelli di attività fisica significativamente ridotti rispetto al gruppo di soggetti senza eventi (658 METs/week vs 1794 METS/week; $p < 0{,}001$). Sebbene il questionario somministrato pochi mesi post-trapianto abbia evidenzato limiti di affidabilità, il livello di attività fisica dei pazienti si è mantenuto costante nel tempo. Riguardo l'infezione da SARS CoV 2, se si valuta il sottogruppo che ha avuto la malattia in forma severa rispetto agli altri pazienti, ne risulta una differenza significativa in termini di capacità funzionale, molto minore in chi poi ha avuto forma severa di patologia.

In conclusione, una diminuita capacità funzionale e un ridotto livello di attività fisica sembrano essere associati ad un maggior rischio di sviluppare eventi cardiovascolari maggiori a medio-lungo termine in soggetti nefrotrapiantati.

Abstract

Background

Kidney transplant recipients (KTRs) have an increased cardiovascular risk and lower cardiorespiratory fitness. This is associated with increased all-cause mortality and can drastically reduce quality of life. Therefore, assessment of functional capacity and consequently an individualized physical exercise prescription are important for prognostic and therapeutic purposes. In addition, these patients have an increased infectious risk. In literature few data describe the incidence and severity of Sars CoV 2 infection in this specific population.

Aim of the Study

To evaluate in a KTRs population whether functional capacity, expressed as maximum oxygen consumption (VO_2peak/Kg) measured by cardiopulmonary exercise testing, and physical activity level are determinants of the risk of major cardiovascular events (MACE) post-transplantation in the medium to long term. To assess the incidence and severity of SARS CoV 2 infection in this population.

Materials and Methods

168 KTRs, transplanted between 2014 and 2018 with a follow-up of about 6 years were studied. During the post-transplant visit (3-12 months later) they underwent to a cardiopulmonary exercise testing and GPAQ questionnaire (self-completion form). Cardiopulmonary parameters were measured at both exercise peak and submaximal exercise. In July 2022, during follow-up, patients were submitted the GPAQ and anamnestic questionnaire by telephone, through which information regarding level of physical activity, presence/absence of MACE and SARS-CoV infection 2 were obtained. Data were tabulated and analyzed by the SPSS v.23 software with multivariate regression models, Pearson's linear association, t-Student for means' comparison and chi-square test for evaluation of dichotomous variables.

Results and Discussions

In this study, data shows that subjects with lower VO_2peak/Kg values have an higher risk of major cardiovascular events in the medium to long term (Hazard Ratio 0.86; IC95% 0.78-0.96). Subjects who underwent MACE had a mean

VO_2peak/Kg of 19.97 ml/min/Kg post-transplant, significantly lower than those who had no events (VO_2peak/Kg of 25.7 ml/min/Kg). Patients with MACE also had levels of physical activity significantly reduced compared with the ones without events (658 METs/week vs 1794 METS/week; $p < 0.001$). Although the questionnaire administered a few months post-transplantation showed reliability limitations, the patients' physical activity level remained constant over time. Regarding SARS CoV 2 infection, evaluating subgroup of patients with severe disease (hospitalization and/or death), a significant lower functional capacity was described when compared to other subjects.

In conclusion, lower functional capacity and reduced physical activity level appear to be associated with an increased risk of major cardiovascular events in medium-long term in KTRs.

Introduzione

1.1 Cenni di anatomia e fisiologia renale

I reni sono organi situati nella regione posteriore dell'addome, ai lati della colonna vertebrale, nelle fosse lombari, in sede retroperitoneale e circondati da tessuto adiposo. Essi non sono perfettamente simmetrici, ma presentano una localizzazione anatomica leggermente differente fra rene destro e sinistro. Rispetto al rachide essi si estendono dal margine inferiore della 11ª vertebra toracica al margine superiore della 3ª vertebra lombare. Il rene destro è più basso del sinistro di circa 1,5-2 cm per il rapporto che contrae con il fegato. Solitamente il rene sinistro è di dimensioni maggiori. [1]

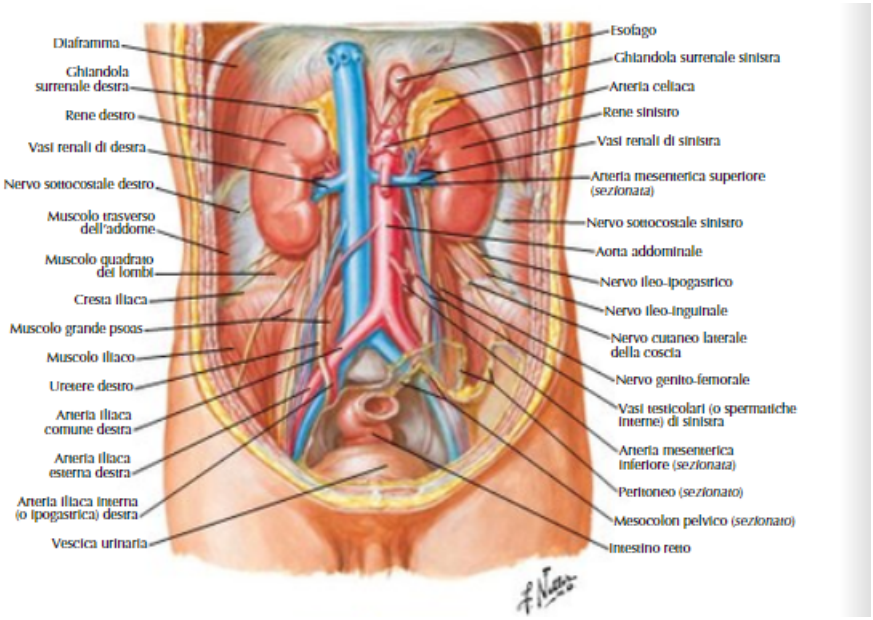

Figura 1: Reni in situ: veduta anteriore[2]

1.1.1 Struttura renale

I reni sono costituiti da un parenchima e uno stroma (interstizio renale). Esso è rivestito alla superficie da una capsula propria, la capsula fibrosa.

Il parenchima si può dividere in 2 zone distinte: una profonda, la zona midollare e una superficiale, la zona corticale, che avvolge la precedente. La zona midollare risulta nell'insieme organizzata in formazioni coniche, le piramidi renali, che con la loro base, continuano nella sostanza corticale , mentre con il loro apice, vanno a costituire le papille renali. Il parenchima è rappresentato da un insieme di unità elementari, i nefroni, ai quali è legata la funzione uropoietica, e da un sistema di dotti escretori, i quali trasportano l'urina verso l'apice delle piramidi renali e quindi nei calici, oltre a provvedere a modificarne la composizione.[1] I nefroni rappresentano le unità funzionali del rene, avendo il compito di filtrare il plasma e formare l'urina. Infine, il dotto collettore, completa il processo di concentrazione dell'urina, che attraverso di esso si porta ai calici renali, nella pelvi renale.[3]

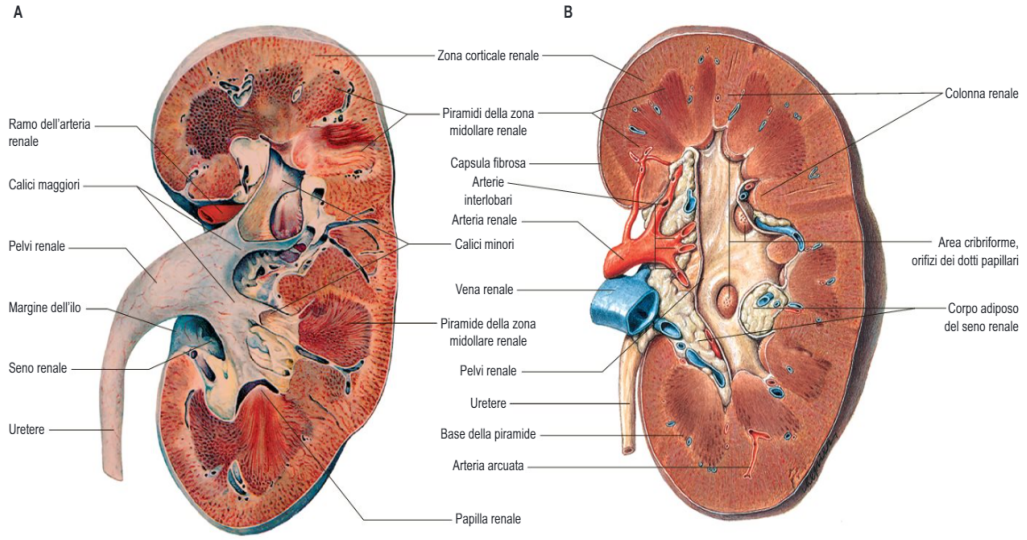

Fig. 66.9 Emisezione verticale obliqua del rene sinistro: tipico aspetto macroscopico della zona corticale e della zona midollare del rene, e strutture principali dell'ilo renale. **A.** Il tessuto adiposo del seno renale e la maggior parte dei principali vasi in corrispondenza dell'ilo sono stati rimossi, mentre la pelvi renale non è stata sezionata. **B.** La pelvi renale è stata sezionata per mettere in evidenza le arterie interlobari. (B. Da Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15th ed, Elsevier, Urban and Fischer. Copyright 2013, con autorizzazione.)

Figura 2: Anatomia dei reni[3]

1.1.2 La vascolarizzazione renale

Per svolgere la loro funzione emuntoria, i reni necessitano di una ricca vascolarizzazione, garantita dalle arterie renali. Circa il 20% del sangue della gittata cardiaca fluisce attraverso questi organi. L'origine dell'arteria renale di

ciascun lato si trova nella superficie laterale dell'aorta all'altezza della 1ª vertebra lombare. L'arteria renale destra, leggermente più lunga, decorre dietro la vena cava inferiore, coperta dalla testa del pancreas e dalla porzione discendente del duodeno, mentre quella di sinistra è coperta dal corpo del pancreas. Ciascuna arteria renale si dirige poi verso l'ilo del rispettivo rene, decorrendo dietro la vena omonima. Con riferimento alla modalità di divisione dell'arteria renale è possibile individuare cinque segmenti vascolari, irrorati ciascuno da un'arteria segmentale, le quali hanno già i caratteri funzionali delle arterie terminali. Esse si dividono ulteriormente nel seno renale in arterie interlobari, le quali si portano alla sostanza corticale, incurvandosi e ramificandosi in arterie arcuate. Dalle arterie arcuate originano due tipi di rami collaterali: le arterie interlobulari e le arterie rette. Le interlobulari si dirigono verso la periferia del rene, decorrendo fra i raggi midollari. Da esse originano, come rami collaterali, le arteriole afferenti dei glomeruli renali. Le arterie rette si portano, invece, con decorso rettilineo, fino all'apice delle piramidi renali, formando reti capillari peritubulari.[1] [3]

1.1.3 La Fisiologia renale

I reni svolgono numerose funzioni fisiologiche, le quali possono essere riassunte in quattro principali: regolazione dell'equilibrio idroelettrolitico e acido-base; filtrazione ed escrezione dei prodotti del metabolismo; regolazione della pressione sanguigna e secrezione di sostanze endocrine.[4]

Circa il 20% del flusso plasmatico renale viene filtrato a livello dei glomeruli. La barriera di filtrazione è costituita da 3 strati: l'endotelio dei capillari glomerulari, la membrana basale e l'epitelio della capsula di Bowman, costituito dai podociti. La frazione di filtrazione è regolata dalla variazione delle resistenze a livello pre e post-glomerulare. La filtrazione ha come scopo la regolazione dell'equilibrio elettrolitico e l'escrezione dei prodotti del metabolismo.[4]

La regolazione pressoria da parte del rene avviene attraverso il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS). La renina è un enzima proteolitico che controlla la formazione dell'angiotensina II.[5] In particolare, la renina scinde dall'angiotensinogeno prodotto dal fegato nel plasma, l'angiotensina I, formando appunto l'angiotensina II, per mezzo dell'idrolisi enzimatica catalizzata dall'Angiotensin Converting Enzyme (ACE). L'angiotensina II ha azione vasocostrittrice e stimola la secrezione di aldosterone dalla corticale del surrene, causando ritenzione di Na+ ed aumento del volume extracellulare. In conseguenza di questi 2 meccanismi, la pressione aumenta. Oltre a ciò, l'angiotensina II stimola la secrezione di ADH (aumento di riassorbimento di acqua

nel dotto collettore) e il riassorbimento di Na+ nel tubulo prossimale.[4] A livello endocrino il rene si occupa principalmente della formazione del calcitriolo, metabolita attivo della vitamina D. La regolazione della concentrazione di calcitriolo è dovuta all'enzima 1-a-idrossilasi, a sua volta controllato dal paratormone (PTH). Gli organi bersaglio del calcitriolo sono soprattutto l'intestino ma anche lo stesso rene. Un altro importante ormone prodotto dal rene è l'eritropoietina (EPO), la quale regola la proliferazione dei precursori degli eritrociti nel midollo osseo e, di conseguenza, la capacità di trasporto dell'ossigeno nel sangue. Lo stimolo alla produzione di EPO è la diminuzione della pressione parziale di ossigeno nell'interstizio della corticale.[4]

1.2 La malattia renale cronica

La malattia renale cronica (**C**hronic **K**idney **D**isease o **CKD**) è definita come la presenza di anormalità strutturali e/o funzionali del rene per un tempo maggiore di 3 mesi, che abbiano un impatto consistente sulla salute e sulla qualità di vita del singolo paziente. Essa è caratterizzata da una progressione lenta, ma irreversibile. Inoltre è noto che la presenza della suddetta patologia comporti un rischio maggiore di complicanze e mortalità, specialmente di tipo cardiovascolare.[6]

1.2.1 Epidemiologia ed Eziologia

La malattia renale cronica è molto prevalente nella popolazione generale, tanto che negli USA si stima una prevalenza del 15%, con una tendenza in aumento. Per di più è interessante il fatto che 9 adulti su 10 con CKD non siano consapevoli di essere in questa condizione.[7]

Il crescente trend di prevalenza e di incidenza della CKD può essere dovuto al concomitante invecchiamento della popolazione e all'aumento di comorbidità, come ipertensione, diabete ed obesità. Il tasso di mortalità è però diminuito, a causa della riduzione degli eventi fatali cardiovascolari e infettivi.[8]

Per quanto riguarda l'eziologia, le due cause senza dubbio più comuni e di fondamentale rilevanza di malattia renale cronica sono: la nefropatia diabetica e la nefrosclerosi ipertensiva. Altre cause, comunque importanti, possono essere: la malattia nefrovascolare, le glomerulonefriti, la malattia policistica renale, le nefriti interstiziali, la nefropatia da HIV, forme rare di malattie renali congenite e il rigetto cronico nell'insufficienza da trapianto renale.[9]

Di conseguenza, si può dire con certezza che diabete e ipertensione rappresentano i 2 principali fattori di rischio di CKD nell'adulto, in aggiunta a malattie cardiovascolari precedenti, storia familiare o personale di malattia renale, obesità ed età avanzata.

1.2.2 Fisiopatologia della malattia renale cronica

Si stima che una riduzione di filtrato glomerulare si verifichi quasi costantemente nell'individuo sano, a partire dal quinto decennio di vita e sia pari a 0,75 ml/min/anno. L'evoluzione del danno renale cronico è dovuta sia alla causa iniziale, sia ai successivi eventi, che attivano i fattori non immunologici di progressione. Spesso le nefropatie glomerulari presentano un'evoluzione rapida, con una progressiva estensione delle lesioni da segmentali (alcune anse di un glomerulo) e focali (solo alcuni glomeruli colpiti) a globali e diffuse. Questo è il caso delle glomerulopatie primitive o secondarie a malattie sistemiche (lupus eritematoso sistemico, diabete), in cui la progressiva comparsa di fibrosi interstiziale e atrofia dei tubuli si correla con la progressione di CKD. Un altro meccanismo coinvolge i mediatori "non immunologici" di progressione: iperfiltrazione glomerulare, ipertensione e proteinuria.[10]

Indipendentemente dalla patologia che la determina, alla base della Malattia renale cronica vi è una progressiva riduzione del numero dei nefroni funzionanti. Si sviluppa un'ipertrofia dei nefroni residui e un transitorio incremento della velocità di filtrazione glomerulare (GFR). L'iperfiltrazione è conseguente a una vasodilatazione dell'arteriola afferente, che produce un iperafflusso ematico e la trasmissione di elevati valori di pressione al glomerulo, associati a costrizione dell'arteriola efferente, in risposta all'angiotensina II liberata localmente. La combinazione di aumento delle resistenze postglomerulari e iperafflusso ematico determina un incremento dell'ultra filtrazione nei capillari glomerulari, che a sua volta produce aumento del filtrato glomerulare nei singoli nefroni e proteinuria. Ne consegue un danno che provoca la distorsione dell'architettura glomerulare, con perdita della funzione podocitaria e distruzione della barriera di filtrazione. Tutto ciò conduce alla sclerosi e alla degenerazione dei nefroni rimasti, con una progressiva perdita della funzione renale.[9] [10]

1.2.3 Clinica e stadiazione

La CKD può rimanere clinicamente silente fino agli stadi più avanzati. La presentazione clinica iniziale spesso è acuta, tuttavia non è infrequente che la

diagnosi venga effettuata in stadio avanzato, dopo il riscontro di ipertensione o in seguito ad analisi routinarie di laboratorio.

Le linee guida di riferimento attuali si rifanno ancora alla stadiazione KDIGO del 2012 (figura 3).[6]

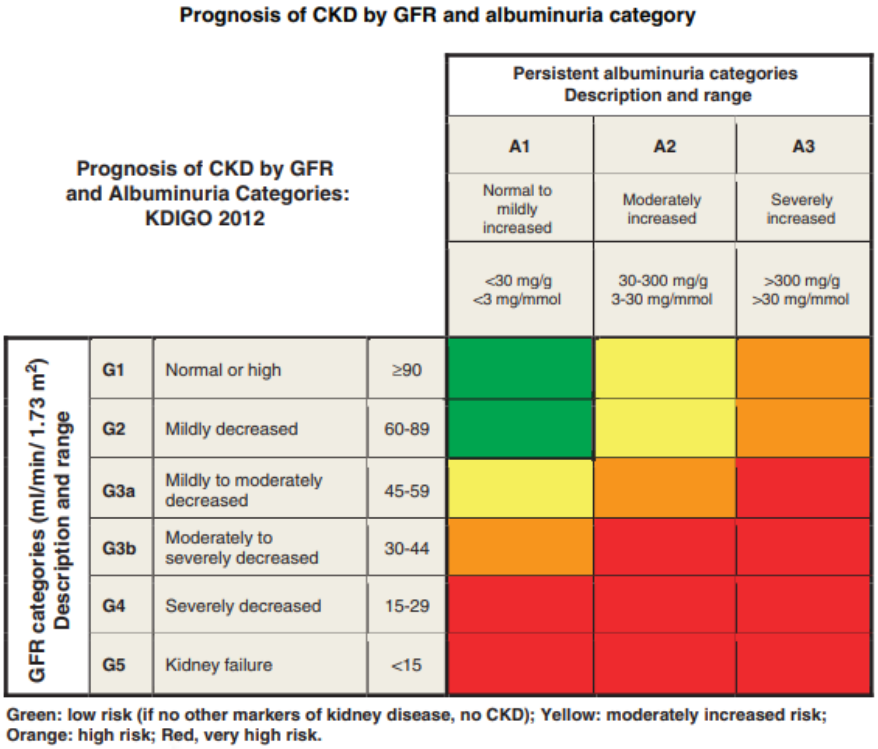

Figura 3: Stadiazione KDIGO 2012 della Malattia renale cronica[6]

Stadio 1

Lo stadio 1 è caratterizzato dalla presenza di alterazioni renali biochimiche o morfologiche, in assenza di riduzione del filtrato glomerulare. Ciò può essere dovuto sia a cause acquisite (ostruzione, reflusso vescico-ureterale, displasia renale), sia a cause ereditarie. Definiscono questo stadio quindi, alterazioni del rene ai test di imaging (per esempio, il rene assume all'ecografia una forma più globosa, dovuta alla riduzione del rapporto diametro longitudinale/diametro trasversale; oppure vi è la possibilità di riscontrare una riduzione dello spessore cortico-midollare) e le cosiddette anomalie urinarie oligosintomatiche (proteinuria, microalbuminuria, microematuria).[11] La microalbuminuria rappresenta gli stadi iniziali, potenzialmente reversibili, della nefropatia diabetica e

ipertensiva. La presenza di macroalbuminuria (> 300 mg/die) va attentamente valutata sia per le complicanze associate (rischio trombotico, dislipidemia e aterosclerosi), sia per la possibilità di intervento terapeutico precoce.[10]

Stadio 2

Fanno parte di questo stadio pazienti che allo stadio 1 presentavano alterazioni biochimiche o strutturali del rene, ma anche pazienti la cui riduzione del filtrato è dovuta o al fisiologico invecchiamento o all'azione di patologie a lenta progressione (come la maggior parte degli ipertesi essenziali). È importante distinguere quali pazienti siano a rischio di progressione o di sviluppare le complicanze dell'insufficienza renale e meritino quindi, una valutazione specialistica, dai pazienti la cui funzione rimarrà stabile o che non svilupperanno complicanze conseguenti alla riduzione del filtrato. Da un punto di vista laboratoristico, questa fase è associata ad un lieve incremento dei valori di creatinina o di cistatina C. Possono essere presenti, infine, disturbi della minzione o altre anomalie urinarie.[10]

Stadio 3

Nello stadio 3 si può riscontrare un maggiore rialzo dei valori di creatinina e un incremento dei valori di urea. Iniziano, inoltre, a comparire alcune delle complicanze dell'insufficienza renale, come l'anemia, dovuta alla ridotta sintesi di eritropoietina. La maggior parte dei pazienti in questo stadio è ipertesa e ciò sicuramente concorre ad aumentare ulteriormente il rischio cardiovascolare, che rappresenta, per questa classe di pazienti, la principale causa di morte.[10]

Stadio 4

A questo stadio si manifestano definitivamente gli effetti dell'insufficienza renale sui diversi apparati. A differenza di quanto visto in precedenza, i pazienti possono essere sintomatici per astenia, dispnea da sforzo, calo ponderale, perdita di appetito, nausea, vomito, disturbi del sonno, confusione, crampi muscolari ed edemi declivi. Si tratta di sintomi aspecifici e comuni a moltissime patologie.[10]

Stadio 5

In questo stadio sono compresi i pazienti che non hanno ancora iniziato un trattamento sostitutivo (stadio 5) e quelli in dialisi (stadio 5d). Sono presenti in vario grado le alterazioni descritte nello stadio precedente, rese più

evidenti dal venir meno di alcuni dei meccanismi di compenso. I pazienti tendono a essere iperkaliemici, i valori di azoto ureico superano i 100 mg/dl ed è spesso presente acidosi metabolica; si può inoltre riscontrare alito uremico e, nei pazienti non trattati, possono comparire alterazioni neurologiche quali: depressione, confusione, deficit dell'attenzione, fino a manifestazioni più gravi come deliri, psicosi, convulsioni e coma. In questa fase è bene fare attenzione ai segni clinici che impongono l'avvio del trattamento sostitutivo, come una grave espansione del volume extracellulare non responsiva ai diuretici, iperkaliemia non controllabile farmacologicamente, pericardite uremica, alterazioni neurologiche o grave acidosi.[10]

Questa fase è conosciuta anche come sindrome uremica e si accompagna ad uno stato infiammatorio sistemico, il quale può essere verificato tramite un rialzo della PCR e di altre proteine di fase acuta e dalla diminuzione dell'albumina.[10]

Riassumendo, per quanto riguarda le complicanze della CKD, le principali consistono in:

- Aumento del rischio di malattia cardiovascolare
- Edema polmonare dovuto alla ritenzione di liquidi
- Complicanze aritmiche potenzialmente fatali dovute alle eventuali disionie, principalmente all'iperkaliemia
- Acidosi metabolica
- Diminuzione della risposta immunitaria con un aumento del rischio di infezioni
- Anemia, dovuta soprattutto ad un'insufficiente produzione di EPO
- Osteopenia ed osteoporosi con un aumento del rischio di fratture
- End-Stage Renal Disease (ESRD) o sindrome uremica, condizione che porta al decesso se la funzione renale non viene sostituita per mezzo di un trapianto o tramite la dialisi.[9]

1.2.4 Management e trattamento dialitico

I criteri per inviare un paziente ad una valutazione nefrologica specialistica sono:

- GFR $< 30\ mL/min/1,73\ m^2$ (stadio 4-5)
- Una diminuzione della GFR maggiore o uguale al 25% o consistente diminuzione $\geq 5\ mL/min/1.73\ m^2$ nell'arco di 12 mesi
- riscontro costante di albuminuria
- rapporto urinario albumina/creatinina $\geq 30\ mg/mmol$, in presenza di ematuria
- ematuria persistente e inspiegabile
- scarso controllo dell'ipertensione nonostante l'uso di almeno quattro farmaci antipertensivi a dosi terapeutiche massimali
- malattia genetica rara, sospetta o nota, che può causare CKD
- sospetta stenosi dell'arteria renale
- anomalie persistenti del potassio sierico
- Nefrolitiasi ricorrente o estesa[12] [13]

Tutti i pazienti con CKD dovrebbero essere incoraggiati a praticare attività fisica, condurre una vita sana, astenersi dal fumo e ridurre l'assunzione di sale a meno di 2g/giorno.[14]

Oltre alle modifiche di dieta e stile di vita, fondamentale è la terapia farmacologica, la quale si pone come obbiettivo un rallentamento nella progressione di malattia, attraverso la riduzione della proteinuria e della Pressione arteriosa (PA), la quale non deve superare il target di 140/90 mmHg. In questo senso, farmaci antipertensivi bloccanti il sistema RAAS (ACE-inibitori e sartani) si sono dimostrati molto efficaci[15]

Inoltre, fondamentale per i pazienti diabetici è raggiungere livelli di emoglobina glicata inferiori al 7%.[16]

Con il progredire della malattia però, ad un certo punto, si arriva ad una fase in cui può diventare necessario ricorrere a terapia dialitica o al trapianto di rene.

Per quanto riguarda la terapia dialitica, l'inizio avviene, di solito, per valori di GFR < 7 mL/min. I principali criteri da valutare sono le capacità del paziente di mantenere:

- il controllo del volume extracellulare e della pressione arteriosa

- un equilibrio acido-base e kaliemia normali
- un adeguato apporto di nutrienti e un buon stato nutrizionale

Va ricordato però che i sintomi uremici possono comparire in differenti momenti nei diversi pazienti, quindi la decisione di indirizzare o meno il paziente alla terapia dialitica rimane a discrezione del singolo medico.[17]

Più nel dettaglio, nell'immagine sottostante (figura 4), vengono elencate le indicazioni alla dialisi in urgenza.

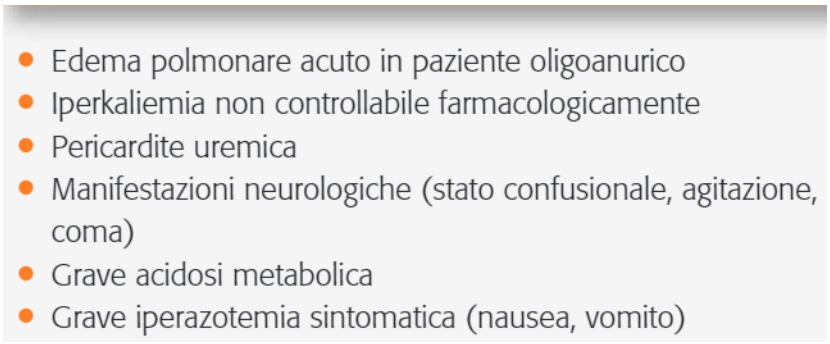

Figura 4: Indicazioni alla dialisi urgente[10]

Si distinguono 2 tipologie principali di dialisi: l'emodialisi e la dialisi peritoneale.

La scelta si basa solitamente su: desiderio del paziente, distanza geografica da un'unità di emodialisi, propensione del medico ed educazione/compliance prevista del paziente.

Nelle fasi iniziali si è osservato un vantaggio, in termini di sopravvivenza, con la dialisi peritoneale, ma dopo 1 o 2 anni l'efficacia di quest'ultima si riduce per fenomeni di sclerosi della membrana e la sopravvivenza ritorna equivalente fra le 2 tipologie, influenzata principalmente da comorbidità ed età. La soddisfazione del paziente però è maggiore con la dialisi peritoneale e i costi di questa sono significativamente inferiori a quelli dell'emodialisi. [18] [19]

La dialisi peritoneale impiega la membrana peritoneale del paziente come membrana di dialisi. Essa richiede un'ampia formazione del paziente sul funzionamento e sull'uso delle apparecchiature. È necessario un intervento chirurgico per l'inserimento del catetere peritoneale. In questa tipologia di dialisi, il dialisato è costituito da un liquido che contiene destrosio che aiuta a filtrare le scorie, le sostanze chimiche e l'accumulo di liquidi extra nel sangue dai capillari situati nel peritoneo.[20] L'alto tasso di fallimento della dialisi peritoneale è tuttora dovuto principalmente alle complicanze infettive, sebbene i tassi di peritonite si stiano progressivamente abbassando.[18]

Per quando riguarda l'emodialisi invece, essa viene praticata con frequenza tri-settimanale per circa 4 ore. Una componente fondamentale per il trattamento emodialitico è sicuramente l'instaurazione di un buon accesso vascolare per il prelievo e il rientro del sangue depurato, costituito da una fistola arterovenosa tra arteria radiale e vena cefalica (FAV distale), o tra arteria brachiale e vena basilica (FAV prossimale). L'intervento va programmato per tempo nella fase predialitica, per evitare il ricorso ad un catetere venoso centrale, più spesso soggetto a trombosi e infezioni, i problemi più comuni nei pazienti in emodialisi, insieme ad eventuali complicanze della fistola.[9] L'emodialisi consente un'agevole regolazione del volume circolante e consiste nel pompare sangue nel dializzatore, mentre il dialisato, in questo caso, una soluzione acquosa povera di liquidi e ricca di soluti, viene fatta fluire controcorrente. Il sangue e il dialisato sono separati da una membrana semipermeabile, che permette la diffusione osmotica da un lato all'altro. Così facendo si somministrano al paziente i soluti necessari e si eliminano i prodotti di scarto del metabolismo dal sangue.[9]

Il trattamento emodialitico consente una discreta qualità di vita: lo stato uremico è sotto controllo, ma il paziente resta comunque esposto ad un elevato rischio di eventi CV, malnutrizione ed infezioni.[10]

1.2.5 Il trapianto di rene

Il trapianto rappresenta la terapia più efficace per la malattia renale allo stadio terminale (ESRD), con un significativo miglioramento della sopravvivenza e della qualità di vita rispetto alla dialisi di mantenimento.[21] Purtroppo, solo una percentuale pari al 20-30% dei pazienti che raggiunge lo stadio 5 di CKD è idonea al trapianto. Inoltre, le possibilità di trapianto sono ridotte per carenza di organi. Una soluzione interessante nei pazienti con diabete di tipo 1 e nefropatia diabetica è costituita dal trapianto combinato rene-pancreas, il quale può essere eseguito anche prima dell'ingresso in dialisi (pre-emptive), consentendo la correzione sia del diabete sia dell'insufficienza renale.[10]

La sopravvivenza dei riceventi dipende dal tipo di donatore: per i riceventi da cadavere la sopravvivenza a 5 anni si aggira attorno all'81%; mentre, invece, in caso di donatore vivente la sopravvivenza a 5 anni è di circa il 90%. Inoltre, la sopravvivenza post trapianto è influenzata dalla durata del periodo dialitico. L'esecuzione di trapianti pre-emptive, infatti, aumenta significativamente la sopravvivenza.[22] Detto ciò, sebbene il beneficio in termini di sopravvivenza ottenuto con il trapianto di rene sia in gran parte attribuibile alla riduzione delle malattie cardiovascolari, i pazienti continuano ad essere più a rischio

di morbilità e mortalità correlate alle malattie CV rispetto alla popolazione generale.[23] Ciò è riconducibile a diversi fattori, tra cui le alterazioni del metabolismo lipidico, indotto sia dall'insufficienza d'organo, sia dalle terapie antirigetto. Più nel dettaglio, tra i farmaci assunti cronicamente sono implicati in particolar modo i corticosteroidi (che presentano un effetto diabetogeno) e gli immunosoppressori (che possono causare dislipidemia e predisposizione a patologie cardiovascolari). Attualmente, comunque, il rigetto e le infezioni hanno un impatto contenuto sulla sopravvivenza dei trapiantati, in quanto, come detto, sono i decessi per cause vascolari a rappresentare il fattore più critico.[23]

L'attuale letteratura riporta anche come i pazienti trapiantati presentino una marcata tendenza alla sedentarietà ed una inadeguata aderenza alle raccomandazioni riguardanti lo stile di vita e l'incremento dell'attività fisica.[24]

Quando un paziente risulta candidabile al trapianto, al fine di inserirlo in lista d'attesa, è necessario escludere la presenza di controindicazioni. Tra le controindicazioni assolute vi sono:

- Neoplasia attiva (ad eccezione di tumori cutanei non melanomatosi)
- HIV in stato attivo (anche se pazienti stabili in trattamento possono comunque risultare idonei al trapianto)
- Infezioni acute (eccetto epatite C)
- Psicosi mal controllata
- Malattia cronica con scarsa aspettativa di vita
- Abuso recente di sostanze
- Malattia cardiaca, epatica o polmonare in stadio terminale[25]

Per quanto riguarda le controindicazioni relative vi sono, invece:

- Coronaropatia o scompenso cardiaco grave
- Cirrosi o fibrosi epatica avanzata
- Patologia cerebrovascolare grave
- Età avanzata
- Obesità di grado severo

- Abitudine al fumo di sigaretta
- Ulcera peptica attiva o malattia infiammatoria cronica intestinale
- Paziente con scarsa compliance alla terapia
- Cattiva situazione psisociale o finanziaria, la quale potrebbe non garantire un'adeguata gestione dell'organo post-trapianto[25]

Ottenuta l'idoneità al trapianto, il percorso del paziente prevede la tipizzazione immunologica, al fine di definire la compatibilità istologica nel momento in cui si renda disponibile un rene per il trapianto, fondamentale per ottimizzare la durata del graft. Requisiti per l'assegnazione di un rene sono la compatibilità AB0 e la negatività del cross-match[22], anche se negli ultimi anni si è ormai consolidata la pratica di effettuare trapianti di rene AB0 incompatibili, grazie alla migliore conoscenza del sistema immunitario e alla disponibilità di nuovi farmaci. In particolare ciò è possibile ottenendo una forte desensibilizzazione del ricevente. Tra gli strumenti di desensibilizzazione, il rituximab ha un ruolo importante per evitare la splenectomia, le tecniche aferetiche servono per eliminare gli alloanticorpi preformati e le immunoglobuline endovenose ad alte dosi hanno lo scopo di migliorare l'immunomodulazione.[26]

Successivamente al trapianto si instaura una terapia di induzione con globulina antitimociti o basiliximab, la quale fornisce un'intensa immunosoppressione, con l'obbiettivo di prevenire il rigetto acuto durante il primo periodo post-trapianto.[27]

Dopodichè si procede con una terapia di mantenimento, che prevede inibitori della calcineurina (CnI): ciclosporina o tacrolimus. Attualmente si predilige, come prima scelta, il tacrolimus, poichè la sua affidabilità di dosaggio e la sua maggiore potenza sono associate a tassi di rigetto più bassi rispetto alla Ciclosporina. Gli effetti collaterali includono ipertensione e ipercolesterolemia, ma sempre in misura minore rispetto alla ciclosporina. D'altra parte, l'iperglicemia però, tende ad essere peggiore con il tacrolimus e la combinazione con steroidi porta spesso allo sviluppo di diabete. Infine, gli inibitori della calcineurina possono essi stessi causare insufficienza renale (acuta e cronica), soprattutto se ad alti dosaggi, oltre a neurotossicità, tossicità gastrointestinale, tremori e perdita di capelli.[25]

L'acido micofenolico è comunemente utilizzato come terapia aggiuntiva e per altre patologie renali pre-trapianto (ad esempio, la nefrite lupica), dato che non è abbastanza efficace per essere usato singolarmente.[25]

La scelta della corretta terapia immunosoppressiva da impostare rimane comunque un'operazione molto complessa, in quanto vanno sempre prese in considerazione le caratteristiche del donatore, la tipologia di trapianto, l'andamento della fase di induzione e soprattutto le caratteristiche/comorbilità del ricevente. Si va, di conseguenza, sempre più, nella direzione di un trattamento quanto più personalizzato possibile.[28]

Possibili complicanze conseguenti al trapianto richiedono una gestione multidisciplinare talvolta complessa. Le complicanze più frequenti sono le patologie infettive, conseguenti alla terapia immunosoppresiva a cui sono sottoposti questi pazienti. Inoltre, sono rilevanti anche le complicanze cardiovascolari (emorragia da deficit di coagulazione, la stenosi dell'anastomosi vascolare o la trombosi arteriosa, con conseguente infarto del graft) e urologiche (stenosi e fistole ureterali). Infine, è sempre presente la possibilità di rigetto ed aumentata insorgenza di neoplasie (sempre a causa della terapia immunosoppressiva anti-rigetto).[29][30]

1.3 Rischio cardiovascolare nel paziente con trapianto di rene

Le malattie cardiovascolari rappresentano tuttora una delle principali cause di morbilità e mortalità nella popolazione generale. In particolare, l'Italia, secondo la nuova carta del rischio cardiovascolare SCORE2 dell'European Society of Cardiology, rientra nelle regioni a rischio moderato (figura 5). Questo algoritmo stima il rischio di sviluppare un primo evento CV in 10 anni, costruendo un modello sesso-specifico e aggiustato per i fattori di rischio più comuni, ovvero età, sesso, pressione arteriosa sistolica, colesterolo totale e fumo di sigaretta (figura 6).[31]

A questo proposito lo SCORE2 individua 3 classi di rischio:

- rischio lieve: SCORE2 $<$ 2,5% per individui $<$ 50 anni o SCORE2 $<$ 5% per soggetti di età compresa fra 50-69 anni
- rischio moderato: SCORE2 compreso tra 2,5 e 7,5% per $<$ 50 anni o compreso tra 5 e 10% nella fascia di età 50-69
- rischio elevato: SCORE2 $>$ 7,5% per $<$ 50 anni o $>$ 10% per soggetti nella fascia di età 50-69[31]

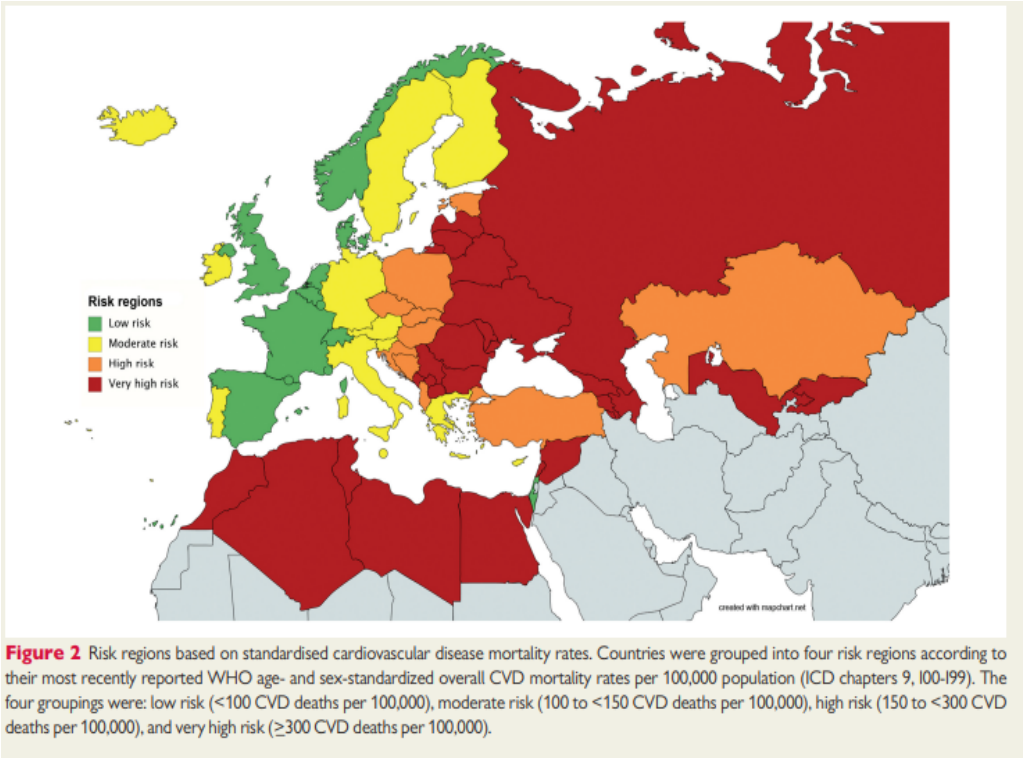

Figure 2 Risk regions based on standardised cardiovascular disease mortality rates. Countries were grouped into four risk regions according to their most recently reported WHO age- and sex-standardized overall CVD mortality rates per 100,000 population (ICD chapters 9, I00-I99). The four groupings were: low risk (<100 CVD deaths per 100,000), moderate risk (100 to <150 CVD deaths per 100,000), high risk (150 to <300 CVD deaths per 100,000), and very high risk (≥300 CVD deaths per 100,000).

Figura 5: Carta del rischio cardiovascolare[31]

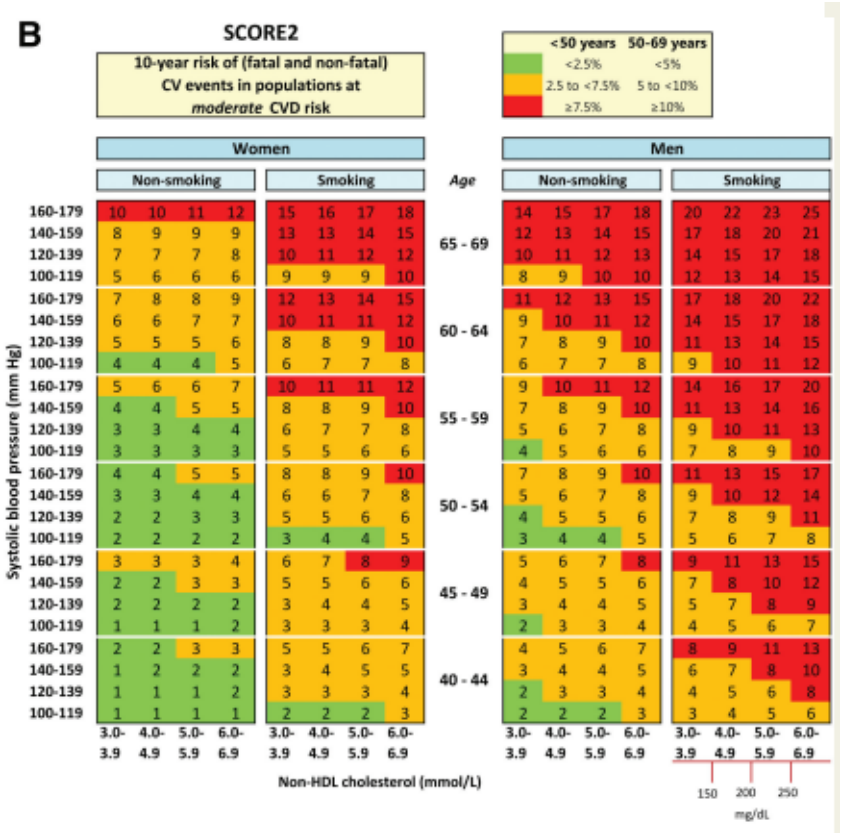

Figura 6: Carta del rischio per paesi a rischio moderato, quali l'Italia[31]

Per quanto riguarda i pazienti con malattia renale cronica, le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte. Ciò è valido anche nei pazienti sottoposti a trapianto di rene ed è dovuto soprattutto alla storia di insufficienza renale e di terapia dialitica, all'effetto dei farmaci immunosoppressori e alle comorbilità, quali il diabete mellito e la sindrome metabolica.[31]

La prevenzione delle complicanze CV dovrebbe quindi iniziare già nella fase pre-dialitica dell'insufficienza renale cronica, con trattamenti aggressivi sia dell'ipertensione che della dislipidemia. È noto, infatti, che il trattamento dialitico stesso acceleri il danno vascolare. Dopo il trapianto, inoltre, non tutti i pazienti presentano una funzione renale "normale", in quanto alcuni sviluppano ipertensione e/o dislipidemia iatrogene, aumentando sensibilmente il rischio di aterosclerosi.[32]

La malattia cardiovascolare si sviluppa circa 20 anni prima nel trapiantato renale rispetto alla popolazione generale. Fra le diverse complicanze CV, la cardiopatia ischemica, in questi pazienti, è la più frequente causa di morte (più del 50%).[33]

Più studi hanno confrontato, nella popolazione generale, la frequenza di

malattia coronarica e di ipertrofia ventricolare sinistra in relazione alle diverse modalità di terapia sostitutiva. Tali complicanze risultano meno frequenti nei pazienti trapiantati (15% di coronaropatie, 50% di ipertrofie ventricolari sx) rispetto ai pazienti in emodialisi o in dialisi peritoneale (40% di coronaropatie, 75% di ipertrofie ventricolari sx), fatta eccezione per un transitorio periodo nell'immediato post-operatorio, in cui, a causa delle possibili complicanze dell'intervento, la mortalità risulta aumentata con il trapianto.[34][35]

Nonostante questo, in seguito ad un trapianto renale, il rischio permane comunque almeno tre-cinque volte maggiore rispetto alla popolazione generale.[36]

Diversi fattori contribuiscono alle anomalie strutturali cardiovascolari nei pazienti con CKD e in quelli in dialisi, creando il contesto per la malattia CV post-trapianto. Questi includono: un sovraccarico di volume, causato da ritenzione di sodio e acqua, anemia cronica e fistole arterovenose funzionanti; ed un sovraccarico di pressione, il quale si verifica principalmente a causa dell'ipertensione, dell'arteriosclerosi e della eventuale stenosi aortica. Dopo un trapianto di rene riuscito, molti di questi fattori, tra cui la ritenzione di sodio e acqua, l'anemia cronica, l'ipertensione e l'arteriosclerosi, migliorano significativamente.[37]

1.3.1 Fattori di rischio tradizionali

Ipertensione arteriosa

L'ipertensione arteriosa si definisce, prendendo in considerazione le attuali linee guida ESC, come un valore di pressione arteriosa sistolica $>$ 140 mmHg e/o un valore di pressione diastolica $>$ 90 mmHg.[38]

Essa rappresenta sia una causa, che una conseguenza della disfunzione dell'allotrapianto di rene; inoltre, si associa ad outcome CV avversi ed ad una mortalità precoce.[39] Alcuni studi hanno individuato che ad ogni aumento di 10 mmHg della pressione arteriosa sistolica, è associato un aumento del 5% del rischio di fallimento dell'allotrapianto, mentre ogni aumento di 20 mmHg comportava un incremento del 32% di eventi CV e del 13% di mortalità in generale.[40][41] Oltre all'ipertensione preesistente, sono coinvolti nella patogenesi dell'ipertensione de novo post-trapianto i fattori legati al trapianto, come lo stadio della CKD post-trapianto, la patologia vascolare e il trattamento con inibitori della calcineurina e steroidi.[42] In particolare, in una recente metanalisi si sono confrontati pazienti trattati con una terapia steroidea di mantenimento, con un gruppo in cui questa terapia steroidea è stata sospesa ed è risultata

una riduzione dell'incidenza di ipertensione con la sospensione degli steroidi. Tuttavia, la sospensione, nonostante i potenziali benefici nei confronti dell'ipertensione e di altri fattori di rischio cardio-metabolico (tra cui il diabete mellito post-trapianto e l'iperlipidemia) deve essere valutata attentamente nel contesto di un aumento del rischio di rigetto.[43]

Dopo il primo mese post-trapianto, gli obiettivi di controllo della pressione arteriosa dovrebbero rispecchiare quelli di una CKD non trapiantata. Le linee guida 2017 dell'American Heart Association, sulla gestione della pressione arteriosa prevedono un obiettivo di PA $< 130/80$ mmHg (classe di evidenza IIa). In aggiunta, esse pongono la raccomandazione di prendere in considerazione i calcio-antagonisti, quale farmaco di prima scelta, grazie al loro effetto positivo sulla velocità di filtrazione glomerulare (GFR) e sulla sopravvivenza post-trapianto. Il meccanismo fisiopatologico sottostante è dovuto agli effetti di vasocostrizione intrarenale e di aumento delle resistenze vascolari sistemiche con l'uso dei CnI, che in qualche misura sono efficacemente invertiti dai calcio-antagonisti.[44] [45]

Se non efficaci o in presenza di controindicazioni a questi ultimi, va valutato l'utilizzo altre tipologie di antipertensivi, quali i già citati ACE-inibitori e sartani, comunque molto efficaci.[44]

Dislipidemia

La dislipidemia è definita come un disordine nel metabolismo delle lipoproteine, che comporta le seguenti anomalie:

- elevata concentrazione nel sangue di colesterolo totale
- elevata concentrazione nel sangue di colesterolo LDL (Low-density lipoprotein)
- elevata concentrazione nel sangue di colesterolo non-HDL (High-density lipoprotein)
- valori elevati di trigliceridi
- bassi valori di colesterolo HDL.

Questi parametri sono inclusi come fattori fondamentali nello stimare il rischio cardiovascolare aterosclerotico, in particolare il colesterolo non-HDL, misurato in mmol/L, secondo lo SCORE2 nominato in precedenza.[46]

La dislipidemia è molto frequente dopo il trapianto di rene ed è esacerbata dalla presenza di comorbidità come l'obesità, il DM post-trapianto, la

proteinuria e l'immunosoppressione. Diverse classi di farmaci, infatti, tra cui i glucocorticoidi e gli inibitori di mTOR, sono stati associati, senza però un'evidente certezza, a profili lipidici anomali. L'uso di dosaggi ben calibrati e personalizzati può senz'altro aiutare a migliorare la dislipidemia, ma in questo senso rimangono sempre fondamentali un buon livello di attività fisica e una dieta equilibrata.[21]

Secondo le più recenti linee guida ESC, la gestione delle dislipidemie nei riceventi di trapianto è paragonabile a quella raccomandata per i pazienti a rischio elevato di evento cardiovascolare aterosclerotico, anche se è necessaria una maggiore attenzione alle cause dei disturbi lipidici ed ai possibili effetti collaterali dovuti alle interazioni farmaco-farmaco, in particolare con la ciclosporina, la quale viene metabolizzata attraverso il CYP3A4 e può aumentare l'esposizione sistemica alle statine e il rischio di miopatia. Anche il tacrolimus viene metabolizzato dal CYP3A4, ma sembra avere un minore potenziale di interazione dannosa con le statine. Le statine, in sostanza, sono considerate agenti di prima linea nei pazienti trapiantati. La terapia dovrebbe essere iniziata a basse dosi, con un'attenta correzione del dosaggio e cautela per quanto riguarda le potenziali interazioni farmacologiche. Altri farmaci che influenzano l'attività del CYP3A4 devono essere evitati, se possibile, ed utilizzati con estrema cautela nei pazienti che ricevono sia inibitori della calcineurina che statine.[46]

Le linee guida KDIGO, invece, raccomandano di trattare tutti i pazienti adulti, che hanno ricevuto trapianto di rene, con una statina, ad un dosaggio comunque dipendente dalla concentrazione di LDL.[47]

La dislipidemia riveste quindi, un importante ruolo come fattore di rischio per lo sviluppo di cardiopatia ischemica, ma anche per il suo effetto sulla disfunzione cronica del trapianto, che a sua volta va ad aumentare il rischio di malattia CV.[32]

Diabete

La classificazione di Diabete Mellito (DM) e pre-DM, ovvero alterata glicemia a digiuno (IFG) e alterata tolleranza al glucosio (IGT), si basa sulle raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e dell'ADA (American Diabetes Association). IFG e IGT, riflettono la storia naturale della progressione dalla normoglicemia al DM. I metodi utilizzati per la diagnosi di DM e pre-DM sono essenzialmente: test del glucosio con emoglobina glicata (HbA1c) e/o glicemia a digiuno (FPG) prima, e se non conclusivo, una curva

da carico orale di glucosio (OGTT), la quale rappresenta anche l'unico mezzo per diagnosticare una IGT.[48]

Si fa diagnosi di DM se:

- HbA1c >6,5% (48 mmol/mol)
- FPG > 126 mg/dL (7 mmol/L) o la glicemia post-prandiale > 200 mg/dl (11,1 mmol/L)

Il paziente rientra invece in una condizione di:

- IGT, se FPG < 126 mg/dL e la glicemia post-prandiale è compresa fra 140-199 mg/dL
- IFG, se FPG è compresa fra 110-125 mg/dL e la glicemia post-prandiale è <140 mg/dL[48]

Lo sviluppo di diabete mellito post-trapianto (PTDM) e il peggioramento del DM pre-esistente rappresentano importanti fattori di rischio cardiovascolare post-trapianto.[49] Gli CnI sono noti per influenzare la funzione delle cellule beta pancreatiche, ma non tutti in ugual maniera. In un recente studio, infatti, si è riscontrato un discreto beneficio con il passaggio da Tacrolimus a Ciclosporina nei riceventi di trapianto renale che hanno sviluppato PTDM, con il 34% dei soggetti nel gruppo di conversione a Ciclosporina, rispetto al 10% nel gruppo di continuazione con tacrolimus, che ha risolto il PTDM.[50] Anche gli inibitori di mTOR ed i corticosteroidi, allo stesso modo, riducendo la proliferazione delle cellule beta pancreatiche e diminuendo la sensibilità all'insulina, possono aumentare il rischio di PTDM.[51]

Dato l'elevato rischio di malattia CV con il PTDM, è auspicabile iniziare lo screening con la misurazione dei livelli di emoglobina glicata dopo 3 mesi dal trapianto, per fornire una gestione precoce e mirata alla riduzione del rischio cardio-metabolico.[49]

Obesità

L'obesità è una malattia cronica complessa in cui il grasso corporeo anormale o in eccesso (adiposità) compromette la salute, aumenta il rischio di complicazioni mediche a lungo termine (tra cui gli eventi CV) e riduce la durata della vita. L'obesità è definita operativamente come un indice di massa corporea (BMI; $peso/altezza^2$) superiore a 30 kg/m^2 ed è sottoclassificata in classe 1 (30-34,9),

classe 2 (35-39,9) e classe 3 (> 40). Un BMI > 25 kg/m^2 è considerato situazione di sovrappeso, non obesità vera e propria. A livello di popolazione, le complicanze per la salute dovute all'eccesso di grasso corporeo aumentano con l'aumentare del BMI. Le complicanze si verificano a causa dell'eccesso di adiposità, della distribuzione dell'adiposità e di molti altri fattori, tra cui quelli ambientali, genetici, biologici e socioeconomici.[52]

Attualmente fino al 60% dei soggetti al momento del trapianto è in sovrappeso o affetto da obesità.[37] L'obesità aggrava molti altri fattori di rischio CV, tra cui l'ipertensione, il PTDM, la dislipidemia, la sindrome metabolica e l'infiammazione, e continua a predire in modo indipendente un aumento degli eventi CV avversi. In aggiunta a ciò, un ulteriore aumento di peso dopo il trapianto è comune, a causa della sedentarietà e degli effetti metabolici avversi dell'immunosoppressione, con un aumento medio del 5-10% del peso nel primo anno.[53] Per i candidati al trapianto renale, i cambiamenti dello stile di vita dovrebbero essere fortemente incoraggiati, con un ruolo anche della chirurgia bariatrica in pazienti selezionati, al fine di rendere accessibile la lista d'attesa per il trapianto a candidati che altrimenti sarebbero esclusi. A tal proposito, i dati emergenti suggeriscono che la chirurgia bariatrica può essere un'opzione efficace e sicura per raggiungere un obiettivo di BMI < 35 kg/m2 prima del trapianto, oltre ad essere associata ad esiti clinici favorevoli, in particolare a miglioramenti del controllo glicemico e della pressione arteriosa.[54] [55]

Fumo

Il fumo di sigaretta pre-trapianto è associato in modo significativo ad una riduzione della sopravvivenza complessiva dell'innesto, oltre ad un aumento del rischio di malattia CV, neoplasie maligne e mortalità in generale. In particolare, in un importante studio si è osservato che il fumo nei riceventi di trapianto renale aumenta significativamente il rischio di eventi CV post-trapianto (29,2% contro 15,4%).[56] L'impatto negativo del fumo di sigaretta sulla sopravvivenza dei pazienti post-trapianto è simile a quello del DM.[56] Nel complesso, quindi il fumo rappresenta un fattore di rischio modificabile, che se si riuscisse ad eliminare, potrebbe migliorare la sopravvivenza del trapianto a lungo termine ed i profili di rischio CV.[57]

1.3.2 Fattori di rischio non tradizionali

Iperomocisteinemia

L'iperomocisteinemia si definisce come la presenza di oltre 15 μmol/L di omocisteina nel sangue. Si tratta di una condizione presente in un'ampia gamma di malattie e, in molti casi, è un fattore di rischio indipendente per condizioni mediche più gravi, tra le quali malattie coronariche, del circolo cerebrale e dei vasi periferici.[58]

L'omocisteina è tossica per l'endotelio, è protrombotica, aumenta la produzione di collagene e riduce la disponibilità di ossido nitrico. Pazienti con insufficienza renale cronica, compresi i dializzati, presentano livelli plasmatici di omocisteina da due a quattro volte superiori alla norma.[59] Di conseguenza, l'iperomocisteinemia è comune nei trapiantati renali e può contribuire ad incrementare il rischio per malattia CV. Tuttavia, la manipolazione terapeutica dei livelli elevati di omocisteina non ha dimostrato una riduzione degli endpoint clinici cardiovascolari. Pertanto, la terapia di riduzione dell'omocisteina come prevenzione cardiovascolare primaria nella ESRD o nel post-trapianto non è attualmente raccomandata.[60]

Stress ossidativo e anemia

Lo stress ossidativo può essere definito come uno sbilanciamento fra la formazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e la capacità antiossidante totale dell'organismo.[61] Quando la barriera antiossidante è incapace di allontanare la quota di radicali liberi generati, si verifica un'aumentata perossidazione dei lipidi, la quale può causare invecchiamento e molte altre patologie, comprese le complicanze aterosclerotiche cardiovascolari. Più nel dettaglio, nei pazienti trapiantati, i globuli rossi rappresentano un sistema antiossidante ed è pertanto possibile ipotizzare che uno stato anemico prolungato possa portare a deplezione del meccanismo antiossidante glutatione-mediato, con conseguente prevalenza di fattori ossidativi aterogeni.[32] L'anemia è, infatti considerata un fattore di rischio indipendente nei trapiantati di rene per lo sviluppo di eventi CV.[62]

In sostanza, quindi, l'anemia post-trapianto può determinare un'alterazione dell'equilibrio fra stress ossidativo e barriera antiossidante e portare, in tal modo, a disfunzione miocardica.[62]

Fistola artero-venosa

La fistola arterovenosa è attualmente considerata l'accesso gold standard per l'emodialisi. Spesso essa rimane funzionale per un tempo indefinito e non viene di routine legata dopo il trapianto. Una volta maturate, queste fistole deviano una parte sostanziale della gittata cardiaca per servire la fistola (spesso fino a 1-2 L/min), rendendo necessario un aumento del lavoro cardiaco per mantenere una gittata sistemica sufficiente. Questo aumento della gittata cardiaca sembra contribuire all'aumentata incidenza di eventi CV nei pazienti affetti da ESRD, ma anche, seppur in misura minore, nei nefrotrapiantati.[63] La chiusura della fistola arterovenosa, si pensa, dai dati che emergono da alcuni studi, possa essere uno dei fattori che potrebbero contribuire a revertire le anomalie cardiovascolari, anche se non vi è tuttora evidenza assoluta di ciò.[64] [65]

Nell'immagine sottostante (figura 7) vengono rielencati tutti i fattori di rischio CV che possono interessare i pazienti nefrotrapiantati. Per quanto riguarda la sedentarietà e lo stile di vita se ne parlerà ampiamente a partire dal paragarafo 1.4.

Figura 7: Fattori di rischio CV nei pazienti riceventi trapianto di rene.[37]

1.3.3 I MACE

I **M**ajor **A**dverse **C**ardiovascular **E**vents (**MACE**) sono definiti come l'insieme di: morte per causa cardiovascolare confermata, infarto miocardico acuto (STEMI o NSTEMI) o angina instabile, ictus ischemico o emorragico cerebrale, ospedalizzazione per scompenso cardiaco severo e procedure di rivascolarizzazione chirurgica o percutanea cardiache (stenting o bypass aorto-coronarico).[66]

Secondo un recente studio prospettico condotto in Canada, l'incidenza di MACE nel post-trapianto di rene si aggira attorno al 7% nei primi 4 anni.[67]

Infarto Miocardico e Angina instabile

Per Infarto Miocardico si intende una condizione in cui si verifica la morte dei miociti cardiaci, come conseguenza di una importante e prolungata riduzione dell'apporto di ossigeno al muscolo per ridotto/assente flusso coronarico.[68] Espressione della necrosi miocardica è il rilascio in circolo di proteine miocardiospecifiche, ovvero la troponina I o T. Queste sono necessarie, ma non sufficienti per la diagnosi, in aggiunta a uno o più fra:

- sintomi di ischemia miocardica: dolore retrosternale tipico, tendenzialmente irradiato alla spalla o al braccio sx, sudorazione, dispnea, svenimento o sensazione di svenimento imminente
- alterazioni ECG indicative di ischemia: sopraslivellamento (STEMI) o sottoslivellamento (NSTEMI) del tratto ST o comparsa di un Blocco di branca sinistro (BBsx) di nuova insorgenza
- onde Q patologiche all'ECG
- evidenza di perdità di contrattilità regionale con tecniche di imaging (eco-cardiogramma color-doppler, RMN cardiaca)
- riscontro di trombosi coronarica all'angiografia[69]

L'infarto STEMI rappresenta la forma più grave, poichè generalmente sottende una placca aterosclerotica complicata a cui si è sovrapposto un trombo occlusivo, che va ad arrestare il flusso coronarico. In assenza di una tempestiva rivascolarizzazione il danno diventa transmurale ed irreversibile. Perciò, in presenza di un paziente con dolore toracico tipico è fondamentale un esame clinico immediato con ECG. Il riscontro di un sopraslivellamento del tratto ST con clinica tipica è sufficiente a porre la diagnosi.[70]

L'infarto NSTEMI include un ampio ventaglio di entità nosologiche, che vanno dall'angina instabile fino all'infarto miocardico vero e proprio (con sottoslivellamento ST). In questo caso però, nella maggior parte dei casi, la trombosi non è occlusiva e il flusso coronarico non viene azzerato del tutto, per cui, solitamente, non si genera un danno transmurale. Se non si riscontra innalzamento dei valori di troponina, ma permane il sospetto clinico, sulla base della clinica o di anomalie all'ECG o all'ecocardio, si fa diagnosi di angina instabile.[69]

Procedure di rivascolarizzazione coronariche

La riperfusione coronarica può essere di tipo:

- interventistico: angioplastica coronarica percutanea con stent
- farmacologico: la fibrinolisi
- chirurgico: bypass aorto-coronarico

Per quanto riguarda la prima procedura, essa consiste nel passaggio di un filo guida con gonfiaggio di un palloncino nella coronaria occlusa e successivo posizionamento di uno stent, ovvero un dispositivo che ha lo scopo di mantenere pervio il vaso. Ciò è preferito se vi è la possibilità di eseguire tale procedura entro 120 minuti dalla diagnosi, altrimenti è da preferire il trattamento farmacologico, il quale può essere effettuato in qualunque luogo, senza la necessità di un presidio ospedaliero con sala emodinamica.[70] [69] La procedura di rivascolarizzazione coronarica chirurgica è rappresentata dal bypass aorto-coronarico, il quale rappresenta la terapia di scelta nei casi a più alto rischio, come pazienti con malattia multivasale, con ridotta funzione ventricolare sx o con stenosi del tronco comune dell'arteria coronaria sx. Tuttavia, la scelta fra approccio percutaneo o chirurgico è spesso complessa e va discussa in team multidisciplinare, valutando l'età del paziente, il numero di coronarie coinvolte, la posizione della lesione, la funzione di pompa cardiaca e le comorbilità, le quali possono influenzare il rischio chirurgico e la conseguente fattibilità della procedura.[71]

Le linee guida sulla stratificazione del rischio di malattia CV prima del trapianto renale non raccomandano la rivascolarizzazione di routine nei pazienti asintomatici come parte del processo di workup pre-trapianto.[72]

Scompenso cardiaco

L'insufficienza cardiaca è una condizione patologica caratterizzata dall'incapacità del cuore di pompare una quantità di sangue (portata) adeguata alle

necessità metaboliche dell'organismo o, comunque, di essere in grado di farlo, solamente a spese di un aumento delle pressioni di riempimento di una o più camere cardiache.[10] Clinicamente è caratterizzata da: segni e sintomi di sovraccarico di volume a livello intravascolare ed interstiziale (dispnea, rantoli ed edemi) e/o manifestazioni di inadeguata perfusione tissutale, come una facile affaticabilità o una cattiva tolleranza allo sforzo fisico.[69]

Le cause di scompenso cardiaco sono molteplici e si possono dividere in:

- primarie, che causano direttamente scompenso, tra le quali la più frequente è senza dubbio la cardiopatia ischemica
- secondarie, che slatentizzano un'insufficienza cardiaca fino ad allora rimasta subclinica, come uno stress fisico/psichico/ambientale, un'ipertensione di nuova insorgenza o aritmie e molte altre condizioni[73]

Tabella I: Classificazione NYHA dello scompenso cardiaco.[74]

Classe	**Sintomi del paziente**
I	Nessuna limitazione all'attività fisica. L'attività fisica ordinaria non causa astenia, palpitazioni o dispnea (mancanza di respiro).
II	Minima limitazione dell'attività fisica. Il paziente sta bene a riposo. L'attività fisica ordinaria causa astenia, palpitazioni o dispnea.
III	Marcata limitazione dell'attività fisica. Il paziente sta bene a riposo. Attività fisiche inferiori a quella ordinaria provocano palpitazioni o dispnea, con grave limitazione dell'attività fisica.
IV	Impossibilità di svolgere qualsiasi attività fisica senza che insorgano sintomi di insufficienza cardiaca. Sintomatologia presente anche a riposo. Se viene intrapreso un qualsiasi tipo di sforzo fisico, i disturbi CV aumentano

Per definire il livello di gravità dello scompenso cardiaco si utilizza la classificazione NYHA (New York Heart Association) che identifica empiricamente quattro classi funzionali, in relazione alle attività che il paziente è in grado o non è in grado di effettuare (figura 8).

Ictus cerebrale e TIA

L'ictus cerebrale rappresenta, in generale, la terza causa di morte, dopo le patologie CV e le neoplasie.

Si può suddividere in 2 grandi tipologie:

- Ictus ischemico (80% di tutte le forme di ictus), il quale comprende a sua volta cause trombotiche (le più frequenti in assoluto) e cause emboliche
- Ictus emorragico, suddiviso a sua volta in emorragie intraparenchimali (15%) ed emorragie subaracnoidee (ESA: 3%).[75]

Secondo le più recenti definizioni, episodi di disfunzione neurologica focale da ischemia cerebrale, di durata, in genere, inferiore ad un'ora e senza evidenza di danno cerebrale permanente sono meglio indicabili come TIA (Transient ischemic attack). In pratica, il TIA corrisponde ad un piccolo e breve ictus ischemico. La diagnosi di TIA è essenzialmente clinica, in cui l'obbiettivo primario è individuare l'origine focale dei sintomi e la loro transitorietà. Le cause sono variabili: un singolo episodio di durata medio-lunga (intorno o superiore ad un ora) ed episodi multipli con quadro sintomatologico differente suggeriscono un'embolia, mentre episodi più brevi (da 2 a 10 minuti di durata) con attacchi ricorrenti dello stesso tipo sono suggestivi di aterotrombosi di un tronco arterioso maggiore cerebrale. La sintomatologia varia in base al territorio arterioso colpito.[76]

Per quanto riguarda l'ictus vero e proprio, nelle prime fasi della diagnosi ci si deve concentrare specialmente nell'escludere manifestazioni emorragiche e successivamente anche lesioni espansive. Per fare ciò, dopo una rapida valutazione clinica neurologica, l'imaging rappresenta uno strumento fondamentale.[77] La TC cerebrale rimane l'esame di scelta, fondamentale soprattutto in fase iperacuta per distinguere le forme ischemiche da quelle emorragiche. Inoltre, possiede il vantaggio di essere un esame facilmente eseguibile ed ampiamente disponibile. Il mezzo di contrasto non è indicato in questi casi, a meno che non sussistano dubbi di diagnosi differenziale nei confronti di patologie di altra natura, come neoplasia o processo flogistico, ovvero lesioni espansive, come accennato in precedenza. La lesione emorragica è immediatamente visibile alla TC cerebrale come una lesione iperdensa, mentre la lesione

ischemica invece, non è solitamente visibile nelle prime ore dall'insorgenza dei sintomi, ma si rende manifesta, a distanza di alcune ore, come una lesione tenuamente ipodensa, per poi diventare via via sempre più evidente e definita, in corrispondenza del territorio irrorato dal vaso occluso.[76]

I decessi precoci sono principalmente dovuti alla gravità dell'emorragia cerebrale e delle sue complicanze (sanguinamento/edema cerebrale massivo, grave effetto massa con shift delle strutture sulla linea mediana, ipertensione endocranica e conseguente erniazione dell'encefalo), mentre quelli più tardivi a complicanze sistemiche di natura cardiovascolare, tromboembolica o infettiva. Nella gestione clinica ottimale di questi pazienti è necessario attuare alcuni provvedimenti generali, atti alla stabilizzazione dei parametri vitali e in particolar modo rivolti al controllo dell'ipertensione arteriosa, dell'ipertensione endocranica e dei parametri della coagulazione.[76] [78]

1.4 Valutazione funzionale e prescrizione di esercizio di fisico nel paziente con trapianto di rene

La valutazione funzionale misura il livello di autonomia di un individuo e la sua capacità di eseguire compiti specifici, in modo sicuro ed affidabile per un periodo di tempo definito. Una valutazione dettagliata deve includere: un'anamnesi clinica pertinente, una valutazione neurologica e muscolo-scheletrica, una determinazione dello sforzo fisico ed una valutazione completa dei comportamenti che possono influire sulle prestazioni fisiche.[79]

Attività fisica ed esercizio fisico sono termini spesso usati in modo intercambiabile, nonostante sottendano due concetti diversi.

L'attività fisica è definita come qualsiasi movimento corporeo prodotto dalla contrazione dei muscoli scheletrici, che comporta un sostanziale aumento del fabbisogno calorico rispetto al dispendio energetico a riposo.

L'esercizio fisico è un tipo di attività fisica che consiste in un movimento corporeo pianificato, strutturato e ripetitivo fatto per migliorare e/o mantenere una o più componenti della forma fisica[80].

Anche la capacità funzionale è un concetto sicuramente in parte correlato all'attività fisica, poichè un soggetto molto attivo avrà verosimilmente una capacità funzionale superiore. Essa corrisponde alla capacità di un individuo di svolgere un lavoro aerobico, definita dal massimo assorbimento di ossigeno (VO_2max), il quale si configura come il prodotto della gittata cardiaca e della

differenza di ossigeno arterovenosa (A-V O_2) all'esaurimento fisico.[81] Esistono però delle differenze fra capacità funzionale ed attività fisica, spiegate molto bene da una possibile componente genetica, in quanto essa può determinare una capacità funzionale superiore o inferiore dell'individuo a parità di attività fisica, così come il fatto che un determinato soggetto abbia svolto dell'attività fisica pregressa, dato che un soggetto che ha praticato attività fisica in passato, può conservare a lungo un'ottima capacità funzionale.[82]

La fitness è stata definita in diversi modi, ma la definizione generalmente accettata è la capacità di svolgere le attività quotidiane con vigore e prontezza, senza affaticarsi eccessivamente e con un'energia sufficiente per godersi il tempo libero e affrontare le eventuali emergenze impreviste.[83]

Altro concetto importante da definire è la sedentarietà, diverso dalla mancanza di attività fisica. Un soggetto che svolge attività fisica, anche ad alta intensità, può essere allo stesso tempo considerato sedentario. La sedentarietà è definita come un qualsiasi comportamento di veglia caratterizzato dal dispendio di 1,5 MET o meno di energia, in posizione seduta, reclinata o sdraiata.[84] Un esempio caratteristico è rappresentato da un soggetto che fa un lavoro sedentario, il cui dispendio energetico, per la gran parte della giornata, è vicino al proprio metabolismo basale, ma che, dopo il lavoro, per qualche ora, svolge un'attività fisica di discreta intensità.[82] In questo senso, un importante lavoro è andato a valutare se l'attività fisica sia in grado di attenuare o eliminare completamente l'effetto negativo dato dal tempo di sedentarietà; si è visto che coloro che svolgono attività fisica di 60-75 minuti al giorno di intensità moderata sembrano non avere un aumentato rischio di mortalità anche se stanno seduti per più di 8 ore al giorno. Quindi, in sostanza, l'attività fisica e la sedentarietà sono due variabili che modulano in modo sinergico il rischio di mortalità.[85]

L'esercizio e l'attività fisica stanno diventando sempre più strumenti chiave nel trattamento e nella prevenzione di diverse patologie croniche. Questo concetto è stato definito "esercizio come medicina". Negli ultimi due decenni, in particolare, si è assistito ad una crescita esponenziale del numero di studi che hanno valutato l'associazione tra misure di fitness cardio-respiratoria (CRF), mortalità e comorbilità. Un risultato costante di questi studi è stato che, dopo l'aggiustamento per età e altri fattori di rischio, la CRF è risultata un marcatore forte e indipendente del rischio di mortalità CV e per tutte le cause.[86] [87] In aggiunta, in un numero crescente di studi, è stato dimostrato che la CRF è un predittore di rischio di mortalità più forte rispetto ai fattori

di rischio tradizionali, quali ipertensione, fumo, obesità, iperlipidemia e DM di tipo 2. L'esercizio fisico ha effetti favorevoli sulla riduzione del rischio CV, dell'infiammazione, della sarcopenia e dell'ipertensione, oltre ad aumentare la forza e la fitness cardio-respiratoria.[88]

La malattia renale cronica è spesso trascurata negli obiettivi della terapia basata sull'esercizio fisico.[89] I pazienti con malattia renale cronica infatti, hanno una capacità funzionale notevolmente ridotta, la quale è associata ad un'aumentata mortalità per tutte le cause e può ridurre drasticamente l'indipendenza personale e la qualità di vita.[90][91] La fitness cardiorespiratoria riflette la capacità integrata di trasportare l'ossigeno dall'atmosfera ai mitocondri per svolgere lavoro fisico. Quantifica quindi, la capacità funzionale di un individuo e dipende da una serie di processi collegati, che includono la ventilazione e la diffusione polmonare, la funzione ventricolare destra e sinistra (sia in sistole che in diastole), l'accoppiamento ventricolo-arterioso, la capacità dei vasi di trasportare in modo efficiente il sangue dal cuore per soddisfare la richiesta e la capacità delle cellule muscolari di ricevere e utilizzare l'ossigeno e i nutrienti forniti dal sangue. La CRF è quindi considerata un riflesso della salute totale dell'organismo. Si ritiene che circa la metà della variabilità della CRF sia attribuibile a fattori ereditabili, di entità simile a quella di molti altri fattori di rischio CV. La CRF può essere espressa come consumo massimo di ossigeno (VO_2max) oppure, più frequentemente, venire stimata sulla base del picco di intensità di lavoro raggiunta su un tapis roulant o su un cicloergometro (VO_2peak). [92]

1.4.1 Il ruolo della fitness nella riduzione di eventi cardiovascolari nei pazienti con trapianto renale

I pazienti trapiantati presentano una marcata tendenza alla sedentarietà e una non sempre adeguata aderenza alle raccomandazioni legate allo stile di vita e all'incremento dell'attività fisica. A tal proposito, uno studio, ha riportato che il livello di attività fisica è inferiore di circa il 18-35% nei pazienti nefrotrapiantati rispetto a quella dei partecipanti sani con un'età corrispondente, nel periodo precedente al trapianto. I livelli di attività fisica sono aumentati dopo il trapianto, pur rimanendo sempre inferiori rispetto a quelli dei soggetti sani.[93] Tutto ciò risulta spesso legato anche a difficoltà psicologiche e culturali che il paziente fatica a superare, come il timore di danneggiare l'organo trapiantato o un atteggiamento di iperprotezione da parte della famiglia e una certa riluttanza, anche da parte del personale sanitario, a proporre una regolare pratica

di attività fisica, nella convinzione di un rischio potenziale e/o perché viene ritenuta di rilevanza marginale.[24] Oltre a ciò influiscono sicuramente anche le condizioni di comorbilità del ricevente e l'utilizzo di immunosoppressione a lungo termine. Infatti, ciclosporina e tacrolimus, possono indurre miopatia e atrofia muscolare attraverso l'inibizione della calcineurina, che è un regolatore della massa muscolare. Anche gli inibitori di mTOR, come everolimus, possono causare atrofia muscolare, in quanto la via Akt/mTOR regola l'ipertrofia del muscolo scheletrico. La somministrazione di steroidi inoltre, è associata a una diminuzione della sintesi proteica e ad un aumento del catabolismo proteico, il quale può portare all'atrofia muscolare.[94]

Insieme ad una significativa riduzione delle capacità aerobiche, l'atrofia muscolare, i deficit di forza e la facile affaticabilità muscolare sono caratteristiche comuni ai pazienti trapiantati di organo solido. Tutto ciò rende particolarmente importante e delicata l'impostazione di un programma di esercizio fisico, soprattutto nelle fasi iniziali, oltre a giustificarne ampiamente l'indicazione. L'intervento motorio dovrebbe idealmente essere esteso anche ai pazienti in lista d'attesa per sottoporsi al trapianto. Infatti, il mantenimento di una migliore capacità funzionale rappresenta sicuramente un fattore protettivo nei confronti delle possibili complicanze pre e post intervento.[95]

Come detto in precedenza, i pazienti trapiantati di rene hanno una maggiore prevalenza di malattia CV e di mortalità correlata a malattia CV rispetto alla popolazione generale: due studi riportano che il rischio di mortalità per malattia CV arriva ad essere fino a dieci volte superiore rispetto alla popolazione generale e il rischio di eventi CV fino a cinquanta volte superiore.[96] [97]

In un ampio studio longitudinale (FAVORIT)[98], sono stati reclutati pazienti di età compresa tra i 35 e i 75 anni, riceventi di un trapianto renale clinicamente stabile. Il livello di attività fisica e il comportamento sedentario sono stati misurati all'inizio dello studio. Si è visto che i partecipanti con il maggior livello di attività fisica avevano la probabilità più bassa di sviluppare un evento CV, mortalità CV o mortalità per ogni causa. Questo si configura come il primo studio che riporta queste associazioni osservate in un ampio campione di pazienti che hanno ricevuto trapianto di rene.[99]Le associazioni sono state osservate anche quando si controllavano i tradizionali fattori di rischio CV (età, sesso, razza, regione geografica, pressione arteriosa sistemica, tipologia di trapianto renale, tempo trascorso dal trapianto, diabete, patologia CV precedente, obesità, fumo, glicemia, LDL e creatinina), il ché suggerisce l'importanza dell'attività fisica nel ridurre i rischi di malattia CV e di morte per tutte le cause tra i nefrotrapiantati. Inoltre, si è notato che, anche un'atti-

vità fisica leggera può essere associata a un minor rischio CV.[100] Infine, altri studi sono andati ad analizzare diversi parametri di rischio CV, in relazione ai diversi livelli di attività fisica, tra cui l'alterata tolleranza al glucosio (IGT), la sindrome metabolica, la velocità dell'onda di polso (PWV) e la funzione endoteliale ed in tutti questi casi, livelli più elevati di attività fisica sono risultati protettivi in pazienti con CKD o sottoposti a trapianto di rene.[101] [102] [103]

Si è visto che l'esercizio fisico ha anche un effetto antinfiammatorio favorevole. Su questo aspetto, in un ampio studio si è riscontrato che i soggetti che riferivano un aumento dei loro livelli di attività fisica di almeno 2,5 ore a settimana presentavano concentrazioni plasmatiche di PCR e IL-6 inferiori rispetto a quelli che mantenevano il loro livello di attività fisica di base.[104] Ciò potrebbe sembrare controintuitivo, ma è ormai assodato che, mentre l'esercizio fisico sporadico induce una secrezione transitoria di alte dosi di IL-6 e altre citochine pro-infiammatorie da parte dei tessuti metabolicamente attivi, l'esercizio fisico regolare è invece associato a livelli costantemente più bassi di marcatori infiammatori sistemici.[105]

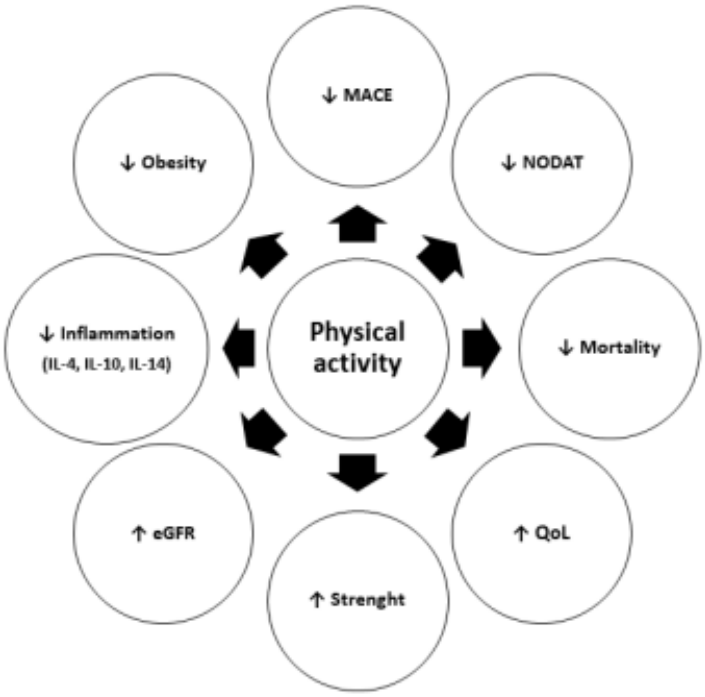

Figura 8: Riepilogo di tutti i benefici di un'attività fisica regolare[94]

1.4.2 Parametri per definire l'intensità di esercizio fisico

Oltre a definire l'attività fisica, l'esercizio fisico e la fitness è importante definire chiaramente l'ampia gamma di intensità associate all'attività fisica.

I metodi per quantificare l'intensità dell'attività fisica sono molti e ognuno di essi presenta dei punti di forza e dei limiti.

I MET sono un metodo utile, comodo e standardizzato per descrivere l'intensità assoluta di una serie di attività fisiche. In particolare, l'attività fisica ad intensità leggera è definita come un'attività che richiede 2,0-2,9 MET, moderata 3,0-5,9 MET e vigorosa almeno 6,0 MET[106].

Very Light/Light (<3.0 METs)	Moderate (3.0–5.9 METs)	Vigorous (≥6.0 METs)
Walking	**Walking**	**Walking, jogging, and running**
Walking slowly around home, store, or office = 2.0[a]	Walking 3.0 mi · h^{-1} = 3.0[a]	Walking at very, very brisk pace (4.5 mi · h^{-1}) = 6.3[a]
Household and occupation	Walking at very brisk pace (4 mi · h^{-1}) = 5.0[a]	Walking/hiking at moderate pace and grade with no or light pack (<10 lb) = 7.0
Standing performing light work, such as making bed, washing dishes, ironing, preparing food, or store clerk = 2.0–2.5	**Household and occupation**	Hiking at steep grades and pack 10–42 lb = 7.5–9.0
Leisure time and sports	Cleaning, heavy — washing windows, car, clean garage = 3.0	Jogging at 5 mi · h^{-1} = 8.0[a]
Arts and crafts, playing cards = 1.5	Sweeping floors or carpet, vacuuming, mopping = 3.0–3.5	Jogging at 6 mi · h^{-1} = 10.0[a]
Billiards = 2.5	Carpentry — general = 3.6	Running at 7 mi · h^{-1} = 11.5[a]
Boating — power = 2.5	Carrying and stacking wood = 5.5	**Household and occupation**
Croquet = 2.5	Mowing lawn — walk power mower = 5.5	Shoveling sand, coal, etc. = 7.0
Darts = 2.5	**Leisure time and sports**	Carrying heavy loads, such as bricks = 7.5
Fishing — sitting = 2.5	Badminton — recreational = 4.5	Heavy farming, such as bailing hay = 8.0
Playing most musical instruments = 2.0–2.5	Basketball — shooting around = 4.5	Shoveling, digging ditches = 8.5
	Dancing — ballroom slow = 3.0; ballroom fast = 4.5	**Leisure time and sports**
	Fishing from riverbank and walking = 4.0	Bicycling on flat — light effort (10–12 mi · h^{-1}) = 6.0
	Golf — walking, pulling clubs = 4.3	Basketball game = 8.0
	Sailing boat, wind surfing = 3.0	Bicycling on flat — moderate effort (12–14 mi · h^{-1}) = 8.0; fast (14–16 mi · h^{-1}) = 10.0
	Table tennis = 4.0	Skiing cross-country — slow (2.5 mi · h^{-1}) = 7.0; fast (5.0–7.9 mi · h^{-1}) = 9.0
	Tennis doubles = 5.0	Soccer — casual = 7.0; competitive = 10.0
	Volleyball — noncompetitive = 3.0–4.0	Swimming leisurely = 6.0[b]; swimming — moderate/hard = 8.0–11.0[b]
		Tennis singles = 8.0
		Volleyball — competitive at gym or beach = 8.0

Figura 9: Esempi specifici di attività in MET per ciascuno degli intervalli di intensità.[82]

1 MET o Equivalente Metabolico corrisponde al dispendio energetico a riposo (precisamente 1 MET = 3,5 ml di O_2 per Kg di peso corporeo) e si può usare per misurare la capacità funzionale del soggetto. Ogni attività svolta può essere quantificata in multipli di MET. Per fare un esempio, un'attività che richiede 5 MET significa che richiede 5 volte il consumo energetico a riposo. La riduzione del rischio di mortalità per ogni aumento di 1 MET nella capacità di esercizio (un piccolo incremento raggiungibile dalla maggior parte degli individui) varia tra il 10% e il 25% sia negli uomini che nelle donne.[107] [108]. Recenti evidenze suggeriscono che la riduzione del rischio di mortalità può essere più elevata nei soggetti con malattia CV con scarsa forma fisica (MET massimo $<$ 5) che partecipano alla riabilitazione cardiaca e migliorano il loro MET massimo (circa 30% di riduzione del rischio per miglioramento MET).[109] Quindi, la riduzione del rischio è graduata e cade precipitosamente oltre una soglia di capacità massima di esercizio, pari a circa 5-6 MET.

Si riportano, di seguito (figura 10), le varie misure utilizzate per stimare l'intensità dell'esercizio aerobico.

	Cardiorespiratory Endurance Exercise											Resistance Exercise
	Relative Intensity				Intensity ($\%\dot{V}O_{2max}$) Relative to Maximal Exercise Capacity in MET			Absolute Intensity	Absolute Intensity (MET) by Age			Relative Intensity
Intensity	%HRR or $\%\dot{V}O_2R$	$\%HR_{max}$	$\%\dot{V}O_{2max}$	Perceived Exertion (Rating on 6–20 RPE Scale)	20 METs $\%\dot{V}O_{2max}$	10 METs $\%\dot{V}O_{2max}$	5 METs $\%\dot{V}O_{2max}$	METs	Young (20–39 yr)	Middle Age (40–64 yr)	Older (≥65 yr)	% One Repetition Maximum
Very light	<30	<57	<37	Very light (RPE <9)	<34	<37	<44	<2.0	<2.4	<2.0	<1.6	<30
Light	30–39	57–63	37–45	Very light to fairly light (RPE 9–11)	34–42	37–45	44–51	2.0–2.9	2.4–4.7	2.0–3.9	1.6–3.1	30–49
Moderate	40–59	64–76	46–63	Fairly light to somewhat hard (RPE 12–13)	43–61	46–63	52–67	3.0–5.9	4.8–7.1	4.0–5.9	3.2–4.7	50–69
Vigorous	60–89	77–95	64–90	Somewhat hard to very hard (RPE 14–17)	62–90	64–90	68–91	6.0–8.7	7.2–10.1	6.0–8.4	4.8–6.7	70–84
Near maximal to maximal	≥90	≥96	≥91	≥ Very hard (RPE ≥18)	≥91	≥91	≥92	≥8.8	≥10.2	≥8.5	≥6.8	≥85

Figura 10: Metodi per stimare l'intensità dell'esercizio aerobico[82]

La misura del dispendio energetico effettivo, per stimare l'intensità dell'esercizio, può variare notevolmente a seconda del protocollo del test di esercizio, della modalità di esercizio, dell'intensità dell'esercizio, dei farmaci e delle carat-

teristiche del paziente (FC a riposo, livello di forma fisica, età e composizione corporea), nonché di altri fattori[110]. Ad esempio, un individuo più anziano che lavora a 6 MET può esercitare un'intensità da vigorosa a massimale, mentre un individuo più giovane che lavora alla stessa intensità assoluta può esercitare un'intensità moderata.[111] Pertanto, risulta maggiormente appropriata una misura relativa dell'intensità dell'esercizio (cioè il costo energetico dell'attività rispetto alla capacità massima dell'individuo, come la percentuale di VO_2max o Massima Potenza Aerobica) soprattutto per gli individui più anziani e decondizionati e per le persone con malattie croniche, rispetto ad una misura assoluta, come i METs.[112]

Le misure dello sforzo percepito e della valenza affettiva, rappresentano un ulteriore fondamentale metodo utilizzato per stimare o modulare l'intensità dell'esercizio. Fra queste vi è la scala di Borg (figura 11)[82][113].

Intensità percepita	Scala di Borg
Nessuna fatica	6
Estremamente leggero	7
	8
Molto leggero	9
	10
Leggero	11
	12
Un po' pesante	13
	14
Pesante	15
	16
Molto pesante	17
	18
Estremamente pesante	19
Massimo sforzo	20

Figura 11: La scala di Borg

Poiché ognuno di questi concetti ha molteplici fattori determinanti, la loro misurazione può essere impegnativa. Una metodologia comunemente utilizzata per rilevare il livello di attività fisica è quella dei questionari. Sebbene questi presentino dei vantaggi, come la facilità di somministrazione e il costo minimo, essi, tuttavia, sono estremamente soggettivi e possono essere fortemente limitati da alcuni fattori, quali la metodologia di somministrazione, il ricordo del paziente nel momento in cui vengono somministrati o la sovrastima della reale

attività fisica svolta.[114] Ad oggi, sono stati sviluppati e validati diversi questionari. Questi, in aggiunta, oltre alle limitazioni citate in precedenza, sono di portata e scala limitate poichè la maggior parte di essi attribuisce un'importanza maggiore all'attività fisica nel tempo libero, mentre in molti Paesi in via di sviluppo le persone svolgono la loro attività fisica quotidiana durante il lavoro o gli spostamenti, piuttosto che nel tempo libero.[115]

1.4.3 Struttura della prescrizione di esercizio fisico

Una prescrizione di esercizio fisico strutturato è progettata per raggiungere gli obiettivi individuali di salute e forma fisica, della funzionalità e del rispettivo ambiente fisico e sociale.[106]

Alcuni individui potrebbero non rispondere come previsto, poiché esiste un'importante variabilità individuale nell'entità della risposta ad un particolare regime di esercizio.[116] Anche se un individuo non è in grado di raggiungere gli obiettivi raccomandati, l'esecuzione di esercizio fisico è benefica, soprattutto per gli individui inattivi o decondizionati, e per questo motivo dovrebbe essere incoraggiata, salvo controindicazioni assolute.[82]

La prescrizione di esercizio standard si compone di 3 parti fondamentali:

- Attività aerobica
- Training della forza muscolare
- Flessibilità ed Equilibrio[82]

Ogni singola sessione di esercizio dovrebbe comprendere le seguenti fasi:

- Riscaldamento
- Condizionamento
- Raffreddamento
- Stretching

La fase di riscaldamento consiste in un minimo di 5-10 minuti di attività aerobica e di resistenza muscolare di intensità da leggera a moderata. Il riscaldamento è una fase di transizione che consente all'organismo di adattarsi ai cambiamenti fisiologici, biomeccanici e bioenergetici richiesti dalla fase di condizionamento o sportiva della sessione di esercizio. Il riscaldamento migliora anche il range di movimento (ROM) e può ridurre il rischio di lesioni.[106] La

fase di condizionamento comprende esercizi aerobici, di forza/resistenza muscolare, di flessibilità e neuromotori. La fase di condizionamento è seguita da un periodo di raffreddamento che comprende attività aerobiche e di resistenza muscolare di intensità da leggera a moderata della durata di almeno 5-10 minuti. Lo scopo di questo periodo è quello di consentire un recupero graduale della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa e la rimozione dei prodotti finali del metabolismo dai muscoli utilizzati durante la fase di condizionamento più intensa. La fase di stretching è distinta dalle fasi di riscaldamento e raffreddamento e può essere eseguita dopo il riscaldamento e/o dopo il raffreddamento, in quanto muscoli più caldi migliorano il ROM[106].

Per quanto riguarda l'esercizio aerobico, un'intensità moderata o vigorosa è raccomandata per la maggior parte degli adulti, mentre l'esercizio aerobico di intensità da leggera a moderata può essere benefico in individui decondizionati.[82]

La forza e la resistenza muscolare sono spesso alla base di un regime di allenamento generale incentrato su risultati di salute per gli adulti giovani e di mezza età, con l'obbiettivo principale di rendere meno stressanti dal punto di vista fisiologico le attività della vita quotidiana (ad esempio, salire le scale, portare le buste della spesa).[82] Gli anziani (> 65 anni) possono trarre particolare beneficio dall'allenamento della potenza perché questo elemento della forma muscolare diminuisce più rapidamente con l'invecchiamento ed, in aggiunta, una potenza insufficiente è stata associata ad un maggior rischio di cadute accidentali.[117] Inoltre, la salute delle ossa rappresenta un fattore di grande importanza, soprattutto per le donne. A questo proposito l'ACSM (American College of Sports Medicine) raccomanda esercizi di carico con pesi e di resistenza per mantenere la salute delle ossa, in particolare nei soggetti a rischio di bassa densità ossea (osteopenia) e osteoporosi.[118]

Gli esercizi di flessibilità e di propriocezione, oltre a migliorare il ROM delle articolazioni, aiutano a incrementare anche la stabilità posturale e l'equilibrio, riducendo, di conseguenza, la probabilità di cadute e infortuni, che in soggetti già debilitati possono comportare anche l'astensione da normali attività routinarie giornaliere.[119]

1.4.4 La prescrizione di esercizio fisico nel nefrotrapiantato

I soggetti che non hanno svolto un allenamento regolare negli ultimi 3 mesi devono essere sottoposti ad una valutazione medica prima di iniziare ad

approcciarsi all'esercizio fisico.[120]

Poiché sono soggetti ad alto rischio CV, in presenza di sintomi o di una diagnosi di malattia CV, il test da sforzo può essere indicato come parte del processo di valutazione medica prima di iniziare un percorso di esercizio ad intensità da moderata a vigorosa.[120] Tuttavia, alcuni studi suggeriscono che i test da sforzo per i pazienti con malattia renale avanzata, così come per soggetti fragili, non sono giustificati perché le loro prestazioni possono essere influenzate dall'affaticamento muscolare e tali test possono rappresentare un ostacolo non necessario alla loro partecipazione ad un programma di allenamento. Dato che la fragilità e la scarsa attività fisica sono associate a esiti sfavorevoli dopo il trapianto renale, un programma di riabilitazione prima dell'intervento può essere progettato per questa tipologia di pazienti.[121]

Per questo motivo, una consulenza per conoscere la fitness cardiorespiratoria dovrebbe essere offerta, sia ai pazienti in lista d'attesa per il trapianto, sia ai riceventi di trapianto, come parte fondamentale delle cure mediche di routine e dei programmi di follow-up.[82]

I valori di capacità funzionale possono aumentare con l'allenamento di circa il 17%-23% in questa tipologia di pazienti, anche se, in generale, non raggiungono mai i valori corrispondenti a quelli dei controlli sani di pari età e sesso. Questa ridotta capacità funzionale è legata a molti fattori, tra cui uno stile di vita sedentario e le già citate disfunzioni cardiache, l'anemia e le disfunzioni muscolo-scheletriche.[82]

Le attuali linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomandano, in soggetti adulti sani, un minimo di 150 minuti di attività fisica aerobica di intensità moderata alla settimana o 75 minuti di attività aerobica di intensità vigorosa alla settimana.[122] Per i pazienti con CKD, le linee guida KDIGO raccomandano un programma di esercizio fisico di almeno 30 minuti 5 volte alla settimana.[6] Questi programmi includono attività all'aperto come camminare, nuotare, correre o andare in bicicletta.

Anche le linee guida ESC (European Society of Cardiology), rispecchiano queste indicazioni e, in aggiunta, consigliano di svolgere anche esercizi per l'allenamento della forza muscolare ad intensità lieve-moderata per 2 giorni a settimana ed esercizi di stretching e rilassamento muscolare.[123] Tuttavia, non esistono attualmente ancora linee guida specifiche per i pazienti nefrotrapiantati.

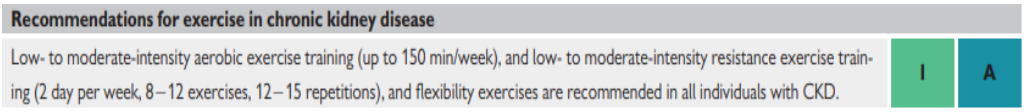

Figura 12: Linee guida ESC sull'attività fisica nei pazienti con CKD o con trapianto di rene[123]

1.4.5 Controindicazioni all'esercizio fisico nel nefrotrapiantato

Quando si promuovono strategie di intervento specifiche, è bene sempre tenere presente che l'esercizio fisico può comportare due tipi principali di rischio: osteo-scheletrico e cardiovascolare.

Sebbene esistano dati limitati sul rischio di eventi cardiovascolari durante l'esercizio in questa tipologia di pazienti, data l'alta prevalenza di fattori di rischio per le malattie cardiache, è molto probabile che il rischio sia maggiore rispetto alla popolazione generale.[82]

Il rischio muscolo-scheletrico può essere più elevato a causa della malattia ossea renale e dell'iperparatiroidismo. Nella popolazione con CKD sono state riportate infatti, fratture da fragilità e rottura spontanea del tendine del quadricipite.[124]Anche se ci sono degli esempi di trapiantati che giocano in squadre agonistiche di calcio o di rugby, sembra ragionevole evitare gli sport che prevedono contatti pesanti, che potrebbero causare lesioni o traumi all'area del corpo in cui è stato impiantato il rene. Inoltre, è importante per i pazienti nefrotrapiantati, data l'assunzione di terapia immunosoppressiva, prestare particolare attenzione al rischio infettivo che vi può essere frequentando luoghi particolarmente affollati (palestre, piscine, etc.). Vanno poi sicuramente evitati esercizi di forza isometrica massimale, che comportino un eccessivo aumento della pressione endoaddominale (manovra di Valsalva).[125]

Nella malattia renale cronica e, di conseguenza, anche nel paziente nefrotrapiantato, seppur in maniera più lieve, si possono riscontrare, in aggiunta, squilibri di fluidi ed elettroliti, i quali, potrebbero contribuire a ridurre la tolleranza all'esercizio. Anche l'ipertensione è comune ed una pressione arteriosa $>$ 180/105 mmHg rappresenta una controindicazione all'inizio dell'allenamento. Infine, ulteriori controindicazioni all'attività fisica possono essere rappresentate da: recenti anormalità/cambi nel ritmo cardiaco all'ECG, recente modifica della terapia, congestione polmonare o edemi periferici in aumento.[123]

Among patients with established osteodystrophy/osteoporosis, or coagulopathies, participation in contact sports is not recommended.	III	C
Participation in sport is not recommended in the following circumstances: electrolyte abnormalities, recent changes to the ECG, excess inter-dialysis weight gain, changing or titration of medication regimen, pulmonary congestion, and increasing peripheral oedema.	III	C

Figura 13: Controindicazioni ESC all'attività fisica nei pazienti con CKD o con trapianto di rene[123]

Nel complesso, comunque, l'esercizio fisico, se svolto in maniera ottimale, seguendo le indicazioni date, può essere considerato assolutamente sicuro nei riceventi trapianto di rene.[114]

1.5 Il test cardiopolmonare

Il Test cardiopolmonare (**C**ardio**P**ulmonary **E**xercise **T**esting **CPET**) rappresenta il gold standard per la misurazione oggettiva della capacità funzionale e della fitness cardiorespiratoria. È un test non invasivo in grado di valutare la capacità di esercizio. Esso fornisce utili informazioni per quanto riguarda la risposta integrata all'esercizio fisico, in quanto valuta la compartecipazione tra sistema cardio-circolatorio, muscolo-scheletrico e polmonare durante lo sforzo fisico. Tale integrazione non potrebbe essere adeguatamente valutata altrimenti attraverso uno studio separato dei singoli organi coinvolti. Il suo utilizzo sta aumentando nella pratica clinica, soprattutto nella diagnosi di tutte quelle condizioni di intolleranza all'esercizio di origine sconosciuta, oltre che per la valutazione di eventuali patologie cardiache, polmonari e muscolo-scheletriche.[126]

Il test cardiopolmonare può trovare indicazione in diverse tipologie di soggetti e con differenti finalità. Nel soggetto normale ha lo scopo di definire l'idoneità all'attività sportiva, di valutare il carico di lavoro eseguibile e verificare gli effetti dell'allenamento.[127]

In campo diagnostico il CPET, pur non essendo generalmente in grado di giungere ad una specifica diagnosi, consente di orientare correttamente l'iter diagnostico, ad esempio permettendo di distinguere la diagnosi differenziale delle dispnee, in particolare differenziando dispnea cardiogena, respiratoria o di altra natura (presenza ed entità di una riserva respiratoria, valutazione degli equivalenti respiratori e del pattern del respiro, andamento della FC).[128]

In soggetti con pluripatologie, il CPET consente di evidenziare i meccanismi prevalenti della limitazione all'esercizio, con risvolti sul piano terapeutico

e riabilitativo. Inoltre, consente la valutazione del rischio in pazienti che subiranno un intervento di chirurgia toracica/addominale maggiore, compresi quelli candidati a trapianto di organo solido.[129]

1.5.1 Le variabili principali del CPET

La tolleranza allo sforzo fisico è determinata da 3 fattori fondamentali: lo scambio di gas a livello polmonare, la performance cardiovascolare (includendo la vascolarizzazione periferica) e il metabolismo del muscolo scheletrico. A livelli di sforzo massimali quindi, diventano fattori chiave la capacità del sistema CV di trasportare ossigeno ai muscoli impegnati nell'esercizio e l'abilità degli stessi di estrarre ossigeno dal sangue. Meglio funzionano questi processi, più elevata sarà la soglia di sforzo fisico massimale.[130]

La prima importante variabile del CPET è il massimo consumo di ossigeno, identificato dal VO_2max. L'equazione di Fick rappresenta la base per la misurazione di questo parametro. Essa definisce l'uptake (consumo) di ossigeno come equivalente alla gittata cardiaca moltiplicata per la differenza tra la concentrazione di ossigeno tra sangue arterioso e sangue venoso:

$$VO_2 = (SV * HR) * (CaO_2 - CvO_2)$$

In questo caso, SV indica la gittata sistolica (Stroke volume), HR indica la frequenza cardiaca (Heart Rate), CaO_2 la concentrazione arteriosa di ossigeno e CvO_2 la concentrazione venosa di ossigeno.

Inserendo le variabili ai livelli massimali, l'equazione riflette la massima abilità di un individuo di assumere ossigeno, trasportarlo ed utilizzarlo, e definisce perciò la funzionalità aerobica di un determinato soggetto. Per questo la misurazione del VO_2max è diventata il parametro di laboratorio più utilizzato per valutare la fitness cardiopolmonare (CRF).[126] Tuttavia, nella pratica clinica, spesso il VO_2max non viene raggiunto a causa della comparsa di sintomi che limitano l'esercizio, per cui si stima la VO_2 al picco. Quest'ultima è considerata alterata quando si riscontra un valore inferiore all'85% del valore predetto in base alle caratteristiche del soggetto.[128] I test da sforzo submassimali molte volte possono deviare dai criteri specificati per i test massimali, per esempio a causa dell'interruzione prematura del test o del disagio riferito dai pazienti, rendendo difficile un'adeguata valutazione della CRF. Ciò implica la necessità di applicare una misura specifica oggettiva e indipendente per i test submassimali. L'indice di pendenza dell'efficienza del consumo di ossigeno

(OUES) è derivato da una relazione curva-lineare logaritmica tra il consumo di ossigeno (VO_2 al picco=VO_2peak) e la Ventilazione polmonare al minuto (VE).[131] L'OUES è, in sostanza, una misura adimensionale dell'efficienza dell'assorbimento di ossigeno con l'aumento della VE. Un OUES più alto significa una maggiore efficienza ventilatoria. Il vantaggio di questo parametro è il fatto che sia indipendente dall'osservatore del test, dal protocollo di esercizio incrementale e dallo sforzo del paziente, ed è quindi adatto ai pazienti che non sono in grado o non vogliono raggiungere valori di esercizio massimali. Queste proprietà rendono l'OUES una possibile alternativa al VO_2peak nei pazienti che non sono in grado di raggiungere l'esercizio fisico massimale durante il CPET e, di conseguenza, può fornire una migliore stima della CRF in questi ultimi.[132]

La Ventilazione polmonare (VE), citata in precedenza, corrisponde al volume di aria che viene inspirata ed espirata dai polmoni nell'unità di tempo (L/min). Rappresenta il prodotto della frequenza respiratoria e del volume di gas espirati ad ogni ciclo respiratorio. A riposo la VE è di circa 7-9 L/min, mentre in alcuni atleti al massimo dello sforzo può raggiungere anche valori come 200 L/min[128]. La VE aumenta progressivamente durante lo sforzo e subisce ulteriori aumenti, influenzata dal metabolismo anaerobico risultante dall'accumulo di acido lattico, permettendo di definire la prima e la seconda soglia ventilatoria.[133]

Importante è anche il Coefficiente respiratorio (Respiratory Exchance Ratio o RER). Esso esprime il rapporto tra la produzione di CO_2 ed il consumo di ossigeno (VCO_2/VO_2). Attualmente rappresenta il miglior indicatore non invasivo dell'intensità dello sforzo. Valori maggiori di 1 significano che lo sforzo è intenso ed, in particolare, durante il CPET, si ricercano valori maggiori di 1,1 come parametro di esaurimento muscolare.[134]

Infine, altri parametri del CPET sono: gli equivalenti ventilatori dell'ossigeno (VE/VO_2) e dell'anidride carbonica (VE/VCO_2), il polso dell'ossigeno (VO_2/HR) e la riserva respiratoria (VEmax/massimo sforzo respiratorio a riposo).[133]

1.5.2 Esecuzione del test cardiopolmonare

Il CPET viene generalmente eseguito utilizzando il cicloergometro o il tappeto rotante (treadmill). Nella valutazione dei risultati del test è necessario tener

conto del tipo di apparecchio utilizzato, poiché sono state riscontrate delle differenze anche nella valutazione dei medesimi soggetti. Inoltre, la scelta dell'apparecchio dipende dalle finalità dell'esame: lo sforzo al cicloergometro viene misurato in Watt, presenta meno artefatti dovuti al peso o alla dinamica del cammino/corsa e consente una miglior valutazione della traccia ECG-grafica; tuttavia la pedalata può essere un'azione non abituale del paziente. Il treadmill invece, è più adatto per soggetti la cui attività fisica riguarda prevalentemente il cammino o la corsa, ma il carico di lavoro è una stima influenzata dall'inclinazione del tappeto, dalla velocità e dal peso del paziente.[135] I test più impiegati nella pratica clinica sono: di tipo incrementale fino al massimo sforzo (o triangolari) oppure test a carico costante (o rettangolari).[136] Nel primo caso l'incremento del carico può essere continuo (a rampa) o ad intervalli regolari (generalmente 1 o 2 min).

Di solito, si effettuano le misurazioni dei parametri in condizioni basali, poi mentre viene eseguito il test incrementale ed infine durante un periodo di almeno 4 min di recupero. L'incremento può variare dai 10 ai 20 Watt al minuto. È preferibile scegliere un protocollo che consenta di concludere il test incrementale in un tempo compreso fra 6 e 12 minuti.[136]

Per quanto riguarda i parametri da valutare, il CPET prevede:

- Monitoraggio Cardiaco: FC, ritmo e morfologia dell'ECG
- Monitoraggio emodinamico: misurazione della Pressione arteriosa ad intervalli regolari
- Analisi dei gas inspiratori ed espiratori, attraverso l'applicazione della maschera facciale
- Monitoraggio della saturazione dell'ossigeno
- Controllo della sintomatologia: comparsa di sintomi CV e sensazione di fatica muscolare, misurata tramite l'ausilio della scala di Borg.
- Indicazioni alla sospensione del test possono essere: Dolore toracico suggestivo di ischemia, ECG suggestivo di ischemia, comparsa di un BAV di II o III grado, caduta della Pressione sistolica > 20 mmHg, Pressione sistolica > 250 mmHg o Pressione diastolica > 120 mmHg, desaturazione severa ($< 80\%$), comparsa di tremori o confusione mentale, lipotimia ed, ovviamente, esaurimento muscolare (scala di Borg $>$ 18-20).[129]

1.5.3 Controindicazioni all'esecuzione del CPET

Rappresentano controindicazioni allo svolgimento del CPET:

- Angina instabile
- Aritmie incontrollabili, causanti sintomi severi o compromissione emodinamica
- IMA recente (5 giorni o meno dalla data di esecuzione del test)
- Stenosi aortica severa sintomatica
- Scompenso cardiaco acuto
- TVP o Embolia polmonare in atto
- Endocardite attiva
- Miocardite o pericardite acuta in atto
- Sospetto di aneurisma dissecante
- Asma non ben controllato
- Saturazione in aria ambiente $< 85\%$ o condizione di insufficienza respiratoria
- Mancata compliance del paziente per diturbi di carattere psichiatrico
- Altri disturbi acuti non cardio-polmonari che possono andare ad influire sulla prestazione fisica al momento del test o che possono essere aggravati dall'esercizio.[129]

Scopo dello studio

Gli obbiettivi primari che questo studio andrà a trattare sono i seguenti:

- Valutare la presenza di correlazione fra incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (MACE) post-trapianto e capacità funzionale in pazienti sottoposti a trapianto di rene. La capacità funzionale viene presa in considerazione oggettivamente attraverso il parametro VO_2peak, ottenuto tramite una valutazione con test da sforzo cardiopolmonare (CPET).
- Valutare la presenza di correlazione fra livello di attività fisica, valutato tramite il questionario GPAQ e incidenza di MACE post-trapianto.

Obbiettivi secondari di questo studio sono:

- Valutare la compliance dei pazienti alla prescrizione di esercizio fisico, confrontando i valori del questionario GPAQ somministrato alla visita post-trapianto, con i valori del questionario GPAQ somministrato a Luglio 2022.
- Indagare l'incidenza di infezione da SARS-CoV 2 in questa popolazione di pazienti, la gravità di questa patologia ed in quanti di essi è stata modificata transitoriamente la terapia immunosoppressiva.

Materiali e Metodi

3.1 Disegno dello studio

3.1.1 Popolazione

La popolazione iniziale oggetto di studio era composta da 171 soggetti trapiantati di rene presso l'Unità Operativa Complessa Trapianti di Rene e Pancreas dell'Azienda Ospedaliera di Padova. I soggetti in questione sono stati seguiti dall'ambulatorio nefrologico appositamente dedicato al follow-up dei pazienti trapiantati di rene o pancreas, gestito dalle Unità Operative Nefrologia 1 e 2, sempre dell'Azienda Ospedaliera di Padova a cadenza variabile a seconda della data del trapianto, delle caratteristiche dei singoli pazienti, dello stato dell'organo trapiantato e dalla presenza di un'altra nefrologia di primo livello di riferimento, più vicina alla residenza dei pazienti, che si occupa del suddetto scopo.

Durante un periodo compreso fra 3 e 12 mesi dopo il trapianto, tali pazienti sono stati valutati presso l'Unità Operativa Complessa di Medicina dello Sport e dell'Esercizio dell'Azienda ospedaliera-universitaria di Padova, dove sono stati sottoposti a:

- Test da sforzo cardipolmonare
- Questionario GPAQ in forma autocompilativa
- Prescrizione di un programma di esercizio fisico strutturato

3.1.2 Criteri di esclusione

Sono stati esclusi dallo studio 3 pazienti, in quanto essi avevano eseguito il CPET dopo più di 1 anno post-trapianto.

Oltre a quest'ultimo, altri criteri assoluti di esclusione dallo studio sono rappresentati da:

- Controindicazioni all'esecuzione del CPET
- Pazienti che non sono riusciti a terminare il CPET per insorgenza di condizioni cliniche che ne ostacolavano il proseguimento in sicurezza
- Problemi ortopedici o altre comorbilità che non hanno consentito di raggiugere i criteri di massimalità del CPET
- interventi di chirurgia toracica/addominale maggiore nel periodo immediatamente precedente l'esecuzione del CPET
- Abuso di sostanze psicotrope

3.1.3 Flow chart dello studio

Lo studio è longitudinale osservazionale e si basa sulla seguente flow chart esplicativa (figura 14).

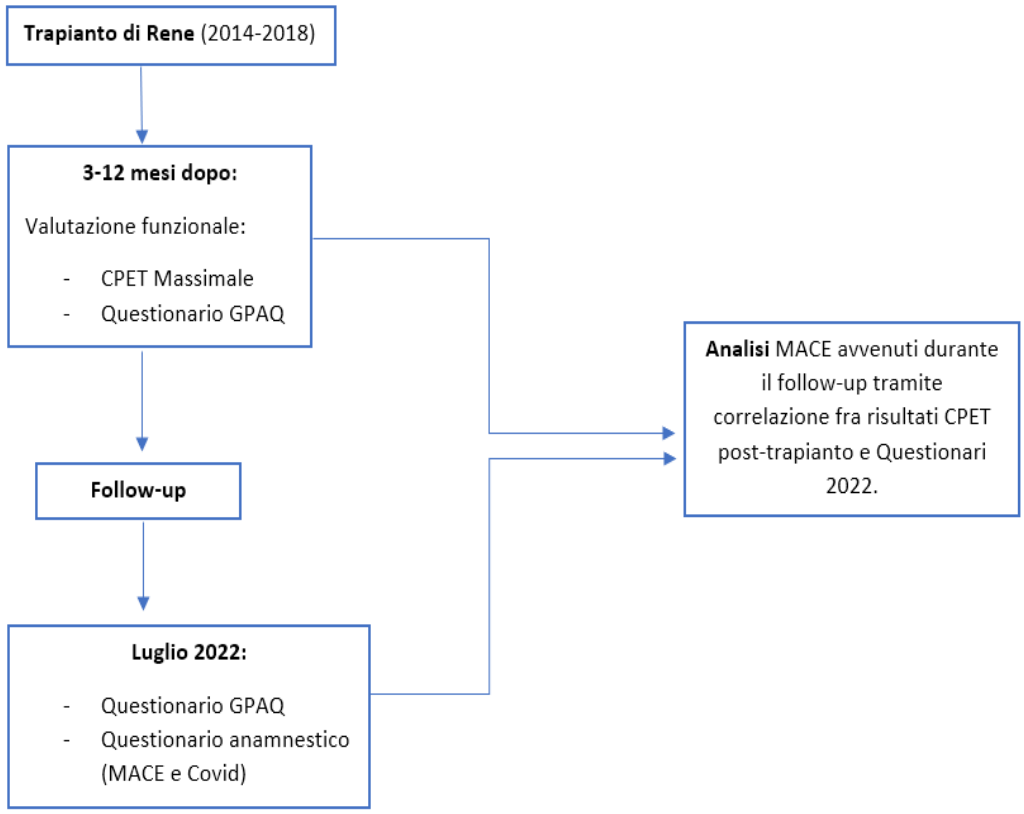

Figura 14: Flow chart illustrativa dello studio

Il periodo di follow-up è stato dalla data di svolgimento del CPET post-trapianto a Luglio 2022 e sono stati considerati tutti i MACE avvenuti in tale periodo. La raccolta dei dati è avvenuta tramite la consultazione della storia clinica dei pazienti e tramite questionari.

Il livello di attività fisica è stato valutato tramite questionario GPAQ somministrato a 3 mesi dal trapianto. Successivamente, i pazienti sono stati rivalutati a Luglio 2022, con il medesimo questionario, somministrato telefonicamente. Allo stesso modo, l'incidenza di SARS-CoV 2 e tutto il correlato sono stati valutati sempre recentemente con la somministrazione del questionario anamnestico. Si sono, infine, visionati i dati anamnestici riguardanti il periodo precedente al trapianto, in particolare, l'anamnesi nefrologica (eziologia della malattia renale cronica, durata e tipo di dialisi), l'anamnesi trapiantologica (tipologia di trapianto) e l'anamnesi patologica remota. Ciò è stato intrapreso allo scopo di individuare possibili fattori predisponenti, che aumentino la probabilità di insorgenza di nuovi MACE nel post-trapianto.

I pazienti sono stati correttamente informati sulle modalità e lo scopo dello studio, i dati personali sono stati trattati secondo le normative vigenti e tutti i pazienti hanno sottoscritto un consenso informato prima dell'esecuzione del CPET e hanno dato il loro consenso verbale prima della somministrazione del questionario telefonico e della consultazione dei dati clinici.

3.2 Protocollo sperimentale

3.2.1 Test cardiopolmonare

Il CPET è stato effettuato presso il laboratorio di Valutazione Funzionale delle Patologie Croniche dell'Unità Operativa Complessa di Medicina dello Sport e dell'Esercizio dell'Azienda ospedaliera-universitaria di Padova. Prima dell'esecuzione del test, i pazienti sono stati sottoposti ad un'accurata valutazione clinico-anamnestica, un test spirometrico, un ECG basale a riposo ed una misurazione della pressione arteriosa. I soggetti hanno indossato una maschera, la cui dimensione è stata scelta in base alle caratteristiche antropometriche. All'interno della maschera una turbina ha misurato il volume dei gas (Jaeger Triple V). La concentrazione dei gas inspirati ed espirati è stata continuamente campionata usando analizzatori per l'O_2 e per la CO_2 attraverso una linea capillare collegata alla maschera (Jaeger Oxycon Pro). Prima dell'inizio di ogni test i sistemi di analisi sono stati calibrati con gas a concentrazione nota. I

segnali di volume e concentrazione sono stati sincronizzati tenendo conto del ritardo tra il transito dei gas nei capillari e il tempo di salita dell'analizzatore relativo al segnale di volume. Lo scambio dei gas polmonari e la ventilazione (VO_2, VCO_2 e VE) sono stati calcolati e monitorati costantemente ad ogni respiro utilizzando formule standard.

Il protocollo di esercizio è stato deciso valutando il quadro clinico e le capacità motorie di ogni singolo paziente; il test è stato quindi eseguito al cicloergometro (eBike, General Electics) o al treadmill test (COSMOS, modello T170) utilizzando protocolli incrementali in accordo con la fitness dei singoli pazienti. Ogni test prevedeva il monitoraggio continuo dell'ECG (Cardiosoft EKG System) e una analisi dei gas inspiratori ed espiratori. Alcuni soggetti hanno effettuato il test al cicloergometro, mentre altri al treadmill. Durante lo svolgimento della prova i soggetti sono stati invitati ad esprimere, ad intervalli regolari, il livello di fatica provato in quel determinato momento tramite i valori della scala di Borg, col fine di terminare il test nel momento in cui veniva raggiunto un livello di fatica percepita di 18-20 (molto pesante secondo la scala di Borg), associato all'ottenimento di un'intensità pari ad almeno l'85% della frequenza cardiaca massimale calcolata in base all'età (220-età) o alla realizzazione di un valore di quoziente respiratorio maggiore di 1.1.[134] Questi rappresentano i criteri di massimalità.

Inoltre, la pressione arteriosa è stata monitorata per tutta la durata del test.

Per quanto riguarda il cicloergometro è stato chiesto ai pazienti di mantenere una frequenza di pedalata sui 55-65 rpm, mentre nel treadmill è stato effettuato un test con protocollo incrementale massimale tipo Bruce. Raggiunto il picco d'esercizio la bici viene scaricata e nel caso del treadmill questo rallenta gradualmente in circa 1 minuto.

Il valore della VO_2 è stato misurato respiro per respiro, fino ad ottenere, tramite l'incremento dell'intensità dello sforzo fisico, il VO_2max o il VO_2peak, calcolato poi rispetto al predetto per mezzo dell'equazione di Wasserman.[128] [137]

Infine, i valori di VO_2peak/Kg sono stati suddivisi in percentili sulla base dei valori di normalità dello studio FRIEND.[138]

3.2.2 Questionario GPAQ

Il questionario GPAQ (Global Physical Activity Questionnaire) è stato somministrato per la prima volta, in forma autocompilativa, nel corso della valutazione ambulatoriale a 3-12 mesi post-trapianto, considerando pazienti trapiantati

nel periodo 2014-2018, presso il laboratorio di Valutazione Funzionale delle Patologie Croniche dell'Unità Operativa Complessa di Medicina dello Sport e dell'Esercizio dell'Azienda ospedaliera-universitaria di Padova. Successivamente, questa compilazione personale del paziente veniva controllata e validata, per evitare eventuali incomprensioni o sovrastime eccessive dell'attività fisica svolta da parte del paziente.

La seconda somministrazione del questionario GPAQ invece, è avvenuta durante il mese di Luglio 2022, tramite via telefonica, ai medesimi pazienti, previo consenso, fatta eccezione per i deceduti durante l'intervallo di tempo considerato e coloro i quali sono risultati irraggiungibili dopo 3 tentativi di chiamata o hanno negato il consenso allo svolgimento.

Il GPAQ rappresenta una versione modificata del questionario IPAQ (International Physical Activity Questionnaire) ed è stato sviluppato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) in risposta a un maggiore interesse per il ruolo dell'attività fisica nella salute nel 2002.[139] L'obiettivo del GPAQ era quello di migliorare l'IPAQ in contesti interculturali, separando l'attività nel tempo libero da quella svolta in ambito lavorativo.[115]

Esso si articola in 16 domande, comprese in 4 categorie superiori, di cui però solamente le prime 3 vanno a costituire il punteggio finale, che va a stimare il livello di attività fisica, mentre l'ultima, riguardante la sedentarietà, è utilizzata solamente come controllo. Queste categorie sono:

- Attività sul luogo di lavoro, suddivisa ulteriormente in attività intensa (A) e moderata (B)
- Spostamenti da un posto all'altro (C)
- Attività nel tempo libero, suddivisa anch'essa in intensa (D) e moderata (E)
- Comportamento sedentario

Dopodiché, attraverso una formula matematica, che utilizza come parametri i minuti/settimana di suddetta attività presa in considerazione, moltiplicata per un fattore 4 se moderata o nel caso degli spostamenti da un luogo all'altro oppure per un fattore 8 se intensa, sommando tutti i vari risultati di ogni categoria, si ottiene il valore finale, che esprime il livello di attività fisica in METs/settimana.[140]

$$A * 8 + B * 4 + C * 4 + D * 8 + E * 4 = GPAQ \text{ METs/week}$$

Si riporta nell'appendice finale la versione in italiano del questionario GPAQ, includendo tutte le domande somministrate.

3.2.3 Questionario anamnestico

Ai pazienti è stato inoltre somministrato, sempre per via telefonica, al momento del follow-up a Luglio 2022, anche un breve questionario anamnestico, incentrato su 2 punti fondamentali:

- Insorgenza di MACE, indagando, quindi, eventuali ricoveri post-trapianto per: infarto miocardico acuto o angina instabile, ictus ischemico o emorragico cerebrale, procedure di rivascolarizzazione chirurgica o percutanea cardiache oppure scompenso cardiaco, secondo la definizione di MACE esposta in precedenza.[66]

- Infezione da SARS CoV 2, ricercando: il numero di tamponi ufficiali molecolari o antigenici risultati positivi e la data della suddetta positività; la gravità dell'infezione con annessa sintomatologia, esami radiologici polmonari, terapia e durata del ricovero se presenti; sintomi residui successivamente all'infezione e l'eventuale necessità di modifiche terapeutiche dello schema anti-rigetto assunto da questi pazienti, dopo o durante l'infezione.

Ad ogni soggetto, oltre al consenso inziale ad essere sottoposti a tali domande, è stato chiesto di inviare la documentazione specifica in caso di risposta affermativa ad una di queste.

Nell'appendice finale si riportano per esteso tutte le domande facenti parte del questionario anamnestico.

3.3 Analisi statistica

I dati clinici ed ematochimici della popolazione, le informazioni sulle caratteristiche del trapianto, i dati sull'infezione da SARS-CoV 2, i risultati del test cardio-polmonare ed i risultati dei questionari svolti sono stati riportati e conservati in un database Excel, per poi essere analizzati, calcolando la media, con un Intervallo di Confidenza (IC) del 95%, e la deviazione standard. Il medesimo procedimento è stato poi utilizzato nei vati sottogruppi: pazienti che hanno avuto un MACE e pazienti che non l'hanno avuto.

I confronti tra gruppi sono stati effettuati utilizzando il programma SPSS v.23 tramite test parametrici, (t di student per campioni indipendenti o dipendenti per le valutazioni pre-post), per le variabili continue, e il chi quadrato, per le variabili dicotomiche.

La regressione di Cox è stata utilizzata per definire quali fossero le variabili indipendenti associate allo sviluppo di MACE. Il modello di Cox rappresenta una sofisticata tecnica di regressione multipla, la quale permette di analizzare il rapporto tra un fattore di rischio e l'incidenza di un esito clinico, in questo caso l'evento MACE, correggendo per uno o più fattori di confondimento, detti covariate.[141]

Infine, è stata utilizzata un'analisi di associazione lineare fra il numero di MACE in ogni sottogruppo di percentile FRIEND e le varie classi di percentili FRIEND per la capacità funzionale in cui sono stati suddivisi i pazienti di questo studio.

Risultati

4.1 Popolazione

Al momento dell'inclusione nello studio la popolazione considerata era composta da 168 soggetti trapiantati di rene tra il 2014 e il 2018, dei quali 109 uomini (65%) e 59 donne (35%). Di tutta la popolazione, 30 pazienti (18%) sono arrivati al trapianto pre-emptive, 95 in emodialisi (56,5%) e 43 in dialisi peritoneale (25,5%); 114 pazienti hanno ricevuto un trapianto da cadavere (68%) e 54 da donatore vivente (32%). Per quanto riguarda l'eziologia dell'Insufficienza Renale Cronica, fra le cause primarie responsabili si sono evidenziate: in 43 pazienti una Glomerulonefrite Cronica, in 5 una Pielonefrite Cronica, in 11 una Nefroangiosclerosi, in 29 APKD (Rene policistico Autosomico dominante), in 15 una Nefropatia diabetica, in 4 una Nefropatia lupica, in 7 una malformazione/sindrome genetica renale, in 4 una malattia da reflusso/uropatia malformativa, in 4 una Nefrite interstiziale, in 2 una Glomerulosclerosi focale, in 3 una Nefrotossicità/abuso di farmaci e, infine, in 41 l'eziologia è risultata non definita (figura 15).

Dei 168 soggetti iniziali, 16 sono deceduti (9,5%), di cui 3 per MACE e 2 per polmonite interstiziale con insufficienza respiratoria da SARS-CoV 2.

In questi soggetti, nel complesso, si sono riscontrati 15 MACE (8.93%), di cui 11 negli uomini (10,09% incidenza) e 4 donne (6,78%). La durata media del follow-up è stata di 73,5 $\pm$ 19,6 mesi, corrispondente a 6,13 $\pm$ 1,63 anni.

Più nel dettaglio, di questi MACE vi sono stati: 7 Infarti del Miocardio STEMI o NSTEMI (47%), 2 ictus ischemici (13%), 2 ictus emorragici (13%), 3 cardiopatie ischemiche con procedura di rivascolarizzazione coronarica senza IM vero e proprio (20%) e 1 ricovero per scompenso cardiaco severo (7%) (figura 16).

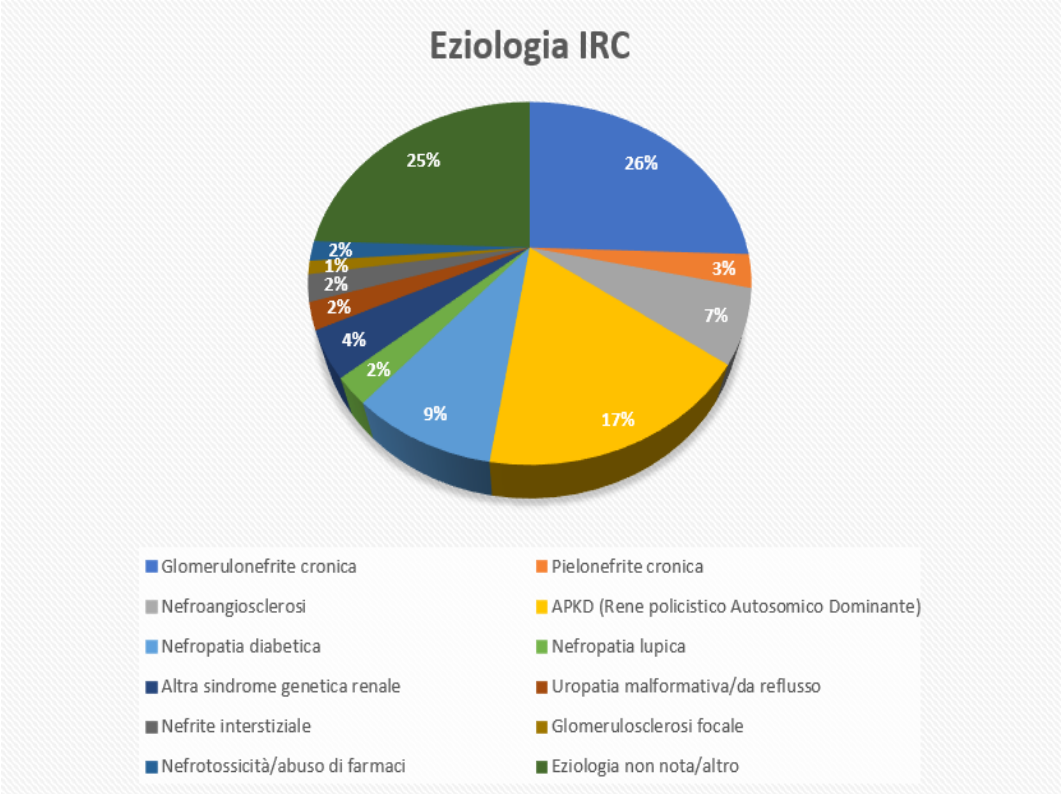

Figura 15: Grafico eziologia IRC

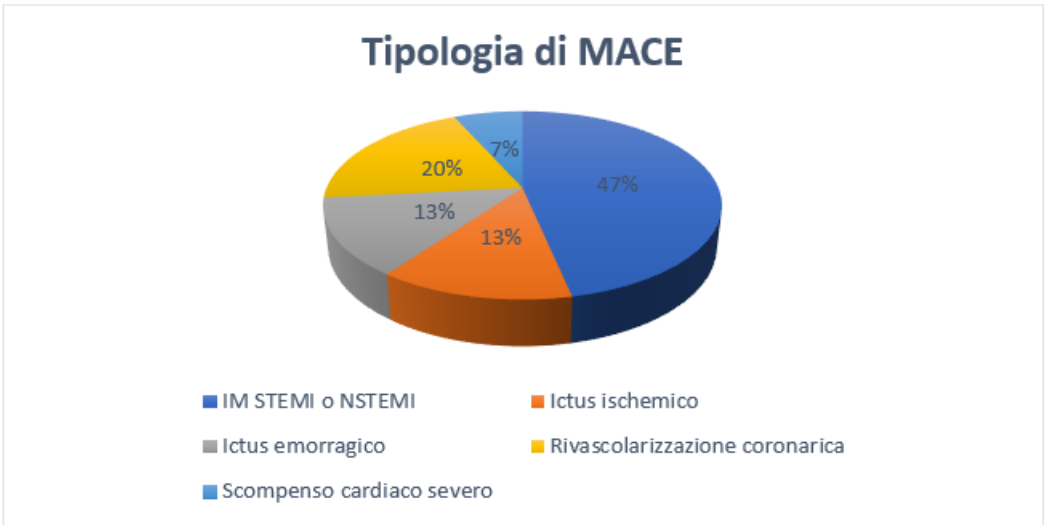

Figura 16: Grafico incidenza tipi di MACE

Altri dati clinici del campione sono raffigurati nella tabella sotto (tabella II).

Tabella II: **La statistica comprende per l'ipercolesterolemia 152 soggetti, di cui 12 con MACE e 140 senza MACE; per l'eGFR 156 soggetti, di cui 13 con MACE e 143 senza MACE; per l'Hb e la Creatinina 167 soggetti, di cui 15 con MACE e 152 senza MACE; per i MACE precedenti 163 soggetti, di cui 14 con MACE post e 149 senza MACE post. Per i restanti soggetti non è stato possibile risalire ai suddetti valori mancanti.*

	TOT (Media e Deviazione Standard)	MACE (Media e Deviazione Standard)	NO MACE (Media e Deviazione Standard)	p value
Età attuale	57,87 ± 12,51	63,67 ± 11,17	57,30 ± 12,52	0,044
Età al CPET	50,54 ± 12,66	56,40 ± 10,81	49,97 ± 12,71	0,044
Genere: Uomini	109/168 (64,88%)	11/15 (73,33%)	98/153 (64,05%)	0,472
Genere: Donne	59/168 (35,12%)	4/15 (26,67%)	55/153 (35,95%)	0,472
Altezza (cm)	168,52 ± 8,96	169,79 ± 6,53	168,4 ± 9,17	0,46
BMI (Kg/m^2)	24,23 ± 3,2	25,52 ± 2,63	24,11 ± 3,23	0,068
Peso (Kg)	69,16 ± 12,2	75,52 ± 11,24	68,53 ± 12,14	0,035
Hb (g/L)*	123,40 ± 16,14	114 ± 17,46	124,32 ± 15,77	0,042
Creatinina (µmol/L)*	128,04 ± 37,02	150,27 ± 43,16	125,84 ± 35,77	0,05
eGFR (mL/min*1,73m^2)*	55,47 ± 18,59	46,85 ± 19,34	56,26 ± 18,40	0,043
Diabete	30/168 (17,86%)	5/15 (33,33%)	25/153 (16,34%)	0,101
Ipertensione	97/168 (57,74%)	10/15 (66,67%)	87/153 (56,86%)	0,463
Dislipidemia*	16/152 (10,53%)	4/12 (33,33%)	12/140 (8,57%)	0,007
Obesità	7/168 (4,17%)	1/15 (6,67%)	6/153 (3,92%)	0,612
MACE precedenti*	16/163 (9,82%)	3/14 (21,42%)	13/149 (8,72%)	0,127

4.2 Dati CPET

I dati ricavati dal CPET sono rappresentati nella tabella seguente (tabella III).

Tabella III: **Parametri del test cardiopolmonare (CPET). OUES = Oxygen Uptake Efficiency Slope; VO_2peak = VO_2 al picco CPET; HR = Heart Rate (Frequenza Cardiaca); RER = Respiratory Exchange Ratio; O_2pulse peak = Polso dell'ossigeno al picco CPET; SpO_2 peak = Saturazione dell'ossigeno al picco CPET. La statistica comprende per VO_2peak % predetto e VE/VCO_2 slope 167 soggetti; per $\%O_2$ pulse e %HRmax 166 soggetti; per SpO_2peak 146 soggetti. Per i restanti soggetti non è stato possibile risalire ai suddetti valori mancanti.*

	TOT (Media e Deviazione Standard)	MACE (Media e Deviazione Standard)	NO MACE (Media e Deviazione Standard)	p value
VO_2peak (ml/min)	1734,36 ± 541,99	1510,27 ± 380,16	1756,33 ± 551,35	0,033
VO_2peak/Kg (ml/min/Kg)	25,18 ± 6,87	19,97 ± 4,28	25,70 ± 6,87	0,000
VO_2peak % predetto*	86,52% ± 19,53	77,47% ± 20,88	87,41 ± 19,24	0,095
OUES	1633,25 ± 482,97	1493,57 ± 315,42	1646,95 ± 494,98	0,105
VE/VCO_2 slope*	28,68 ± 4,38	29,85 ± 3,51	28,58 ± 4,45	0,222
RER max	1,17 ± 0,13	1,11 ± 0,14	1,18 ± 0,12	0,110
HR max (bpm)	139,39 ± 25,48	126,27 ± 27,58	140,67 ± 24,99	0,069
%HR max*	82,55% ± 17,29	77,73% ± 18,42	83,02 ± 17,17	0,253
O_2pulse peak	12,49 ± 3,43	12,11 ± 2,65	12,53 ± 3,5	0,575
% O_2pulse*	106,78% ± 24,06	98,13% ± 26,46	107,64% ± 23,74	0,199
SpO_2 peak*	97,38 ± 4,85	97,21 ± 6,45	97,4 ± 4,68	0,917

Il tempo medio trascorso tra la data del trapianto e la data di svolgimento del CPET era di 4,01 mesi con una Deviazione Standard di 2,03. Per quanto riguarda la tipologia di test, infine, 133 soggetti (79,17%) sono stati sottoposti al treadmill, mentre 35 al cicloergometro (20,83%).

Si riportano anche un grafico ed una tabella che descrivono la VO_2peak/kg dei soggetti di questo studio secondo i percentili dello studio FRIEND (figura 17 e tabella IV).

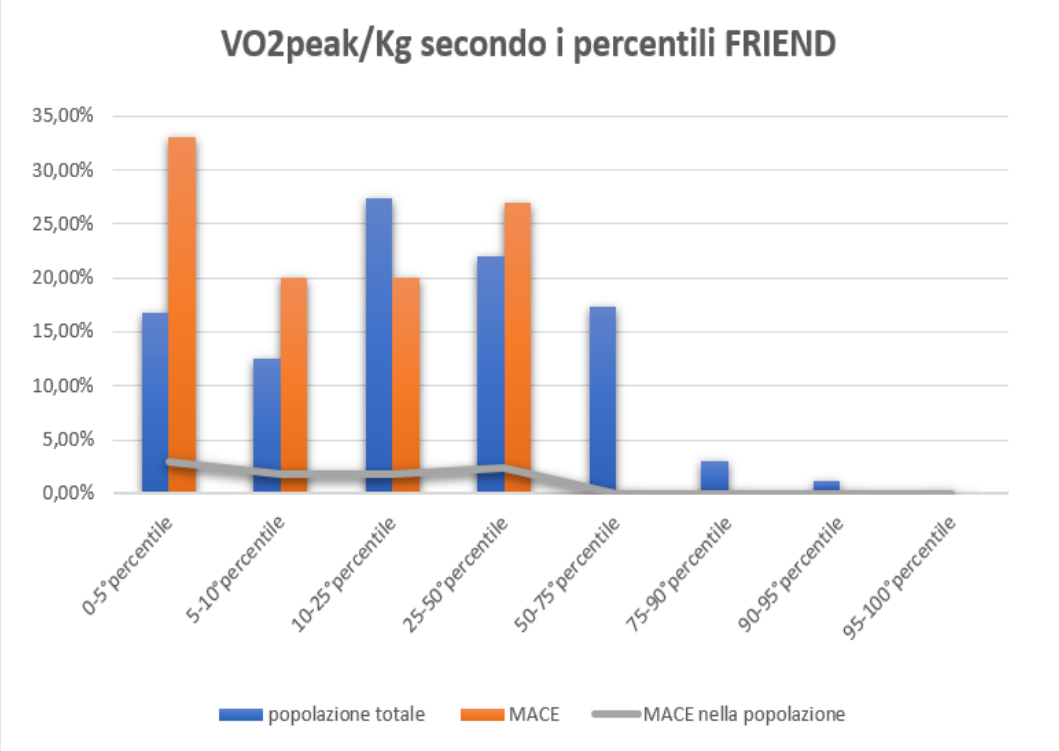

Figura 17: *Percentuale di pazienti secondo i percentili FRIEND per la capacità funzionale*

Tabella IV: *pazienti per ogni categoria di percentile FRIEND per la VO_2peak/Kg e relazione con MACE*

VO_2percentile FRIEND	TOT	MACE	NO MACE
5 percentile	28/168 (16,67%)	5/15 (33,33%)	23/153 (15,03%)
10 percentile	21 (12,5%)	3 (20%)	18 (11,76%)
25 percentile	46 (27,38%)	3 (20%)	43 (28,10%)
50 percentile	37 (22,02%)	4 (26,67%)	33 (21,57%)
75 percentile	29 (17,26%)	0	29 (18,95%)
90 percentile	5 (2,98%)	0	5 (3,27%)
95 percentile	2 (1,19%)	0	2 (1,31%)

Da un'analisi di associazione lineare tra gli eventi MACE in ogni classe e le classi di percentili FRIEND ne è risultata una p significativa pari a 0,027.

Infine, è stata svolta una regressione di Cox, analizzando le covariate: età, ipertensione, dislipidemia, diabete, sesso, obesità, presenza/assenza di MACE pre-trapianto e capacità funzionale (espressa come VO_2peak/kg). Fra queste, le uniche due variabili statisticamente significative sono state: VO_2peak/kg (p

= 0,06) e MACE precedenti (p = 0,012). Per la regressione di Cox si è considerata quindi, la variabile maggiormente significativa, ovvero VO_2peak/kg, e in base ad essa si è calcolata la curva di sopravvivenza (Hazard Ratio = 0,864 con un Intervallo di Confidenza al 95% compreso fra 0,777 e 0,961).

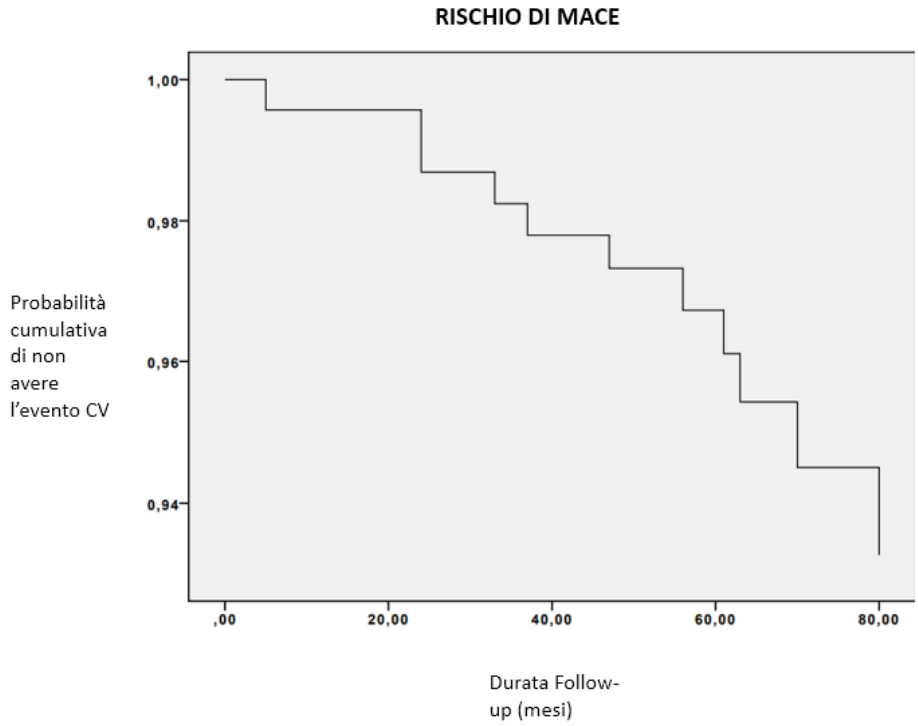

Figura 18: Curva di sopravvivenza della regressione di Cox sul rischio di MACE, corretta sulla base delle covariate.

4.3 Dati Questionario GPAQ

I pazienti sottoposti a Questionario GPAQ iniziale, durante la visita post-trapianto nel quale è stato eseguito anche il CPET, sono stati 99, di cui 9 (9,1%) hanno poi avuto un MACE. I soggetti sottoposti, invece, al questionario GPAQ, per via telefonica, nel 2022 sono stati 138. Dei restanti 30 pazienti esclusi: 16 sono deceduti (3 a causa di MACE), 10 sono risultati irreperibili e 4 hanno negato il proprio consenso alla somministrazione del questionario. Nella tabella sottostante (tabella V) sono riportati i dati ricavati dall'analisi dei risultati del questionario GPAQ.

Tabella V: **Il valore del ΔGPAQ medio è calcolato su 82 pazienti, ovvero i quali disponevano dei risultati di entrambi i questionari GPAQ (in questa sottopopolazione sono presenti 5 pazienti che hanno avuto un MACE e 77 che non l'hanno avuto)*

	TOT (Media e Deviazione Standard)	MACE (Media e Deviazione Standard)	NO MACE (Media e Deviazione Standard)	p value
GPAQ iniziale (METs/week)	1806 ± 2130	1022 ± 579	1884 ± 2213	0,249
GPAQ 2022 (METs/week)	1720 ± 1464	658 ± 974	1794 ± 1465	0,000
Sedentarietà (min/week)	303 ± 172	547 ± 269	286 ± 150	
ΔGPAQ (GPAQ 2022-GPAQ iniziale)*	+133 ± 2082	-108 ± 1134	+149 ± 2132	

4.4 Dati Questionario Anamnestico

Nel questionario anamnestico venivano affrontati due grandi temi: i MACE, i cui risultati sono stati integrati in tutte le sezioni, e l'infezione da SARS-CoV 2.

Considerando quest'ultima, i soggetti presi in considerazione dallo studio sono stati 147, escludendo i pazienti irreperibili o che non hanno dato il consenso, già citati in precedenza con il questionario GPAQ, in aggiunta ad i 7 soggetti deceduti prima della diffusione del virus a livello mondiale. In questa popolazione, i soggetti che hanno contratto l'infezione sono stati 67 (45,6%), di cui 12 hanno avuto un'infezione asintomatica (17,9% degli infettati), 44 (65,7%) un'infezione paucisintomatica o sintomatica senza necessità di ricovero (forma lieve-moderata), 11 (16,4%) una polmonite severa che ha implicato il ricovero o il decesso. Solamente 2 soggetti (3% dei pz. che hanno avuto l'infezione) sono stati infettati per 2 volte. Nessun paziente nello studio è risultato positivo all'infezione da parte del virus per più di 2 volte.

Inoltre, 26 pazienti su 65 (67 infettati - 2 decessi da covid) (40%) hanno modificato transitoriamente la terapia immunosoppressiva in corrispondenza dell'infezione. La modifica è avvenuta da parte di 1 soggetti con infezione asintomatica (8,33%), 16 con forma lieve-moderata (36,36%) e 9 con forma severa (100%).

Altri dati, ricavati dalla combinazione fra dati clinici e informazioni anamnestiche del questionario sono riportati nella tabella VI.

Tabella VI: **M = Maschi, F = Femmine. In totale 42 Maschi (62,7%) e 25 F (37,3%) hanno avuto l'infezione da SARS-CoV 2. Gli Uomini che l'hanno contratta sono stati quindi il 45,2% (42/93, ovvero il numero di maschi fra i 147 pz. con informazioni sul covid), mentre le Donne che l'hanno contratta sono state il 46,3% (25/54).*

	Covid severo (Media e Deviazione Standard)	Covid lieve-moderato (Media e Deviazione Standard)	Covid asintomatico (Media e Deviazione Standard)	NO Covid (Media e Deviazione Standard)
Età	56,45 ± 11,76	54,59 ± 10,88	52 ± 14,25	60,15 ± 12,64
Genere*	6M (54,55%) e 5F (45,45%)	28M (63,64%) e 16F (36,36%)	8M (66,67%) e 4F (33,33%)	67M (66,34%) e 34F (33,66%)
BMI (Kg/m²)	25,53 ± 4,36	23,94 ± 2,85	24,32 ± 3,07	24,23 ± 3,32
VO_2peak (ml/min)	1666,73 ± 412,32	1832,25 ± 507,75	1724,75 ± 564,03	1749,93 ± 596,32
VO_2peak / Kg (ml/min/Kg)	22,83 ± 4,24	27,03 ± 6,38	24,87 ± 5,59	25,45 ± 7,67
%VO_2 predetto	87,73 ± 20,52	88,8% ± 17,93	79,58% ± 15,39	87,49 ± 21,72
OUES	1633,06 ± 542,62	1659,47 ± 459	1717,93 ± 577,72	1656,58 ± 510,12

Confrontando, infine, i vari parametri considerati nello studio fra chi ha avuto la forma severa e chi non ha avuto l'infezione si trova, come unico parametro dotato di differenza significativa la VO_2peak/kg, la quale è risultata 22,83 ± 4,24 per il primo gruppo e 26,57 ± 6,24 per il secondo (p=0,024). Se si confrontano, invece, i medesimi parametri fra chi ha avuto l'infezione di qualsiasi gravità e chi non l'ha avuta, non si riscontrano differenze statisticamente significative in nessuno degli stessi parametri ($p > 0,05$).

Discussione

L'obbiettivo primario di questo studio era quello di valutare, in una popolazione di soggetti sottoposti a trapianto di rene, se vi fosse una relazione fra l'incidenza di MACE post-trapianto e il livello di attività fisica dei soggetti in questione, valutato sia oggettivamente come capacità funzionale, tramite l'ausilio del test cardiopolmonare, sia soggettivamente, tramite l'ausilio del questionario GPAQ.

I dati rilevati, per quanto riguarda l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori, si trovano in linea con quanto presente in letteratura, come descritto in un recente studio prospettico canadese, il quale attestava l'incidenza di MACE intorno al 7% con un follow-up della durata di 4 anni oppure in un altro studio, della durata di 3 anni, in cui l'incidenza di MACE trovata era del 6,5%.[67] [142]

Nel nostro studio, infatti, è risultata un'incidenza cumulativa di MACE pari all'8,9% con un follow-up medio di circa 6 anni, leggermente maggiore rispetto ai più rilevanti studi di coorte presenti in letteratura. La maggior parte di questi eventi sono stati infarti del miocardio, sia STEMI che NSTEMI (47%).

In un altro importante studio, l'incidenza trovata è stata più elevata, attorno al 14%; tuttavia esso considerava eventi CV maggiori con una definizione differente da quella di MACE, includendo anche angioplastica o bypass di arterie renali o dell'arto inferiore, amputazione dell'arto inferiore al di sopra della caviglia o riparazione di un'aneurisma dell'aorta addominale o toracica.[99] Ulteriori studi con ampia numerosità, svolti sul medesimo tipo di popolazione, riscontravano un rischio di MACE del 2,6% ad un anno dal trapianto[143], dato che però risulta poco utile nella comparazione con studi dotati di follow-up decisamente più lunghi. In tutti questi studi citati a confronto comunque, sia il sesso, che l'età media al momento del trapianto, sono del tutto sovrapponibili ai valori presentati nel nostro studio.

Analizzando i dati clinici ed ematochimici della popolazione in studio si può notare come i valori medi di creatinina ed eGFR siano rispettivamente più alti e più bassi della popolazione generale, ma ciò era certamente atteso, in considerazione della pregressa Insufficienza Renale di questi pazienti. I valori medi di emoglobina sono ai limiti inferiori del normale range nella popolazione generale, ma anche ciò è spiegato dalla precedente malattia renale, con la conseguente ridotta produzione di Eritropoietina, in aggiunta al recente intervento di chirurgia maggiore subito con il trapianto. L'incidenza di ipertensione in questa popolazione (57,7%), rispecchia quella descritta in letteratura per i nefrotrapiantati (tra il 50% e l'80%, dipendentemente dalle caratteristiche della popolazione).[144] Il BMI medio della popolazione risulta concorde, se non leggermente inferiore a quello della popolazione generale italiana.[145] Per quanto riguarda la prevalenza di diabete, nella popolazione dello studio risulta inferiore (18% circa) rispetto a quanto riportato dalla letteratura su pazienti trapiantati di rene, nei quali si aggira intorno al 28% a 3 anni dal trapianto, ma comunque superiore rispetto alla popolazione sana di pari età.[146] Il PTDM infatti, è una condizione comune per i pazienti nefrotrapiantati e che implica importanti conseguenze, in quanto associata ad un aumento della morbidità ed ad una riduzione della durata del trapianto.[147]

Dopo l'analisi statistica di questi dati, si è visto che alcuni di questi parametri clinici ed ematochimici sono risultati significativamente differenti fra i soggetti che hanno avuto un MACE durante il periodo di tempo indagato dallo studio ed i soggetti che non l'hanno avuto ($p < 0,05$): età attuale, peso, emoglobina, creatinina e dislipidemia. Analizzando i primi due parametri, l'associazione con MACE non stupisce, in quanto essi rappresentano importanti fattori di rischio CV. Tuttavia, a causa della limitata numerosità campionaria di questo studio, non per tutti i fattori di rischio CV descritti in letteratura e presenti nello studio si è riscontrata un'associazione significativa. Un esempio evidente, in questo senso, è dato dal parametro BMI, quindi presenza di sovrappeso/obesità, il quale, pur essendo un noto fattore di rischio CV, non è risultato significativamente differente fra i pazienti che hanno avuto un evento CV maggiore e gli altri pazienti di questo studio. Allo stesso modo è interpretabile il dato riguardante il diabete. Per quanto riguarda l'emoglobina (Hb) e quindi, la possibile anemia, il dato riscontrato è verosimilmente casuale, infatti, differenze di un solo punto di Hb, nel gruppo dei pazienti con MACE, non hanno un impatto rilevante dal punto di vista clinico. Le linee guida KDOQI, infatti, fissano un cut-off di 11 g/dL, raccomandato anche dalla FDA, al di

sopra del quale non è opportuno iniziare una terapia per l'anemia in questi pazienti.[148] Anche per la creatinina l'associazione riscontrata fra i due gruppi è molto borderline, ma essa è sicuramente un fattore che aumenta il rischio CV, particolarmente caratteristico in questa tipologia di pazienti, tuttavia, in letteratura è dimostrato che è più la eGFR ad essere associata ad un maggior rischio di outcome CV, che la creatinina singolarmente.[149] Un discorso diverso si può fare sulla dislipidemia, in quanto, in questo caso, la differenza evidenziata è molto significativa (p=0,007), in quanto si passa dal 33% di soggetti con dislipidemia nel caso del gruppo con MACE, all'8,5% trovato nei pazienti senza MACE. La dislipidemia, infatti, favorendo il processo di aterosclerosi, aumenta il rischio di eventi CV maggiori e risulta pertanto importante trattarla adeguatamente. In questa popolazione, comunque, a causa della molteplicità dei fattori di rischio, il ruolo delle alterazioni lipidiche nell'incidenza della patologia cardiovascolare non è così ben definito come nella popolazione generale.[150]

Interessante notare, inoltre, che non è risultata una differenza statisticamente significativa nell'incidenza di MACE post-trapianto fra chi aveva già avuto, nel periodo pre-trapianto un evento cardiovascolare maggiore e chi, invece, non aveva una storia clinica positiva per eventi CV precedenti (p=0,127). In letteratura, però, è ampiamente dimostrato che chi ha già avuto un evento CV in passato rientra, per definizione, in una categoria ad altissimo rischio CV e ha maggiore probabilità di averne un secondo.[46] In questo caso, quindi, l'analisi riscontrata nel nostro studio non è significativa, probabilmente perchè si prendono in considerazione pazienti il cui rischio CV è già molto alto, con una numerosità campionaria piuttosto ridotta.

Nella popolazione considerata da questo studio, durante gli anni di follow-up si sono verificati 16 decessi totali, di cui 3 a causa di MACE (1,8%), dato conforme a quanto riscontrato in altri studi dello stesso tipo.[67]

Passando ad analizzare i dati del CPET, emerge subito come la popolazione di soggetti esposti a trapianto renale sia caratterizzata da una capacità funzionale mediamente ridotta, con il 57% circa dei pazienti al di sotto del 25° percentile FRIEND, valori compatibili con una funzione fisica lievemente limitata e con il 17% dei pazienti al di sotto del 5°percentile, indice di una capacità funzionale alterata in modo severo. La VO_2peak, espressa come percentuale del predetto ha un valore medio di circa l'86%. Secondo le recenti indicazioni, nella popolazione generale, VO_2peak è considerata alterata quando si riscontra un valore inferiore all'85% del predetto.[128] Un importante

fattore che può determinare una riduzione di quest'ultima, nella popolazione di nefrotrapiantati, è l'avere un basso livello di attività fisica prima del trapianto, quindi durante la CKD o la dialisi, in quanto, proprio a causa di questa condizione, che comporta alterazione del metabolismo, stress ossidativo e squilibri ormonali, questi soggetti sono affetti da debolezza muscolare e facile affaticabilità.[151] Tuttavia, nella popolazione considerata dallo studio non si è verificata una riduzione significativa, al di sotto dell'85%. Questo può essere spiegato analizzando un recente studio, il quale indaga come il trapianto renale si associ ad un miglioramento della riserva funzionale cardiovascolare ad un anno.[152] Il miglioramento della VO_2peak sembra essere indipendente da alterazioni strutturali del cuore, ma dipendere maggiormente da cambiamenti conseguenti all'inversione dell'uremia. Quest'ultimo studio afferma però anche come non si possano descrivere con certezza cambiamenti nella capacità funzionale di questi pazienti prima di 1 anno dal trapianto.[152] Ipotesi atte a spiegare questo dato possono essere, quindi, diverse abitudini all'esercizio fisico dei vari soggetti sia nel pre che nel post-trapianto o una maggior attenzione posta dal personale sanitario nel pre-trapianto atta a promuovere un miglior stile di vita. La motivazione per cui con la percentuale del predetto la capacità funzionale è ai limiti inferiori di normalità, mentre con i percentili FRIEND sembra più ridotta si può probabilmente riscontrare nel fatto che, mentre utilizzando i percentili FRIEND si confrontano popolazioni sane sedentarie a pari fascia d'età e genere, nell'equazione di wasserman, tramite la quale si calcola la VO_2peak percentuale del predetto, è presente anche il peso come variabile; i pazienti in questione tendono però ad essere in sovrappeso e ciò può sovrastimare la percentuale del predetto. Infatti, in un recente studio dove si son confrontati questi due metodi, è risultato che una migliore stima viene fornita dall'utilizzo dei percentili FRIEND.[153]

Si riscontra inoltre, che la percentuale di frequenza cardiaca massima, raggiunta al picco dello sforzo, rispetto alla frequenza cardiaca massima predetta secondo l'età (220-età), è in media l'82,5%, dato sottomassimale. Ciò probabilmente è dovuto al fatto che la popolazione di nefrotrapiantati può presentare, più frequentemente della popolazione generale, un'incompetenza cronotropa, la quale può essere dovuta all'utilizzo di β-bloccanti o ad un'alterazione dell'attività autonomica cardiovascolare (la neuropatia autonomica diabetica ne è un esempio).[154] Questa condizione risulta, quindi, in una intolleranza allo sforzo fisico, la quale è predittore indipendente di eventi CV e mortalità, oltre ad inficiare la qualità della vita.[155]

Confrontando i soggetti che hanno avuto un MACE rispetto ai restanti, la capacità funzionale, espressa come VO_2peak e VO_2peak/Kg è risultata significativamente diversa. In particolare, per quanto riguarda la VO_2peak/Kg, si è trovata una differenza di quasi 6 punti in assoluto ($p < 0{,}001$), corrispondenti circa ad un quarto del totale e che impattano in modo rilevante nella vita quotidiana dei soggetti. Utilizzando i percentili FRIEND si osserva come più del 50% di soggetti che hanno avuto un MACE si trova sotto il 10°percentile e solo il 27% si trova sopra il 25° (soglia al di sopra della quale si considera la capacità funzionale come normale).[138] Anche dall'associazione lineare tra numero di eventi CV e classi di percentili FRIEND, si riscontra una discreta significatività ($p = 0{,}027$), che mostra come al peggioramento della classe FRIEND, e quindi della capacità funzionale, aumenta in maniera direttamente proporzionale il numero di MACE.

Infine, andando ad analizzare in modo più approfondito le variabili che influenzano il rischio di MACE nel medio-lungo termine tramite analisi di Cox si osserva che la capacità funzionale espressa come VO_2peak/Kg e la presenza di MACE pregressi emergono come parametri significativi. Alla costruzione del modello di regressione, la capacità funzionale risulta essere l'unico determinante indipendente del rischio di MACE post-trapianto, con un Hazard Ratio, covariato per età, sesso, ipertensione, diabete, dislipidemia, obesità e MACE precedenti, di 0,86 (IC95% 0,78-0,96).

In conclusione, la fitness cardiorespiratoria rappresenta un marcatore indipendente del rischio di eventi CV maggiori in soggetti che hanno subito trapianto di rene. Risulta chiara, quindi, l'importanza della valutazione della capacità funzionale, tramite test cardiopolmonare, nei soggetti con patologie croniche, soprattutto a livello prognostico.[86] [87]

Anche dal Questionario GPAQ svolto a Luglio 2022 emerge una differenza statisticamente significativa fra pazienti con e senza MACE ($p < 0{,}001$), con uno scarto assoluto di più di 1000 METs/week fra le 2 categorie, equivalente a circa 4 ore a settimana di attività fisica moderata. Tutto ciò va a supportare quanto evidenziato in letteratura, ovvero che i riceventi di trapianto renale con il maggior livello di attività fisica hanno un minor numero di eventi CV maggiori.[98] Infatti, il valore medio di 658 METs/week è decisamente basso, dato che nell'interpretazione del questionario si consiglia una soglia di 700 METs/week, al di sotto della quale un soggetto può essere identificato come inattivo dal punto di vista fisico.[115] Ciò viene supportato anche da studi presenti in letteratura, nei quali si è riscontrato che la popolazione di nefro-

trapiantati presenta un livello di attività fisica, misurato tramite questionari, inferiore alla popolazione generale.[93] [114]

Dal Questionario GPAQ somministrato al momento della visita dopo il trapianto non emerge una differenza statisticamente significativa tra chi ha avuto o meno MACE. Ciò può essere spiegato dalla minor numerosità campionaria a disposizione per questo dato, ma soprattutto dall'elevata deviazione standard. Il questionario svoltosi all'inizio dello studio infatti, è stato autosomministrato, portando dunque ad una verosimile sovrastima del livello di attività fisica reale, poichè il paziente da solo, molto spesso non è in grado di interpretare correttamente le domande presenti nel questionario oppure può presentare la tendenza di aumentare l'attività fisica che svolge, per non fare "brutta figura" davanti al medico esaminatore. Una somministrazione diretta del questionario da parte di personale qualificato, anche per via telefonica, invece, si è ipotizzato possa dare maggiori garanzie sulla validità dei valori finali di GPAQ. Sempre tenendo conto di quest'ultima affermazione, il livello di attività fisica dei pazienti indagati nel corso degli anni di follow-up, è risultato essere solo leggermente aumentato (Δ GPAQ medio=133 METs/week). Da ciò si potrebbe sottintendere una non buona compliance alla prescrizione di esercizio fisico strutturato svolta. Tenendo conto però dell'avanzare dell'età e delle eventuali comorbidità sviluppate da questi pazienti durante il periodo di tempo considerato, si può spiegare questa quasi nulla differenza, in quanto esse potrebbero contribuire a diminuire il livello di attività fisica in questi soggetti. Tenendo in considerazione questi fattori citati, risulta comunque importante che il livello di attività fisica non sia diminuito, ma sia almeno rimasto costante.

In ogni caso, i risultati trovati in questo studio hanno messo in gran risalto l'importanza della prescrizione di esercizio fisico nei soggetti con trapianto di rene e la compliance dei medesimi a quest'ultima, allo scopo di ottenere una riduzione del rischio di eventi CV maggiori successivamente al trapianto.

L'ultimo obbiettivo di questo studio era quello di indagare l'incidenza di infezione da SARS-CoV 2 in questa determinata popolazione, la sua gravità e la gestione della terapia immunosoppressiva durante l'infezione.

In questa popolazione di nefrotrapiantati si riscontra un'incidenza di infezione del 46% circa, superiore rispetto alla popolazione generale (37% in Italia, secondo i dati aggiornati WHO)[156], fatto verosimilmente spiegabile dall'immunosoppressione a cui sono sottoposti i pazienti riceventi trapianto di rene. Il medesimo discorso si può fare anche per la percentuale di decessi fra chi ha contratto l'infezione (3% contro lo 0,8% della media nazionale).[157]

Le infezioni dei riceventi di trapianti d'organo da parte di virus respiratori comunitari possono causare una significativa morbilità e mortalità.[158] Secondo uno studio le infezioni, in generale, sono responsabili del 15-20% dei decessi in seguito a trapianto renale.[159] Si cita però anche un altro studio, in cui non si descrive una differenza sostanziale nel rischio di infezione da SARS-CoV 2, per questa categoria di soggetti rispetto alla popolazione generale.[160] I dati presenti in letteratura sull'infezione da SARS-CoV 2 nei nefrotrapiantati, quindi, non appaiono univoci e si rendono, pertanto, necessari studi più ampi in futuro, che vadano ad approfondire la questione.

Considerando poi la gravità dell'infezione, in particolare soggetti con Covid-19 severo (soggetti ricoverati per polmonite interstiziale o deceduti a causa dell'infezione), Covid-19 lieve-moderato (tutti i soggetti che hanno avuto sintomi senza esser ricoverati), Covid-19 asintomatico e pazienti che non sono mai risultati positivi ad un test ufficiale, i dati appaiono contrastanti, soprattutto per quanto riguarda il gruppo che ha avuto malattia lieve-moderata. Questo è probabilmente legato, alla maggior disomogeneità dei soggetti inclusi in quest'ultimo gruppo, in quanto la suddivisione in malattia lieve-moderata comprendeva una grande variabilità di sintomi che, anche se sono tutti classificabili come paucisintomatici, possono essere di diversa gravità, anche se mai tale da giustificare accesso in PS o ricovero. Per questo motivo, maggiore attenzione è stata posta al gruppo con malattia in forma severa. I soggetti con Covid-19 severo, rispetto a tutti gli altri nella popolazione dello studio, presentano una capacità funzionale media, espressa come VO_2peak/Kg, significativamente ridotta (p=0,024): rispettivamente 22,83 ml/min/Kg contro 26,57 ml/min/Kg.

Questo si configura come il primo studio che mostra come la capacità funzionale in soggetti che hanno avuto un'infezione severa da SARS CoV 2 sia significativamente ridotta rispetto a soggetti che invece hanno avuto un'infezione non più di moderata e non hanno necessitato di ospedalizzazione. Studi futuri con maggiore numerosità si rendono comunque necessari per confermare e studiare approfonditamente queste osservazioni.

In letteratura non vi sono, infatti, molti studi che correlano la capacità funzionale con il rischio di infezioni nella popolazione di nefrotrapiantati. Uno studio importante in quest'ambito ha verificato come in pazienti trapiantati di rene una bassa CRF può essere considerata un fattore predittivo modificabile di eventi infettivi gravi. In questo studio, dotato di un follow-up medio di 4 anni e mezzo, il 15,5% dei soggetti aveva una CRF gravemente ridotta, definita

come una VO_2peak inferiore al 5°percentile FRIEND, con un rischio medio di eventi infettivi gravi in questo sottogruppo aumentato di 2,4 volte rispetto ai pazienti più in forma, aggiustando per i potenziali confondenti.[161]

Altri due studi presenti in letteratura evidenziano rispettivamente: l'esistenza di un maggior rischio di sepsi dato dall'avere una scarsa fitness cardiorespiratoria in pazienti in attesa di trapianto epatico e come una più elevata capacità funzionale comporti una migliore gestione di infezioni latenti da herpesvirus.[162] [163]

Il test da sforzo cardiopolmonare può essere considerato, quindi, come un importante strumento d'indagine, in grado di fornire una visione più ampia sulla fitness cardiorespiratoria di questa categoria di soggetti e sul rischio di eventi avversi a cui possono andare incontro, compresi gli eventi infettivi.

Infine, l'ultimo dato interessante da considerare a proposito dell'infezione da SARS-CoV 2 in questa popolazione riguarda la gestione della terapia immunosoppressiva durante e subito dopo l'infezione. Nella totalità dei pazienti ospedalizzati e in un terzo circa di quelli con malattia lieve-moderata, infatti, la Nefrologia di riferimento ha suggerito una modifica transitoria della terapia anti-rigetto. Più precisamente, nella maggior parte dei casi, la sospensione dell'acido micofenolico e l'incremento/aggiunta di corticosteroide. Ciò è svolto con lo scopo di abbassare temporaneamente l'immunosoppressione da acido micofenolico, compensando con il corticosteroide, il quale ha sia un ruolo nell'immunosoppressione, sia nella terapia del Covid-19, anche se, su quest'ultimo aspetto, non vi è ancora assoluta certezza in letteratura.[164] La gestione della terapia immunosoppressiva nel paziente nefrotrapiantato rimane complessa e una sua revisione, nel contesto dell'infezione da SARS CoV 2, può essere decisa solamente dallo specialista e solamente nei pazienti sintomatici, basandosi sulle indicazioni esposte nelle più recenti revisioni. Tale modifica della terapia immunosoppressiva sembra avere un effetto nell'aiutare l'azione dei farmaci specifici e nel prevenire l'instaurarsi delle complicanze più severe dell'infezione da SARS-CoV 2, senza compromettere l'organo trapiantato.[165]

Conclusioni

In conclusione, dai dati dello studio si può evincere che, nei pazienti sottoposti a trapianto di rene, possedere una capacità funzionale ridotta ed un livello di attività fisica diminuito, aumenti il rischio di andare incontro a MACE. Tra il gruppo che ha avuto un MACE e quello che non l'ha mai avuto, per quanto riguarda la capacità funzionale, si è ottenuto un rischio aumentato di quasi una volta, dato confermato anche dall'associazione lineare tra classi di percentili FRIEND e numero di eventi cardiovascolari maggiori in ogni classe (più del 50% dei soggetti con MACE si trovano al di sotto del 10°percentile per la capacità funzionale). Il livello di attività fisica, misurato tramite questionario GPAQ, è risultato significativamente differente fra i due gruppi considerati, con più di 1000 METs/week di scarto. Durante la durata del follow-up il livello di attività fisica medio dei soggetti si è mantenuto abbastanza stabile se confrontato con il livello misurato qualche mese dopo il trapianto, confermando almeno in parte l'utilità della prescrizione di esercizio fisico nel mantenere il livello di attività fisica, nonostante l'aumentare dell'età e delle comorbidità. Infine, si è osservato anche che, soggetti che sono andati incontro a Covid-19 severo, con ospedalizzazione e complicanze gravi, presentavano nell'immediato post-trapianto una capacità funzionale significativamente ridotta.

Lo svolgimento di un test da sforzo cardiopolmonare e la prescrizione di esercizio fisico, alla luce dei risultati ottenuti, rappresentano dunque, due strumenti fondamentali dal punto di vista prognostico e terapeutico, in particolare nell'ambito della prevenzione di eventi cardiovascolari maggiori.

BIBLIOGRAFIA

[1] G.Anastasi. *Trattato di Anatomia Umana*. Vol. 2. edi-ermes, 2010, pp. 301–336.

[2] Netter Frank H. *Netter: Atlante di Anatomia Umana*. Vol. Quinta edizione. Edra LSWR S.p.a., 2014.

[3] PhD S.Standring. *Gray's Anatomy 40th edition*. Churchill Livingston, 2009.

[4] R.Klinke H.Pape A.Kurtz e S.Silbernalg. *Fisiologia*. Vol. 4 edizione Klinke. ediSES, 2017.

[5] J.Y.Yeun D.B.Ornt e T.A.Depner. *Brenner and Rector's the Kidney*. 2012.

[6] Kerry Willis Michael Cheung e Slifer Sean. «KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease». In: *Kidney international supplements* (January 2013).

[7] «Chronic kidney disease in the United States». In: *Centers for Disease, Control and Prevention. US Department of Health and Human Services* (2021).

[8] Michele Provenzano; Cinzia Mancuso et al. «Variazione temporale dell'epidemiologia della Malattia Renale Cronica». In: *Giornale Italiano di Nefrologia. Società italiana di Nefrologia* (2019).

[9] Dennis L.Kasper; Anthony S.Fauci et al. *Harrison Principi di Medicina Interna*. Rossano: Casa editrice ambrosiana, 2017, 19th edition.

[10] C.Rugarli et al. *Medicina Interna Sistematica*. Vol. 1. Edra S.P.A, 2021, 8th edition, 931–945.

[11] Scarano Ferdinando. «Il corso nazionale e seminari di ecografia clinica». In: *SIEMC* (Rimini, 4-7 Ottobre 2015).

[12] Cartabellotta Antonino e Quintaliani Giuseppe. «Linee guida per la diagnosi precoce e il trattamento della malattia renale cronica negli adulti». In: *open access journal published by the GIMBE foundation. Evidence.* (Ottobre 2014).

[13] L.Ammirati Adriano. «Chronic Kidney Disease». In: *REV ASSOC MED BRAS* (2020).

[14] Markus Ketteler; Mary B. Leonard et al. «KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis,Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)». In: *Kidney International supplements* (2017).

[15] Teresa K. Chen Daphne H. Knicely e Grams Morgan E. «Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: a review». In: *JAMA* (2019).

[16] Michael V. Rocco; Jeffrey S. Berns et al. «KDOQI CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR DIABETES AND CKD: 2012 UPDATE». In: *National Kidney Foundation* (2012).

[17] Arici M. «'Ideal criteria' for starting chronic hemodialysis: Numbers, symptoms or an alerting 'traffic light' system?» In: *Nephron - Clin. Pract.* (pp. 17-24, 2012.).

[18] Sinnakirouchenan Ramapriya e Holley Jean L. «Peritoneal Dialysis Versus Hemodialysis: Risks, Benefits and Access Issues». In: *National Kidney Foundation, Inc.* (2011).

[19] Stanley S.A. Fenton et al. «Hemodialysis Versus Peritoneal Dialysis: A Comparison of Adjusted Mortality Rates». In: *National Kidney Foundation, Inc.* (1997).

[20] Flagg Amanda J. «Chronic Renal Therapy». In: *Nurs Clin N Am. Elsevier.* (2018).

[21] Janani Rangaswami Roy O. Mathew on behalf of the American Society of Transplantation's Kidney-Pancreas Community of Practice (AST-KPCOP) Cardiovascular Disease Workgroup. «Cardiovascular disease in the kidney transplant recipient: epidemiology, diagnosis and management strategies». In: *Nephrol Dial Transplant* ((2019) 34: 760–773).

[22] Dionigi R. et al. *Chirurgia Specialistica.* Vol. 2; 6ED. edra S.P.A, 2020, pp. 1807–1815.

[23] Anavekar NS McMurray JJ e EJ Velazquez. «Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction». In: *New England Journal of Medicine* (2004; 351: 1285–1295).

[24] Giuseppe Azzarello et al. «"Prescrizione dell'esercizio fisico" (PRP 2014-2018 DGRV. 749/2015) e parte integrante del percorso formativo regionale previsto dalla DGR 280/2018 (in ambito "Palestre della salute")». In: *FAD VE: formazione a distanza della regione veneto. Zadig.* (2019).

[25] J.Augustine. «Kidney transplant: New opportunities and challenges». In: *CLEVELAND CLINIC JOURNAL OF MEDICINE* (volume 85, number 2, February 2018).

[26] Salvadori Maurizio e Tsalouchos Aris. «Current protocols and outcomes of ABO-incompatible kidney transplantation». In: *World Journal of W J T Transplantation* (2020; p:191-205).

[27] Brennan DC. Daller JA. et al. «Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation». In: *N Engl J Med* (2006; 355:1967–1977).

[28] Mary Ann Lim Jatinder Kohli e Bloom Roy D. «Immunosuppression for kidney transplantation: Where are we now and where are we going?» In: *Transplantation Reviews. Elsevier.* (2017; 10-17).

[29] Piselli P. Serraino D. Segoloni GP. «Risk of the novo cancer after transplantation: result from a cohort of 7217 kidney transplant recipients». In: *Eur J Cancer* (2013, 336-44).

[30] Pfaff WW. Howard RJ. Patton PR. et al. «Delayed grafit function after renal transplantation». In: *Transplant* (1998;65(2):219).

[31] group SCORE2 working e collaboration ESC Cardiovascular risk. «SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe». In: *European Heart Journal* (2021; 42, 2439–2454).

[32] G. Stallone; B. Infante et al. «Il rischio cardiovascolare nel paziente con trapianto renale». In: *Giornale Italiano di Nefrologia. Società Italiana di Nefrologia* (2004).

[33] Aakhus S. Dahl K. e TE. Widerne. «Cardiovascular morbidity and risk factors in renal transplant patients». In: *Nephrol Dial Transplant* (1999; 54: 648-54).

[34] Ojo AO.; Port FK. et al. «Comparative mortality risks of chronic dialysis and cadaveric transplantation in black end-stage renal disease patients». In: *Am J Kidney Dis* (1994; 24:59-64.).

[35] «Report from the National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here?» In: *Am J Kidney Dis* (1998; 5 (suppl. 3) S1-199).

[36] A. Levin. «Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis». In: *Semin Dial.* (2003;16:101-5).

[37] Rao Nitesh N. e Coates P. Toby. «Cardiovascular Disease After Kidney Transplant». In: *Semin Nephrol. Elsevier.* (38:291-297, 2018).

[38] «The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH): 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension». In: *European Heart Journal* ((2018) 39, 3021–3104).

[39] M Mangray e JP. Vella. «Hypertension after kidney transplant». In: *Am J Kidney Dis* (2011; 57: 331–341).

[40] Kasiske BL.; Anjum S. et al. «Hypertension after kidney transplantation». In: *Am J Kidney Dis* (2004; 43: 1071–1081).

[41] Carpenter MA.; John A. et al. «BP, cardiovascular disease, and death in the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation trial». In: *J Am Soc Nephrol* (2014; 25: 1554–1562).

[42] «Kidney Disease: Improving global outcomes. KDIGO Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients». In: *Am J Transplant* (2009; S1–S155).

[43] SR Knight e PJ. Morris. «Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. A meta-analysis». In: *Transplantation* (2010; 89: 1–14).

[44] Whelton PK.; Carey RM.; Aronow WS. et al. «ACC/AHA 2017 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines». In: *J Am Coll Cardiol* (2018; 71: e127–e248).

[45] Cross NB.; Webster AC.; Masson P. et al. «Antihypertensives for kidney transplant recipients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.» In: *Transplantation* (2009; 88: 7–18).

[46] «The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS): 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk». In: *European Heart Journal* ((2020) 41, 111-188).

[47] C. Wanner e M. Tonelli. «KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient». In: *Kidney Int* (2014; 85: 1303–1309).

[48] «The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD): 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD». In: *European Heart Journal* ((2020) 41, 255-323).

[49] First MR.; Gerber DA ; Hariharan S. et al. «Posttransplant diabetes mellitus in kidney allograft recipients: incidence, risk factors, and management». In: *Transplantation* (2002; 73: 379–386).

[50] Wissing KM.; Abramowicz D.; Weekers L. et al. «Prospective randomized study of conversion from tacrolimus to cyclosporine A to improve glucose metabolism in patients with posttransplant diabetes mellitus after renal transplantation». In: *Am J Transplant* (2018; 18: 1726–1734).

[51] Shivaswamy V. Boerner B. e J. Larsen. «Post-transplant diabetes mellitus:causes,treatment, and impact on outcomes.» In: *Endocr Rev* (2016; 37: 37–61).

[52] Sean Wharton; David C.W. Lau et al. «Obesity in adults: a clinical practice guideline». In: *CMAJ* (2020 August 4; 192:E875-91).

[53] Lentine KL.; Rocca-Rey LA.; Bacchi G. et al. «Obesity and cardiac risk after kidney transplantation: experience at one center and comprehensive literature review.» In: *Transplantation* (2008; 86: 303–312).

[54] Turgeon NA.; Perez S.; Mondestin M. et al. «The impact of renal function on outcomes of bariatric surgery.» In: *J Am Soc Nephrol* (2012; 23: 885–894).

[55] Camilleri B.; Bridson JM.; Sharma A. et al. «From chronic kidney disease to kidney transplantation: the impact of obesity and its treatment modalities.» In: *Transplant Rev* (2016; 30: 203–211).

[56] Cosio FG.; Falkenhain ME.; Pesavento TE. et al. «Patient survival after renal transplantation: II. The impact of smoking». In: *Clin Transplant* (1999; 13:336–341).

[57] Corbett C. Armstrong MJ. e J. Neuberger. «Tobacco smoking and solid organ transplantation». In: *Transplantation* (2012;94:979-87).

[58] Veeranki S. Gandhapudi SK. e SC. Tyagi. «Interactions of hyperhomocysteinemia and T cell immunity in causation of hypertension.» In: *Can J Physiol Pharmacol.* (2017 Mar; 95(3):239-246).

[59] Massy ZA.; Chadefaux-Vekemans B.; Chevalier A. et al. «Hyperhomocysteinemia: a significant risk factor for cardiovascular disease in renal transplant recipients». In: *Nephrol Dial Transplant* (1994; 9: 1103-8).

[60] Jamison RL.; Hartigan P.; Kaufman JS. et al. «Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: a randomized controlled trial». In: *JAMA* (2007; 298:1163–1170).

[61] Gabriele Pizzino; Natasha Irrera et al. «Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health; Review Article». In: *Oxidative Medicine and Cellular Longevity. Hindawi.* (2017).

[62] Heidi Joist Daniel C. Brennan e Coyne Daniel W. «Anemia in the Kidney-Transplant Patient». In: *National Kidney Foundation* (2006).

[63] MacRae JM. Levin A. e I. Belenkie. «The cardiovascular effects of arteriovenous fistulas in chronic kidney disease: a cause for concern?» In: *Semin Dial.* (2006;19:349-52).

[64] Dundon BK; Torpey DK et al. «Beneficial cardiovascular remodeling following arterio-venous fistula ligation post-renal transplantation: a longitudinal magnetic resonance imaging study». In: *Clin Transplant* (2014;28:916-25).

[65] VanDuijnhoven EC.; Cheriex EC. et al. «Effect of closure of the arteriovenous fistula on left ventricular dimensions in renal transplant patients». In: *Nephrol Dial Transplant* (2001;16:368-72).

[66] Byoung Geol Choi; Seung-Woon Rha et al. «Association of Major Adverse Cardiac Events up to 5 Years in Patients With Chest Pain Without Significant Coronary Artery Disease in the Korean Population». In: *AHA Journal* (2019).

[67] Ribic CM.; Holland D.; Howell J. et al. «Study of cardiovascular outcomes in renal transplantation: a prospective, multicenter study to determine the incidence of cardiovascular events in renal transplant recipients in Ontario, Canada». In: *Can J Kidney Health Dis.* (2017).

[68] Thygesen K.; Alpert J.S. et al. «Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)». In: *European Heart Journal* (2019, Volume 40, Issue 3).

[69] S.Illiceto; R.Razzolini et al. *Manuale di Cardiologia.* Piccin, 2019, pp. 222–238.

[70] «The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC): 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation». In: *European Heart Journal. European Society of Cardiology.* (2021; 42, 1289-1367).

[71] «The task force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology: ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation». In: *Eur Heart J. European Society of Cardiology.* (2017; 39:119-77).

[72] Lentine KL.; Costa SP.; Weir MR. et al. «Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation». In: *J Am Coll Cardiol* (2012; 60: 434–480).

[73] E. Braunwald. *Insufficienza cardiaca: funzione e disfunzione cardiache.* London: Science Press, 1999.

[74] «Criteria Committee, New York Heart Association, Inc. Diseases of the Heart and Blood Vessels. Nomenclature and Criteria for diagnosis». In: *American Heart Association* (2017, 6th edition Boston, Little, Brown and Co., p 114).

[75] Bamford J. Sandercock P. et al. «Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction». In: *Lancet* (1991).

[76] C.Angelini; L.Battistin et al. *Neurologia Clinica.* editrice-esculapio, 2014.

[77] Warlow C.P. «Epidemiology of stroke». In: *The Lancet* (1998).

[78] H.B. Van-der-Worp e J. Van-Gijn. «Clinical Practice: Acute Ischemic Stroke». In: *The New England Journal of Medicine* (2007).

[79] Isabel Borras-Fernandez Maricarmen Cruz e Irizarry-Rivera Francisco. «Functional Assessment». In: *Workplace Health, Safety and Compensation Commission: WHSCC* (2016).

[80] Caspersen CJ. Powell KE. e GM. Christenson. «Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research». In: *Public Health Rep* (1985; 100(2):126-131).

[81] Ross Arena; Jonathan Myers et al. «Assessment of Functional Capacity in Clinical and Research Settings. A Scientific Statement From the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Cardiovascular Nursing». In: *Circulation* (Volume 116, Issue 3, 17 July 2007; Pages 329-343).

[82] «ACSM's Guidelines for Exercise testing and prescription». In: *American college of Sports Medicine* (2018; tenth edition; p:463-512).

[83] «Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report, 2008». In: *Physical Activity Guidelines Advisory Committee* (Washington (DC): U.S. Department of Health and Human Services; 2008, 683 p.).

[84] PETER T. KATZMARZYK; KENNETH E. POWELL et al. «Sedentary Behavior and Health: Update from the 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee». In: *MEDICINE SCIENCE IN SPORTS EXERCISE. American College of Sports Medicine.* (2019).

[85] Ulf Ekelund et al. «Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women». In: *Lancet* (2016; 388(10051):1302-10).

[86] Myers J.; McAuley P. et al. «Physical activity and cardiorespiratory fitness as major markers of cardiovascular risk: their independent and interwoven importance to health status». In: *Prog Cardiovasc Dis.* (2015; 57:306–314).

[87] Kodama S.; Saito K. et al. «Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis». In: *JAMA* (2009; 301:2024–2035).

[88] M. Fogelholm. «Physical activity, fitness and fatness: relations to mortality, morbidity and disease risk factors: a systematic review». In: *Obes Rev* (2010; 11:202–221).

[89] T.J. Wilkinson N.F. Shur e Smith A.C. «"Exercise as medicine" in chronic kidney disease». In: *Scandinavian journal of Medicine and Science in Sports* (2016: 26: 985–988).

[90] Mustata S. et al. «Effects of exercise training on physical impairment, arterial stiffness and health-related quality of life in patients with chronic kidney disease: a pilot study». In: *Int Urol Nephrol* (2011; 43: 1133–1141).

[91] Roshanravan B. et al. «Association between physical performance and all-cause mortality in CKD». In: *J Am Soc Nephrol* (2013; 5:822–830).

[92] R.Ross; S.N. Blair et al. «Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign». In: *AHA Scientific Statement. American Heart Association.* (2016).

[93] Nielens H.; Lejeune TM. et al. «Increase of physical activity level after successful renal transplantation: a 5 year follow-up study». In: *Nephrol Dial Transplant* (2001; 16: 134–140).

[94] Ponticelli Claudio e Favi Evaldo. «Physical Inactivity: A Modifiable Risk Factor for Morbidity and Mortality in Kidney Transplantation». In: *Journal of Personalized Medicine* (2021; 11, 927).

[95] L. Catizone. «L'esercizio fisico nella malattia renale cronica». In: *Nephromeet* (2013).

[96] L Liefeldt e K. Budde. «Risk factors for cardiovascular disease in renal transplant recipients and strategies to minimize risk». In: *Transpl Int* (2010).

[97] AO. Ojo. «Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention». In: *Transplantation* (2006; 82: 603–611).

[98] Bostom AG.; Carpenter MA.; Kusek JW. et al. «Homocysteine-lowering and cardiovascular disease outcomes in kidney transplant recipients: primary results from the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation trial». In: *Circulation* (2011; 123: 1763–1770).

[99] Augustine W. Kang; Andrew G. Bostom et al. «Physical activity and risk of cardiovascular events and all-cause mortality among kidney transplant recipients». In: *Nephrol Dial Transplant* (2020; 35: 1436–1443).

[100] King AC.; Whitt-Glover MC. et al. «Physical activity promotion: highlights from the 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Systematic Review». In: *Med Sci Sports Exerc* (2019; 51: 1340–1353).

[101] Orazio L.; Hickman I. et al. «Higher levels of physical activity are associated with a lower risk of abnormal glucose tolerance in renal transplant recipients». In: *J Ren Nutr* (2009; 19(4):304-313).

[102] Armstrong K.; Rakhit D. et al. «Cardiorespiratory fitness is related to physical inactivity, metabolic risk factors, and atherosclerotic burden in glucose-intolerant renal transplant recipients». In: *Clin J Am Soc Nephrol* (2006;1(6):1275-1283).

[103] Van-Craenenbroeck AH. et al. «Impaired vascular function contributes to exercise intolerance in chronic kidney disease». In: *Nephrol Dial Transplant* (2016).

[104] Hamer M.; Sabia S. et al. «Physical activity and inflammatory markers over 10 years: Follow-up in men and women from the Whitehall II cohort study». In: *Circulation* (2012, 126, 928–933).

[105] M. Hamer. «The relative influences of fitness and fatness on inflammatory factors». In: *Prev. Med.* (2007, 44, 3–11).

[106] B. Garber CE.; Blissmer e MR Deschenes. «American College of Sports Medicine position stand. The quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise». In: *Med Sci Sports Exerc* (2011; 43(7):1334–559).

[107] Blair SN.; Kohl HW.3rd et al. «Changes in physical fitness and all-cause mortality: a prospective study of healthy and unhealthy men». In: *JAMA* (1995; 273:1093–1098.).

[108] Nes BM.; Vatten LJ. et al. «A simple nonexercise model of cardiorespiratory fitness predicts long-term mortality». In: *Med Sci Sports Exerc* (2014; 46:1159–1165).

[109] Jonathan Myersa; Paul McAuley et al. «Physical Activity and Cardiorespiratory Fitness as Major Markers of Cardiovascular Risk: Their Independent and Interwoven Importance to Health Status». In: *Progress in Cardiovascular Disease. Elsevier* ((2015); 306 – 314).

[110] C. Hill M.; Talbot e M. Price. «Predicted maximal heart rate for upper body exercise testing». In: *Clin Physiol Funct Imaging* (2016; 36(2):155–8).

[111] ET. Howley. «Type of activity: resistance, aerobic and leisure versus occupational physical activity». In: *Med Sci Sports Exerc* (2001).

[112] Mezzani A.; Hamm LF. et al. «Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation». In: *Eur J Prev Cardiol* (2013; 20(3):442–67).

[113] G. Borg GA.; Ljunggren e R. Ceci. «The increase of perceived exertion, aches and pain in the legs, heart rate and blood lactate during exercise on a bicycle ergometer». In: *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* (1985; 54(4):343–9).

[114] Ashley Takahashi Susie L.Hu e Bostom Andrew. «Physical Activity in Kidney Transplant Recipients: A Review». In: *Am J Kidney Dis. National Kidney Foundation.* (2018; 72(3):433-443).

[115] Xiaofen D. Keating; Ke Zhou et al. «Reliability and Concurrent Validity of Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ): A Systematic Review». In: *International Journal of Enviromental Research and Public Health* (2019; 16,4128).

[116] Scharhag-Rosenberger F. Walitzek S. e W. Kindermann. «Differences in adaptations to 1 year of aerobic endurance training: individual patterns of nonresponse». In: *Scand J Med Sci Sports* (2012; 22(1):113–8).

[117] M. Bonnefoy M.; Jauffret e JF. Jusot. «Muscle power of lower extremities in relation to functional ability and nutritional status in very elderly people». In: *J Nutr Health Aging* (2007; 11(3):223–8).

[118] «American College of Sports Medicine position stand. Osteoporosis and exercise». In: *Med Sci Sports Exerc* (1995; 27(4)).

[119] Nelson ME.; Rejeski WJ. et al. «Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association». In: *Med Sci Sports Exerc.* (2007; 39(8):1435–45).

[120] KL. Johansen. «Exercise in end-stage renal disease population». In: *J Am Soc Nephrol* (2007; 18(6): 1845–54).

[121] McAdams-DeMarco et al. «Prehabilitation prior to kidney transplantation: Results from a pilot study». In: *Clin. Transplant* (2019).

[122] WHO. «World Health Organization. Global Recommendations on Physical Activity for Health». In: (2010).

[123] «The Task Force on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC): 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease». In: *European Heart Journal. European Society of Cardiology* (2021; 42, 17-96).

[124] Alem A.; Sharrard D. et al. «Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease». In: *Kidney Int.* (2000; 58: 396–399).

[125] Totti V.; Zancanaro M. et al. «Quality of life and energy expenditure in transplant recipient football players». In: *Transplant Proc.* (2013; 45, 2758–2760).

[126] Egred K. Albouaini; M. e Alahmar A. «Cardiopulmonary exercise testing and its application». In: *Postgrad Med J.* (2007 Nov; 83(985): 675–682.).

[127] IM. Weisman e RJ. Zeballos. «Clinical Exercise Testing». In: *Clin. Chest Med.* (1994; 15: 173-451).

[128] Karlman Wasserman; Brian J. Whipp et al. *Principles of Exercise Testing and Interpretation: Including Pathophysiology and Clinical Applications*. Vol. fifth ed. 2012 by LIPPINCOTT WILLIAMS WILKINS, a WOLTERS KLUWER business.

[129] «American Thoracic Society/American College of Chest Physicians: ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing». In: *AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE VOL 167* (2003).

[130] D.L. Mann; D.P. Zipes et al. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Elsevier, 11th ed. 2018.

[131] Baba R.; Nagashima M. et al. «Oxygen uptake efficiency slope: a new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relation between oxygen uptake and minute ventilation during incremental exercise.» In: *J Am Coll Cardiol* (1996; 28:1567–72.).

[132] Akkerman M.; Van-Brussel M. et al. «The oxygen uptake efficiency slope: what do we know?» In: *J Cardiopulm Rehabil Prev* (2010; 30: 357–373.).

[133] Artur Haddad Herdy; Luiz Eduardo Fonteles Ritt et al. «Cardiopulmonary Exercise Test: Background, Applicability and Interpretation. Review article.» In: *Arq. Bras. Cardiol.* (pp. 467-481; 2016.).

[134] Guazzi M.; Adams V. et al. «European Association for Cardiovascular Prevention Rehabilitation; American Heart Association. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations». In: *Circulation* (2012; 126(18):2261-74).

[135] Palange P.; Forte S. et al. «Ventilatory and metabolic adaptations to walking and cycling in patients with COPD». In: *J. Appl. Physiol.* (2000; 88: 1715-1720).

[136] J. Roca e BJ. Whipp. «Clinical Exercise Testing.» In: *Eur. Respir. Mon.* (1997; 6: 1-164).

[137] Leonard A. Kaminsky Ross Arena e Myers Jonathan. «Reference Standards for Cardiorespiratory Fitness Measured with Cardiopulmonary Exercise Testing: Data From the Fitness Registry and the Importance of Exercise National Database». In: *Mayo Clin Proc.* (2015 November ; 90(11): 1515–1523.).

[138] James E. Peterman; Ross Arena et al. «Reference Standards for Cardiorespiratory Fitness by Cardiovascular Disease Category and Testing Modality: Data From FRIEND». In: *Journal of the American Heart Association* (16 November 2021).

[139] T. Armstrong e F. Bull. «Development of the World Health Organization Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ).» In: *J. Public Health* (2006, 14, 66–70.).

[140] «Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ) Analysis Guide.» In: *World Health Organization.* (Available online: http://www.who.int).

[141] Fabio Provenzano; Graziella D'Arrigo et al. «LA REGRESSIONE DI COX». In: *G Ital Nefrol* (2011; 28 (3):319-322).

[142] Waqas Aftab; Shuja Rasool et al. «Predictors of Major Adverse Cardiac Events in Renal Transplant Recipients». In: *Circulation* (November 22, 2011).

[143] Benjamin Anderson; Muhammad Qasim et al. «A population cohort analysis of English transplant centers indicates major adverse cardiovascular events after kidney transplantation». In: *Kidney International* (2022).

[144] Matthew R. Weir Ellen D. Burgess et al. «Assessment and Management of Hypertension in Transplant Patients». In: *J Am Soc Nephrol.* (2015 Jun; 26(6): 1248–1260).

[145] «NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC): Rising rural body-mass index is the main driver of the global obesity epidemic in adults». In: *Nature* (volume 569, (9 May 2019)).

[146] Sandrini Silvio e Foini Paolo. «MALATTIE METABOLICHE E RENE: Il diabete dopo trapianto di rene». In: *Giornale Italiano di Nefrologia* (2016).

[147] FERNANDO G. COSIO; YOGISH KUDVA et al. «New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation». In: *Kidney International* (Vol. 67 (2005), pp. 2415–2421).

[148] Kliger AS.; Foley RN.; Goldfarb DS. et al. «KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD.» In: *Am J Kidney Dis.* (2013 Nov; 62(5):849–59).

[149] Jennifer S. Lees; Claire E. Welsh; Carlos A. Celis-Morales et al. «Glomerular filtration rate by differing measures, albuminuria and prediction of cardiovascular disease, mortality and end-stage kidney disease». In: *Nat Med.* (2019 Nov; 25(11):1753-1760).

[150] Giovanni Mosconi; Camilla Gambaretto; Loretta Zambianchi et al. «Dislipidemia post-trapianto». In: *Giornale Italiano di Nefrologia* (2016; 33 (S68) – ISSN 1724-5590).

[151] Cassianne Robinson-Cohen; Alyson Littman et al. «Assessment of Physical Activity in Chronic Kidney Disease». In: *J Ren Nutr* (2013 March ; 23(2):123–131).

[152] Kenneth Lim Stephen M.S. Ting et al. «Cardiovascular Functional Reserve Before and After Kidney Transplant». In: *JAMA Cardiol.* (2020; 5(4):420-429).

[153] Giorgio Chiaranda; Jonathan Myers; Ross Arena et al. «Prognostic comparison of the FRIEND and Wasserman/Hansen peak VO2 equations applied to a submaximal walking test in outpatients with cardiovascular disease». In: *European Journal of Preventive Cardiology. European Society of Cardiology.* (2021; 28, 287–292).

[154] Maggie Kam Man Ma Ming Lang Zuo et al. «Chronotropic incompetence, echocardiographic abnormalities and exercise intolerance in renal transplant recipients». In: *Journal of Nephrology* ((2014) 27:451–456).

[155] Brubaker Peter H. e Kitzman Dalane W. «Chronotropic Incompetence: Causes, Consequences, and Management». In: *Circulation* (2011 March 08; 123(9): 1010–1020).

[156] «WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard». In: *https://covid19.who.int* (22/09/2022).

[157] «Pandemia Coronavirus e campagna vaccinale». In: *https://coronavirus.gimbe.org* (21/09/2022).

[158] Anna Richards Jenny Ng. Kam Chuen et al. «Acute respiratory infection in a renal transplant recipient». In: *Nephrol Dial Transplant* ((2005) 20: 2848–2850).

[159] Kinnunen S.; Karhapää P ; Juutilainen A. et al. «Secular trends in infection-related mortality after kidney transplantation.» In: *Clin J Am Soc Nephrol.* (2018; 13:755–62).

[160] Biagio Pinchera; Lorenzo Spirito et al. «SARS-CoV-2 in Kidney Transplant Patients: A Real-Life Experience». In: *Front. Med.; Sec. Nephrology* (28 March 2022).

[161] Sara Ortolan; Daniel Neunhaeuserer; Francesca Battista et al. «Physical Fitness as a Prognostic Marker for Infectious Events in Kidney Transplant Recipients». In: *Am J Nephrol. Transplantation: Research Article.* (2022; 53:1–9).

[162] Matthew P. Wallen Aidan J. Woodward et al. «Poor Cardiorespiratory Fitness Is a Risk Factor for Sepsis in Patients Awaiting Liver Transplantation». In: *Transplantation* (2019 Mar; 103(3):529-535).

[163] R.J. Simpson; M. Hussain et al. «Cardiorespiratory fitness is associated with better control of latent herpesvirus infections in a large ethnically diverse community sample: Evidence from the Texas City Stress and Health Study». In: *Brain, Behavior, and Immunity* (Volume 66, Supplement, November 2017).

[164] Carina Wagner; Mirko Griesel et al. «Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19». In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2021).

[165] Tsalouchos Aris e Salvadori Maurizio. «La pandemia del nuovo Coronavirus 2019 e il trapianto renale». In: *G Clin Nefrol Dial* (2020; 32:60–63).

Appendice

GPAQ versione 2

Attività fisica

Nelle prossime domande si indaga quanto tempo, in una settimana normale, dedica a diverse attività fi siche.
È pregato/a di rispondere a queste domande anche se non ritiene di essere una persona fisicamente attiva. Pensi innanzitutto al tempo che passa a lavorare. Includa tutti i compiti che deve svolgere, lavoro retribuito e non retribuito, studio/ apprendimento, compiti domestici e giardino.

	Domande	Risposta	Codice
Attività sul luogo di lavoro			
1	Il suo lavoro prevede intensa attività fisica durante la quale aumentano notevolmente la respirazione e il battito cardiaco, come trasportare o sollevare carichi pesanti, scavare o eseguire lavori edili per dieci minuti almeno? *[AGGIUNGERE ESEMPI] (USARE LA SCHEDA ESPLICATIVA)*	Si 1 No 2 *Passare alla domanda P4*	P1
2	Quanti giorni di una settimana normale svolge intensa attività fisica al lavoro?	Numero di giorni ⌊__⌋	P2
3	Quanto tempo trascorre compiendo intensa attività fisica in una normale giornata lavorativa?	Ore : Minuti ⌊__⌋⌊__⌋ : ⌊__⌋⌊__⌋ Ore Minuti	P3 (a-b)
4	Il suo lavoro prevede attività fisica moderata durante la quale aumentano leggermente la respirazione e il battito cardiaco, come un'andatura rapida o trasportare carichi leggeri per almeno dieci minuti? *[AGGIUNGERE ESEMPI] (USARE LA SCHEDA ESPLICATIVA)*	Si 1 No 2 *Passare alla domanda P7*	P4
5	Quanti giorni di una settimana normale svolge attività fisica moderata al lavoro?	Numero di giorni ⌊__⌋	P5
6	Quanto tempo trascorre compiendo moderata attività fi sica in una normale giornata lavorativa?	Ore : Minuti ⌊__⌋⌊__⌋ : ⌊__⌋⌊__⌋ Ore Minuti	P6 (a-b)
Spostamenti da un posto all'altro			
La prossima domanda esclude l'attività fisica sul luogo di lavoro che ha già menzionato precedentemente. Ora le chiederei come si sposta in genere da un posto all'altro. Per esempio, per andare al lavoro, a fare la spesa, al luogo di culto *[Aggiungere esempi, se ce n'è bisogno]*.			
7	Si sposta da un posto all'altro a piedi o in bicicletta per almeno dieci minuti?	Si 1 No 2 *Passare alla domanda P10*	P7
8	Quanti giorni di una settimana normale va a piedi o in bicicletta per almeno dieci minuti per spostarsi da un posto all'altro?	Numero di giorni ⌊__⌋	P8
9	Quanto tempo investe in una giornata normale per spostarsi a piedi o in bicicletta da un posto all'altro?	Ore : Minuti ⌊__⌋⌊__⌋ : ⌊__⌋⌊__⌋ Ore Minuti	P9 (a-b)
Attività nel tempo libero			
La prossima domanda esclude l'attività fisica sul luogo di lavoro e gli spostamenti da un posto all'altro che ha già menzionato precedentemente. Ora le chiederei che sport fa, se fa fitness e quali attività svolge nei tempo libero.			
10	Nel tempo libero pratica intensa attività fisica o sport con forte accelerazione della respirazione o del battito cardiaco, come correre o giocare a calcio, per almeno dieci minuti? *[AGGIUNGERE ESEMPI] (USARE LA SCHEDA ESPLICATIVA)*	Si 1 No 2 *Passare alla domanda P13*	P10
11	Quanti giorni di una settimana normale pratica intensa attività fi sica o sport nel tempo libero?	Numero di giorni ⌊__⌋	P11
12	Quanto tempo investe in intensa attività fisica o sport in una normale giornata di tempo libero?	Ore : Minuti ⌊__⌋⌊__⌋ : ⌊__⌋⌊__⌋ Ore Minuti	P12 (a-b)

GPAQ versione 2, Continua

Attività fisica (attività nel tempo libero) continua			
Domande		**Risposta**	**Codice**
13	Nel tempo libero pratica attività fisica moderata o sport con leggera accelerazione della respirazione o del battito cardiaco, come un'andatura sostenuta o andare in bicicletta, nuotare o giocare a pallavolo per almeno dieci minuti? *[AGGIUNGERE ESEMPI] (USARE LA SCHEDA ESPLICATIVA)*	Si 1 No 2 *Passare alla domanda P16*	P13
14	Quanti giorni di una settimana normale pratica attività fi sica moderata o sport nel tempo libero?	Numero di giorni ⌊_⌋	P14
15	Quanto tempo investe in attività fisica moderata o sport in una normale giornata di tempo libero?	Ore : Minuti ⌊_⌋⌊_⌋ : ⌊_⌋⌊_⌋ Ore Minuti	P15 (a-b)
Comportamento sedentario			
La prossima domanda riguarda lo stare seduti al lavoro, a casa, quando ci si sposta da un posto all'altro, e quando si possa del tempo con gli amici, per esemio stando seduti alla scrivania, in macchina, sul pulman, a leggere, giocare a carte o guardare la televisione, ma non riguarda il tempo in cui si dorme. *[AGGIUNGERE ESEMPI] (USARE LA SCHEDA ESPLICATIVA)*			
16	Quanto tempo trascorre seduto o a riposo in una giornata normale?	Ore : Minuti ⌊_⌋⌊_⌋ : ⌊_⌋⌊_⌋ Ore Minuti	P16 (a-b)

We gratefully acknowledge the translation work of the Institute of Social and Preventive Medicine at the University of Bern, Switzerland.

World Health Organization

QUESTIONARIO ANAMNESTICO

Da quando è stato sottoposto al trapianto di rene è mai stato ricoverato per:

a. Infarto miocardico acuto o angina instabile (STEMI o NSTEMI)
b. Ictus ischemico o emorragico cerebrale
c. Procedure di rivascolarizzazione chirurgica o percutanea cardiache (bypass aorto-coronarico o stenting)
d. Scompenso cardiaco

DOMANDE INFEZIONE DA SARS-CoV-2

- 1 È mai risultato positivo ad un tampone molecolare o antigenico?
    a. Se si, quando?
- 2 È stato ricoverato per infezione da COVID-19?
    a. Se si in che reparto? Degenza ordinaria o terapia intensiva o sub-intensiva?
    b. Se no ha accusato dispnea o ha eseguito RX o TC torace che evidenziavano polmonite da COVID-19?
    c. Che sintomi Ha avuto?
        - Febbre
        - Tosse
        - Mal di gola
        - Cefalea
        - Mialgie
        - Nausea e vomito
        - Diarrea
        - Perdita di gusto e olfatto
- 3 Ha accusato sintomi successivi all'infezione da COVID-19?
    a. Se si quali?
    b. Per quanto tempo sono stati presenti?
- 4 Eventuale necessità di modifiche terapeutiche allo schema anti-rigetto o altri tipi di farmaci modificati rispetto alla routine dopo il COVID?