



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN
MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIRURGICHE,
ONCOLOGICHE E GASTROENTEROLOGICHE - DiSCOG

Direttore: Prof. Fabio Farinati

U.O.C. CHIRURGIA DEI TRAPIANTI RENE E PANCREAS

Direttore: Prof. Paolo Rigotti

TESI DI LAUREA

Incidenza di AKI e CKD in un'ampia popolazione di
pazienti donatori di rene

Relatore: Prof.ssa Lucrezia Furian

Correlatori: Dott.ssa Cristina Silvestre
Dott. Francesco Trevisani

Laureando: Marco Maculan

Anno Accademico 2021 – 2022

Indice

Abbreviazioni	1
Riassunto	3
Abstract	5
Introduzione	7
1. La malattia renale cronica	7
2. Il trapianto di rene da donatore vivente	8
2.1 Vantaggi del trapianto da donatore vivente	10
2.2 Valutazione clinica del donatore.....	11
2.3 Controindicazioni alla donazione	12
2.4 Scelta dell'organo da prelevare	14
2.5 Le tecniche chirurgiche per il prelievo del rene	15
2.6 Decorso post-operatorio e follow-up post-nefrectomia	19
2.7 Rischi e complicanze per il donatore.....	21
Scopo dello studio	25
Materiali e metodi	27
1. Disegno e popolazione dello studio.....	27
2. Raccolta dati, calcolo eGFR e definizione AKI/CKD.....	27
3. Valutazione di idoneità del donatore [18], [43]	30
4. Valutazione finale	32
5. Analisi statistica	33
Risultati	35
Discussione	55
Conclusioni	67
Bibliografia	69

Abbreviazioni

ACR	Albumin to Creatinine Ratio
AER	Albumin Excretion Rate
AKI	Acute Kidney Injury
ALP	ALkaline Phosphatase
ALT	ALanine Transaminase
aPTT	activated Partial Thromboplastin Time
ASA	American Society of Anesthesiologists
AST	ASpartate Transaminase
BMI	Body Mass Index
CDC	Complement-Dependent Cytotoxicity
CIT	Cold Ischemia Time
CKD	Chronic Kidney Disease
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease EPIdemiology Collaboration
CMV	CitoMegalovirus
CNT	Centro Nazionale Trapianti
D	Donors
DBD	Donor after Brain Death
DCD	Donor after Cardiac Death
DGF	Delayed Graft Function
EBV	Epstein-Barr Virus
ECG	ElettroCardioGramma
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
ESRD	End Stage Renal Disease
FANS	Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei
HALDN	Hand-Assisted Laparoscopic Donor Nephrectomy
HAV	Hepatitis A Virus
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HDL	High-Density Lipoprotein
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HLA	Human Leukocyte Antigens
HSV1	Herpes Simplex Virus 1
HSV2	Herpes Simplex Virus 2
HTLV	Human T-Lymphotropic Virus
IQR	InterQuartile Range
IRCSS	Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LDH	Low-Density Lipoprotein
LDN	Laparoscopic Donor Nephrectomy
LES	Lupus Eritematoso Sistemico
LESS	Laparo-Endoscopic Single Site
LD	Living Donors
LRD	Living Related Donors
LURD	Living UnRelated Donors
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MODN	Mini-Open Donor Nephrectomy

NICE	National Institute for health and Care Excellence
NOTES	Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery
OR	Odds-Ratio
PCA	Principal Component Analysis
PNX	PNeumothoraX
TVP	Trombosi Venosa Profonda
PSA	Prostate-Specific Antigen
PT	Prothrombin Time
RALDN	Robot-Assisted Laparoscopic Donor Nephrectomy
RN	Radical Nephrectomy
RNA	RinoNucleic Acid
SCr	Serum Creatinine
SITO	Società Italiana Trapianti d'Organo
SSN	Sistema Sanitario Nazionale
TBC	TuBerColosi
TC	Tomografia Computerizzata
TPHA	Treponema Pallidum Haemoagglutination Assay
VDRL	Veneral Disease Research Laboratory
UOC	Unità Operativa Complessa
VAS	Visual Analogue Scale
γGT	γ-Glutamyl Transferase
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
VCI	Vena Cava Inferiore

Riassunto

Introduzione: Il trapianto di rene è la migliore terapia per i pazienti con IRC e il trapianto da donatore vivente rappresenta una delle strategie più efficaci e sicure per soddisfare la crescente domanda di organi per il trapianto. Diversi lavori della letteratura su donatori viventi di rene hanno valutato aspetti quali l'incidenza di complicanze peri-operatorie, l'aspettativa di vita e la prevalenza di ESRD, dimostrando la sicurezza della donazione a breve e a lungo termine.

Scopo dello studio: L'obiettivo di questo studio è quello di valutare l'incidenza di AKI e l'incidenza di CKD in una popolazione di donatori viventi, sottoposti a nefrectomia. Abbiamo inoltre cercato di identificare quali caratteristiche del donatore influenzano la funzionalità renale nel lungo termine e confrontato i risultati ottenuti nei pazienti sottoposti a nefrectomia per donazione di rene con una popolazione di pazienti sottoposti a nefrectomia radicale per neoplasia renale.

Materiali e Metodi: In questo studio osservazionale retrospettivo sono stati raccolti i dati relativi a 256 donatori viventi di rene nel periodo compreso tra gennaio 2010 e dicembre 2015; i donatori sono stati seguiti per un periodo massimo di 5 anni e un tempo medio di follow-up di 4.29 ± 1.11 anni. Inoltre, sono stati raccolti i dati di 226 pazienti sottoposti a nefrectomia radicale per neoplasia renale. Per tali pazienti è stato posto come criterio di inclusione un valore di eGFR preoperatorio maggiore di $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$

Risultati: L'età mediana (IQR) dei donatori è risultata pari a 51 anni (44, 58) e il 71.48% dei donatori erano donne. Il valore mediano (IQR) della creatinina sierica pre-intervento è risultato di 0.77 mg/dl (0.69, 0.86), mentre la eGFR media (\pm DS) pre-intervento era pari a $97.54 \pm 13.31 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ($88.03 \pm 15.77 \text{ ml/min/1.73m}^2$, secondo la formula MDRD). Il valore mediano (IQR) di BMI è risultato pari a 24.74 kg/m^2 (22.5, 26.89). Per quanto riguarda le comorbidità e i fattori di rischio: il 16.41% era iperteso, nessun donatore era diabetico (99.61%). L'incidenza di AKI è risultata pari a 26.17%, 65 donatori in stadio I e soltanto due in stadio II; durante il ricovero non sono stati riscontrati casi di AKI in stadio III. La eGFR media dei donatori a 60 mesi dall'intervento è risultata pari a $71.24 \pm 15.29 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, mentre quella dei pazienti sottoposti a nefrectomia per

tumore è risultata pari a 60.95 ± 16.53 mL/min/1.73 m², ($p < 0.05$). A 5 anni dalla donazione il 63.28% dei donatori (81 casi su 128 soggetti rivalutati al follow-up) presenta un eGFR tra 60-89 ml/min/1.73m²; mentre il 25.78% (33 casi su 128 donatori), presentava una eGFR pari a 45-59 ml/min/1.73m² (classe G3a). Durante il follow-up, non stati rilevati casi di severa riduzione del filtrato glomerulare (classe G4) o in stadio terminale (classe G5 - ESRD).

Conclusioni: I risultati del nostro studio confermano la sicurezza della donazione di rene da vivente per quanto riguarda la funzione renale nel follow-up a medio termine, espressa come eGFR medio. Sebbene alcuni donatori soddisfino i criteri per la diagnosi di AKI e per la diagnosi di CKD, l'aumento della creatinemia del post-operatorio e la riduzione del eGFR nel follow-up, sono la conseguenza dell'intervento chirurgico e non il risultato di una malattia renale o sistemica. Infine, il nostro studio conferma l'importanza dello screening di valutazione del donatore per garantire la sicurezza del donatore non solo dal punto di vista chirurgico ma anche nel follow-up. BMI elevato, ipertensione ed età avanzata al momento della donazione possono influenzare la funzione renale a lungo termine.

Abstract

Background: Kidney transplantation is the best therapy for patients with ESRD and living donor transplantation represents one of the most effective strategies to supply the growing demand for kidneys for transplantation. Several studies on living kidney donors have evaluated aspects such as the incidence of peri-operative complications, life expectancy and the prevalence of ESRD, showing that living donor kidney donation is a safe procedure in both the short- and long-term follow-up.

Aim of the study: The aim of this study is to evaluate the incidence of AKI and the incidence of CKD in a population of living donors. Moreover, we try to investigate which donor characteristics affect the renal function in the long term and we compared the results of patients undergoing nephrectomy for kidney donation with a population of patients undergoing radical nephrectomy for renal neoplasia.

Materials and Methods: In this retrospective observational study, data from 256 living kidney donors was collected, between January 2010 and December 2015. Donors were followed up for a maximum of 5 years and a mean follow-up time of 4.29 ± 1.11 years. In addition, data from 226 patients who underwent radical nephrectomy for renal cancer was collected. For these patients a preoperative eGFR value greater than $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ was set as an inclusion criterion.

Results: The median age (IQR) of the donors was 51 years (44, 58) and 71.48% of the donors were women. The median (IQR) pre-intervention serum creatinine was 0.77 mg/dL (0.69, 0.86), while the mean (\pm SD) pre-intervention eGFR was $97.54 \pm 13.31 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ($88.03 \pm 15.77 \text{ ml/min/1.73m}^2$, according to the MDRD formula). The median value (IQR) of BMI was 24.74 kg/m^2 (22.5, 26.89) Regarding comorbidities and risk factors: 16.41% were hypertensive, no donors were diabetic (99.61%). The incidence of AKI was 26.17%, 65 donors were in stage I and only two in stage II; no cases of stage III AKI were reported during hospitalization. The mean eGFR of donors, 60 months after surgery was $71.24 \pm 15.29 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, while the mean eGFR of patients undergoing nephrectomy for tumor was $60.95 \pm 16.53 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, ($p < 0.05$). 5 years after donation, 63.28% of donors (81 cases out of 128 subjects) have an eGFR between 60-89

ml/min/1.73m²; while 25.78% (33 cases out of 128 donors) had an eGFR equal to 45-59 ml/min/1.73m² (class G3a). During the follow-up, no cases of severe reduction of glomerular filtrate (class G4) or end-stage (class G5 - ESRD) were detected.

Conclusions: The results of our study confirm the safety of living kidney donation regarding renal function in the medium-term follow-up, expressed as mean eGFR. Although some donors meet the criteria for the diagnosis of AKI and for the diagnosis of CKD, impaired renal function is a consequence of surgery and not the result of a kidney disease or a systemic disease. Finally, our study confirms the importance of donor evaluation screening to ensure donor safety not only from a surgical point of view but also in the follow-up. High BMI, hypertension and older age at the time of donation may affect the renal function in the long-term.

Introduzione

1. La malattia renale cronica

La malattia renale cronica (CKD) è una patologia ad andamento progressivo caratterizzata da persistenti anomalie renali di carattere strutturale, urinario, endocrino e metabolico, le quali sono indicative di una perdita di nefroni funzionanti. [1], [2]

Secondo i criteri KDIGO [3] (Kidney Disease Improving Global Outcomes), affinché si possa parlare di CKD devono essere presenti, per un periodo di almeno 3 mesi, alterazioni della funzione o della struttura del rene con implicazioni per la salute del paziente.

Le alterazioni strutturali prese in considerazione dai criteri sono:

- Albuminuria (AER \geq 30 mg/24 ore oppure ACR \geq 30 mg/g);
- Anormalità del sedimento urinario;
- Disionie e altre anormalità dovute a disfunzione tubulare renale;
- Anomalie strutturali riscontrate a livello istologico;
- Anomalie strutturali riscontrate con metodiche di imaging;
- Pregresso trapianto renale;

Si parla di alterazioni funzionali renali se si riscontra una GFR $<$ 60 ml/min/1.73 m². Attualmente il metodo più utilizzato per determinare la velocità di filtrazione glomerulare è l'equazione CKD-EPI, perché risulta essere più precisa rispetto ad altre formule come la Cockcroft-Gault (nelle persone obese GFR è sovrastimato), e la MDRD (tende a sottostimare GFR in condizioni di filtrato normale o lievemente diminuito, quindi tra 60 e 100 ml/min/1.73 m²). [4]

Le linee guida KDIGO hanno inoltre definito gli stadi di malattia sulla base dei valori di GFR e albuminuria: la GFR permette di individuare 5 stadi progressivi (da G1 a G5; in particolare G5 corrisponde allo stadio terminale di uremia o ESRD), mentre l'albuminuria permette di determinare altre 3 classi (da A1 a A3, dove A2 corrisponde alla microalbuminuria e A3 all'albuminuria franca).

La combinazione dei due parametri (*Figura 1*), ha un grande valore non solo in termini classificativi ma anche prognostici, perché permette di stimare il rischio di progressione della patologia e, quindi, la sopravvivenza del paziente. Ciò è fondamentale per pianificare una corretta ed efficace terapia atta a rallentare l'evoluzione del quadro patologico. [4]

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria category

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

Figura 1. Prognosi CKD in base alle categorie GFR e albuminuria. Da KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease - https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf

2. Il trapianto di rene da donatore vivente

Attualmente esistono due tipologie di trapianto di rene: il trapianto di rene da donatore deceduto e quello da donatore vivente. La prima categoria di donatori viene ulteriormente suddivisa in due gruppi: DBD o Deceased after Brain Death (donatori a cuore battente o in morte cerebrale), e DCD o Deceased after Cardiac Death (donatori a cuore non battente). Anche i donatori viventi sono distinti in due categorie:

- Living Related Donors, in cui il donatore e il ricevente condividono un rapporto di consanguineità (ad esempio padre-figlio, fratello-sorella);
- Living UnRelated Donors, in cui donatore e ricevente non sono geneticamente correlati (ad esempio marito-moglie, amici, donatori samaritani).

In Italia la donazione di organi da donatore vivente è regolamentata dalla legge del 26 giugno 1967, n. 458. L'articolo 1 afferma che: «la donazione è consentita ai genitori, ai figli, ai fratelli germani o non germani del paziente che siano maggiorenni, purché siano rispettate le modalità previste dalla presente legge. Solo nel caso che il paziente non abbia i consanguinei di cui al precedente comma o nessuno di essi sia idoneo o disponibile, la deroga può essere consentita anche per altri parenti e per donatori estranei». Almeno nel nostro paese, comunque, tra donatore e ricevente deve esserci un legame affettivo duraturo e documentabile, in modo da evitare la commercializzazione degli organi; a tal riguardo, con la legge n. 236 del 11 dicembre 2016, è stato inserito nel Codice penale il reato di traffico d'organi prelevati da vivente, in modo da tutelare la donazione gratuita e volontaria degli organi.

Prendendo in considerazione la realtà trapiantologica italiana, secondo i dati del CNT (Centro Nazionale Trapianti) [5] nel 2021 i pazienti in lista di attesa per un trapianto di rene erano 6163, sono stati eseguiti 1702 trapianti da donatore deceduto e 341 da donatore vivente, il tempo medio di attesa in lista è pari a 3.2 anni, il tempo medio di attesa al trapianto è di 2 anni e la mortalità in lista era pari al 2.4%. È evidente, pertanto, che esista ancora un divario molto importante tra la richiesta e la disponibilità di reni; una soluzione per ridurre tale discrepanza potrebbe essere il potenziamento del programma di donazione da vivente. [7]

In riferimento al Centro Trapianti Rene-Pancreas di Padova, esso ha cominciato la sua attività lavorativa nel 1988 con i primi trapianti di rene, avviando poi programmi di trapianto combinato rene-pancreas, trapianto da donatore vivente, trapianto di doppio rene e trapianto ABO incompatibile, realizzando ad oggi quasi 3000 trapianti di rene. [6] Il programma di trapianto renale da donatore vivente è iniziato nel 1992 e il numero di trapianti è via via cresciuto negli anni, arrivando a rappresentare quasi un terzo dell'intera attività trapiantologica del centro. Nel 2021 [5], presso il Centro Trapianti di rene di Padova sono stati effettuati 48 trapianti di rene da donatore vivente, pari circa al 28% dell'intera attività del Centro (il numero di trapianti effettuato nel 2021 è stato di 172).

2.1 Vantaggi del trapianto da donatore vivente

I vantaggi del trapianto di rene da donatore vivente rispetto al trapianto da donatore deceduto sono molteplici [8]–[10]: migliori risultati in termini di sopravvivenza sia del ricevente sia del graft, riduzione del tempo d’attesa in lista per il ricevente, possibilità di eseguire un trapianto in modalità “pre-emptive” (ovvero prima dell’inizio della terapia dialitica), possibilità di superare le barriere immunologiche di incompatibilità HLA ed AB0.

Prendendo in considerazione i dati americani del 2018 [11], nel trapianto da donatore deceduto la sopravvivenza del graft a un anno dal trapianto è del 92.7%, mentre a dieci anni è del 49.5%; la sopravvivenza invece del ricevente rispettivamente a uno e a dieci anni dal trapianto è del 95.5% e del 49.5%. Nel caso di trapianto da donatore vivente, la sopravvivenza del graft a un anno è del 97.5% e a dieci anni del 65.5%; mentre per il ricevente, la sopravvivenza a uno e a dieci anni dal trapianto è rispettivamente del 99.2% e del 61%. Tali risultati possono essere giustificati da più fattori, come ad esempio la riduzione del tempo di ischemia fredda a cui viene sottoposto l’organo (CIT) [12], ma anche dalle caratteristiche intrinseche del donatore vivente rispetto al donatore deceduto, come l’assenza di morte cerebrale o di instabilità cardiovascolare nel periodo precedente alla nefrectomia [13]. Bisogna inoltre considerare che il trapianto da vivente viene svolto quando sia il donatore sia il ricevente sono nelle migliori condizioni cliniche possibili.

Il trapianto da donatore vivente si è inoltre rivelato estremamente efficace, in termini di sopravvivenza del graft nel lungo termine, quando viene eseguito in modalità pre-emptive, ovvero su riceventi che non hanno ancora iniziato la terapia dialitica, sia emodialisi sia dialisi peritoneale [14] (sopravvivenza del graft a 5 anni 89.5% vs 78.2%; sopravvivenza del graft a 10 anni 79.4% vs 69.2%). Lo studio di Meier-Kriesche et al. [15] ha infatti concluso che il tempo trascorso in lista di attesa dei pazienti dializzati è uno dei più importanti fattori di rischio modificabili per l’outcome del trapianto stesso e che il suo impatto è maggiore nei riceventi da donatore deceduto, al punto che se sono in trattamento dialitico da meno di sei mesi, il loro graft presenta la stessa sopravvivenza di quello dei trapiantati da donatore vivente in terapia dialitica da più di due anni.

Oltre ai vantaggi in termini di sopravvivenza, lo studio americano di Smith et al. [16] ha dimostrato che esistono anche dei benefici di tipo economico, dovuti soprattutto al minor costo dei ricoveri ospedalieri (ad esempio la durata della degenza, la terapia immunosoppressiva, gli esami di laboratorio, l'imaging).

Infine, non si può non sottolineare per quanto riguarda l'intervento di nefrectomia nel donatore, il continuo miglioramento della gestione peri-operatoria e della tecnica chirurgica, che oggi nella maggior parte dei casi consiste in una nefrectomia laparoscopica [17]: rispetto alla tecnica open, tradizionale, la nefrectomia laparoscopica comporta una minore sintomatologia dolorosa postoperatoria, una riduzione del periodo di degenza, una più rapida ripresa delle attività della vita quotidiana e un migliore risultato dal punto di vista estetico.

2.2 Valutazione clinica del donatore

La valutazione del donatore si prefigge l'obiettivo di indagare la sussistenza dei criteri per la donazione, di minimizzare il rischio per il donatore e di garantire i migliori risultati per il ricevente. La filosofia alla base della donazione da donatore vivente si basa sul giuramento di Ippocrate: "Primo, non nuocere" e per questo, si esegue un'attenta valutazione della candidabilità alla donazione, mantenendo un atteggiamento garantista nei confronti del donatore.

Lo studio del donatore è finalizzato ad accertarne:

- Idoneità clinica alla nefrectomia; bisogna escludere qualunque fattore di rischio che potrebbe comprometterne le condizioni di salute in seguito alla donazione;
- Assenza documentabile di patologie trasmissibili al ricevente (in particolare patologie di tipo infettivo o neoplastico).

Il potenziale donatore pertanto viene sottoposto a tutta una serie di esami non invasivi per confermare le buone condizioni di salute, nello specifico l'assenza di patologie renali, cardiovascolari o metaboliche e l'assenza di patologie di tipo infettivo e neoplastico trasmissibili al ricevente.

Per assicurare che la valutazione sia completa, i potenziali donatori devono essere valutati in base a protocolli validati e discussi da un gruppo multidisciplinare. Esistono numerose linee guida per la valutazione del donatore vivente e i criteri di eleggibilità alla donazione possono variare nei diversi Centri Trapianti. Nello specifico, il Centro Trapianti di rene di Padova nella valutazione al trapianto di rene da donatore vivente fa riferimento alle linee guida KDIGO 2018 e alle linee guida per la valutazione del donatore vivente recentemente validate dalla Società Italiana per i Trapianti d'Organo (SITO). [18]

2.3 Controindicazioni alla donazione

Le controindicazioni alla donazione possono essere di natura medica, anatomica, immunologica, etica e/o psicologico-psichiatrica.

Controindicazioni mediche alla donazione

- Età < 18 anni.
- Ipertensione arteriosa, intesa come pressione arteriosa pari o superiore a 140/90 mmHg e riscontro di danno agli organi target oppure paziente normoteso ma in terapia con più di due farmaci antipertensivi.
- Obesità, intesa come body mass index (BMI) pari o superiore a 35 kg/m²; siccome l'obesità è un fattore di rischio per la malattia renale cronica, si fa un counseling per far sì che il paziente perda peso prima della donazione (sarebbe ideale ottenere un BMI < 30).
- Diabete mellito; una delle sue complicanze è la nefropatia diabetica.
- Nefropatia: GFR < 80 mL/min/1.73 m² e/o proteinuria (AER ≥ 30 mg/24 ore o ACR ≥ 30 mg/g).
- Ematuria (riscontrata con l'analisi del sedimento urinario); la presenza di globuli rossi isolati nel sedimento urinario non è una controindicazione alla donazione, ma se hanno una forma anormale o sono associate alla presenza di altre tipologie di cellule, sono richiesti ulteriori approfondimenti prima di esprimere un parere favorevole, in modo da escludere la presenza di tumori maligni del rene, delle vie urinarie, della vescica o altre malattie renali. In presenza di proteinuria, di ematuria o di anomalie del sedimento urinario

può essere indicata l'esecuzione di una biopsia renale, per diagnosticare o escludere una nefropatia. [19]

- Neoplasie maligne; una neoplasia in fase attiva è una chiara controindicazione assoluta alla donazione. Il donatore deve essere studiato per escludere processi tumorali in atto, tenendo conto del fatto che il rischio aumenta all'aumentare dell'età, in particolare dopo i 50 anni. Un donatore con una pregressa neoplasia maligna adeguatamente trattata e giudicata guarita potrebbe essere considerato idoneo alla donazione, a eccezione del melanoma, tumori maligni del testicolo, coriocarcinoma, carcinoma renale, leucemie, linfomi, carcinomi bronchiali, carcinomi della mammella. Esclusi questi casi, se la terapia oncologica non ha inficiato la funzionalità renale, e la neoplasia è stata trattata e il rischio di trasmissione al donatore è ragionevolmente escluso, si può procedere con la valutazione del donatore. In questi casi per poter procedere con l'iter trapiantologico sia il donatore sia il ricevente devono essere informati della situazione e bisogna raccogliere il consenso esplicito di entrambe le parti. [19]
- Gravidanza.
- Trombofilia.
- Patologie respiratorie e cardiocircolatorie maggiori.
- Malattie sistemiche ad interessamento renale (sclerosi sistemica, LES).
- Evidenza di infezioni in atto: TBC, pielonefriti ricorrenti.
- Abuso attivo di droghe e/o alcol.

Controindicazioni relative sono rappresentate da:

- Infezione da HBV, HCV o HIV; oggi possono donare anche pazienti infetti purché sia positivo anche il ricevente (nel caso di infezione da HIV), nel caso di HBV il ricevente deve essere stato vaccinato; se c'è evidenza di HCV-RNA negativo nel donatore con anticorpi anti-HCV.
- Un'infezione tubercolare adeguatamente trattata e giudicata guarita è una controindicazione relativa e, in questo caso, risulta fondamentale che la radiografia del torace sia negativa. In casi dubbi è possibile eseguire un ciclo profilattico con isoniazide prima della donazione. [19]
- Età avanzata.

- Dislipidemia; l'aumento isolato di trigliceridi e/o colesterolo non è un criterio di esclusione assoluto. [19]
- Calcolosi renale; un potenziale donatore con un singolo episodio di calcolosi renale può essere accettato, se non sono presenti plurimi calcoli nei reni o nelle vie urinarie e se non è presente un'eccessiva escrezione urinaria di sali responsabili della formazione dei calcoli. Potrebbe essere preso in considerazione anche un donatore con un calcolo nel rene, se questo è singolo, di piccole dimensioni (inferiore a 1.5 centimetri di diametro); in questo caso verrebbe donato il rene con il calcolo, che deve essere rimosso dopo il prelievo ma prima del trapianto. [19]
- Fumo; è raccomandata l'astensione almeno per il mese antecedente alla donazione.
- Dolore cronico con dipendenza da farmaci quali i FANS, i quali potrebbero incidere negativamente sulla funzionalità renale.

Controindicazioni di natura psicologica e/o sociale

- Disturbi psichiatrici quali ansia, depressione e psicosi.
- Coercizione.
- Incapacità di esprimere il consenso volontario alla donazione.

2.4 Scelta dell'organo da prelevare

La scelta del rene da prelevare dipende da aspetti inerenti sia alla funzionalità sia all'anatomia dell'organo stesso; fondamentali in questa fase di scelta sono due metodiche di imaging:

- Scintigrafia renale dinamica [20] con calcolo separato della clearance del radiofarmaco. Permette di valutare singolarmente la funzione dei reni confrontando tra loro le curve renografiche o curve attività-tempo le quali, fisiologicamente, presentano: un primo picco alto e stretto dovuto al primo passaggio del bolo radioattivo (fase di perfusione), un secondo picco più largo che riflette la fase di captazione (esprime il grado di funzionalità del rene in esame), e una fase di discesa o escretoria.
- Angio-TC renale (in alternativa angiografia renale o angio-RMN). Permette di capire, a parità di funzione, quale rene sia il migliore da prelevare dal punto di vista anatomico.

Di regola si lascia il rene migliore al donatore; mentre se i due reni non presentano una differente funzione alla scintigrafia e non presentano anomalie anatomiche rilevanti, si preferisce prelevare il rene sinistro poiché la vena renale sinistra è fisiologicamente più lunga di quella destra e questo facilita, dal punto di vista tecnico, l'esecuzione dell'anastomosi vascolare nel ricevente.

In letteratura alcuni studi in passato sostenevano che la nefrectomia destra fosse associata a un maggior rischio di fallimento del trapianto (rene sinistro 2.5% vs rene destro 3.8%, OR = 1.49, $p < 0.01$) [21] e di trombosi della vena renale [17]; tuttavia, studi più recenti [22]–[24] hanno dimostrato che non ci sono differenze statisticamente significative tra nefrectomia laparoscopica destra e sinistra per quanto riguarda la sopravvivenza del graft e l'incidenza e la durata di DGF; inoltre non sono state evidenziate differenze statisticamente significative per quanto riguarda l'incidenza di complicanze post-operatorie sia nel donatore che nel ricevente, il tasso di conversione a nefrectomia open, la durata della degenza e la necessità di trasfusioni di sangue in corso di nefrectomia.

La scelta dipende quindi dall'esperienza del centro e del chirurgo trapiantatore, ma anche dalle caratteristiche funzionali e anatomiche dei reni; nello specifico, a Padova si preferisce prelevare il rene sinistro, quando possibile.

2.5 Le tecniche chirurgiche per il prelievo del rene

La nefrectomia per donazione è un'operazione molto particolare, perché viene eseguita su una persona che in quel momento gode di un buono stato di salute e che non avrà nessun vantaggio clinico in seguito all'intervento; proprio per questo motivo la tecnica chirurgica deve massimizzare la sicurezza del donatore riducendo al minimo il rischio di complicanze chirurgiche e, allo stesso tempo, deve anche garantire la qualità dell'organo prelevato, in modo da garantire il migliore outcome possibile sia del ricevente sia del donatore. [17]

La scelta del tipo di tecnica chirurgica dipende da diverse variabili quali le caratteristiche anatomiche del paziente e del rene da prelevare, l'esperienza del centro trapianti e del chirurgo prelevatore.

Le principali tecniche di prelievo del rene da donatore vivente sono 5: nefrectomia open lombotomica (accesso retroperitoneale), nefrectomia open laparotomica

(accesso transperitoneale o extraperitoneale), nefrectomia laparoscopica pura, hand-assisted e robot-assistita.

Nefrectomia open lombotomica

Si tratta della tecnica più utilizzata fino a 20 anni fa; prevede il posizionamento del paziente in decubito laterale sul lato opposto rispetto al rene da prelevare, con il tavolo operatorio “spezzato”, in modo tale da distanziare il più possibile l’arcata costale dalla cresta iliaca (talvolta è necessario resecare un segmento dell’ultima costa per poter accedere più agevolmente al retroperitoneo e migliorare l’esposizione della loggia renale).

Si procede incidendo cute e sottocute al di sotto dell’arcata costale, sezionando poi i muscoli grande dorsale, obliquo esterno, obliquo interno, trasverso e la fascia trasversale e facendo attenzione a non lacerare la pleura e il peritoneo parietale.

Si isola e si incide la fascia di Gerota, si isolano l’arteria renale (facendo attenzione a eventuali arterie polari o accessorie) e la vena renale sezionando eventuali vene lombari e, in caso di nefrectomia sinistra, le tributarie gonadica e surrenalica. L’uretere viene isolato distalmente, insieme al grasso periureterale, viene legato distalmente e sezionato; infine, si procede con la legatura e la sezione dei vasi renali e l’estrazione del rene. [17], [25]

Viene considerata una tecnica molto sicura, tuttavia, gli svantaggi sono il dolore postoperatorio, la lunga convalescenza, il potenziale sviluppo di pneumotorace ed ernie incisionali, complicanze a lungo termine della ferita chirurgica e i pessimi risultati estetici. Nel complesso, la tecnica open limitava il numero di interventi eseguibili per via dell’elevato impatto sulla qualità della vita del donatore. [17]

È stata introdotta una variante chiamata mini-open donor nephrectomy (MODN), che, sempre su un paziente in decubito laterale, prevede un’incisione di soli 8-10 cm dall’apice della decima costa al margine laterale del muscolo retto omolaterale, con decorso parallelo all’arcata costale (accesso extraperitoneale). Rispetto alla tecnica lombotomica classica, tale tecnica comporta alcuni vantaggi, tra cui la minore durata della degenza, un rapido recupero funzionale del donatore, una

minore incidenza di ernie incisionali e una diminuzione del dolore nel postoperatorio. [26]

Nefrectomia laparoscopica pura - LDN [27]–[29]

Rappresenta oggi il Gold Standard per il prelievo di rene da donatore vivente ai fini di trapianto. Il paziente viene posizionato in decubito laterale e si accede alla cavità addominale con la tecnica di Hasson. L'incisione per il trocar da 12 mm viene eseguita in sede paraombelicale (3 cm sopra l'ombelico), omolateralmente al sito di prelievo. Successivamente attraverso il primo trocar si insuffla CO₂ per indurre lo pneumoperitoneo e si inserisce attraverso di esso l'ottica procedendo, sotto la sua guida, al posizionamento degli altri tre trocars operatori (nei quali verranno inseriti di volta in volta gli strumenti chirurgici).

Una volta mobilizzato completamente il colon sinistro o il destro, a seconda che venga prelevato il rene sinistro o destro, si isola distalmente l'uretere e il peduncolo vascolare renale, sezionando le collaterali della vena renale come la vena surrenalica, la lombare e la gonadica. Il rene viene liberato dal grasso perirenale e l'uretere precedentemente isolato viene legato e sezionato al davanti dell'incrocio con i vasi iliaci. L'arteria, e quindi la vena renale, sono sezionate utilizzando EndoGIA (EndoGIA, Medtronic, Minneapolis, IL) con cariche vascolari e il rene è quindi inserito all'interno di un sacchetto sterile EndoCatch, venendo successivamente estratto dalla zona sovrapubica previa esecuzione di un'incisione secondo Pfannenstiel.

Anche in questo caso sono state sviluppate delle varianti mininvasive, ovvero la nefrectomia NOTES (Natural Orifice Transluminal Endoscopic) e LESS (single-port laparoscopic).

La prima prevede che l'estrazione del rene avvenga tramite la parete vaginale posteriore, con conseguenti vantaggi dal punto di vista estetico e anche algico. Tuttavia, può essere eseguita solo nella donna multipara e può comportare danni alle strutture circostanti l'orifizio naturale utilizzato (retto, vescica, utero e uretere controlaterale); bisogna inoltre tenere a mente che una complicanza sul sito di incisione diventa automaticamente una complicanza intraddominale, a differenza

di una incisione secondo Pfannenstiel complicata (che può essere gestita senza ospedalizzazione).

Con la tecnica LESS, al posto di predisporre multipli accessi in addome se ne usa uno solo (Multiport), posizionato di solito in sede periombelicale e, attraverso di esso, si inseriscono sia l'ottica sia gli strumenti operatori. Si tratta di una tecnica molto complessa da eseguire e questo è il motivo per cui non ha avuto un grande successo. I vantaggi sono il minore dolore post-operatorio, il ridotto rischio di complicanze della ferita e il migliore risultato estetico; tuttavia, la curva di apprendimento da parte del chirurgo è lunga, l'intervento presenta una durata maggiore e i costi sono più alti.

Nefrectomia laparoscopica hand-assisted - HALDN [17], [25], [30]

Si tratta di una tecnica ibrida in cui, mentre si esegue l'intervento in laparoscopia, viene impiegato uno strumento chiamato Hand-Port che permette al chirurgo di inserire una mano in cavità addominale mantenendo allo stesso tempo lo pneumoperitoneo.

Ciò consente all'operatore di avere un feedback tattile e di poter palpare, retrarre e disseccare manualmente le strutture di interesse; inoltre, in caso di danni vascolari e sanguinamenti maggiori permette di accedere direttamente all'ilo renale e agli altri vasi per eseguire una emostasi meccanica senza dover necessariamente convertire l'operazione in open.

Nefrectomia robot-assistita – RALDN [25]

È la tecnica più moderna e innovativa, che si avvale di un robot *Da Vinci*, costituito da tre componenti:

- Il carrello paziente, composto da quattro braccia meccaniche su cui si montano l'ottica e gli strumenti, molto simili a quelli utilizzati in laparoscopia.
- Il carrello visione, che serve a chirurghi e infermieri presenti in sala operatoria per vedere l'intervento.
- La console chirurgica, che può essere posizionata all'interno della sala operatoria o al di fuori (purché non sia troppo lontana).

Durante l'intervento di chirurgia robotica la sala operatoria funziona proprio come durante una nefrectomia laparoscopica: sono presenti l'infermiere strumentista, uno o due chirurghi per l'assistenza e l'anestesista; l'unica differenza sono la console con il chirurgo operatore e, dall'altro lato del letto operatorio, il carrello paziente.

Dopo aver creato lo pneumoperitoneo, si procede all'inserimento dei vari bracci robotici (fase di *docking*), e l'intervento prevede la stessa procedura della tecnica laparoscopica.

2.6 Decorso post-operatorio e follow-up post-nefrectomia

Presso il Centro Trapianti di Rene e Pancreas di Padova la durata della degenza dopo l'intervento di nefrectomia presenta una mediana di 4 giorni. Durante tutto il corso della degenza vengono monitorati i parametri vitali, quali la saturazione dell'ossigeno, la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa.

Subito dopo l'intervento e in prima giornata postoperatoria, il donatore viene idratato per via endovenosa e, successivamente, in assenza di nausea e vomito si prosegue con l'idratazione per os. Il paziente viene inoltre mantenuto a digiuno fino alla ricanalizzazione ai gas, che solitamente si verifica tra la seconda e la terza giornata postoperatoria; la ricanalizzazione alle feci invece avviene di solito in terza giornata postoperatoria e, qualora ciò non avvenga, si procede con la somministrazione di un clistere che deve risultare efficace prima della dimissione.

Per favorire la mobilizzazione del paziente, in seconda giornata postoperatoria si procede con la rimozione del catetere vescicale e del drenaggio chirurgico, ad eccezione del caso in cui si rilevi la presenza di materiale biologico al suo interno.

Durante la degenza postoperatoria viene instaurata una terapia antidolorifica che prevede la somministrazione di paracetamolo, dapprima 1g tre volte al giorno in endovena (subito dopo l'intervento e in prima giornata postoperatoria), e successivamente 1g per os al bisogno. Se il paziente, nonostante lo schema farmacologico riportato, riferisce la presenza di dolore, è indicata l'aggiunta di 100 mg di tramadolo al bisogno. A meno che il controllo del dolore non risulti scadente, di solito non vengono somministrati FANS o altri tipi di oppioidi.

Per valutare il dolore del paziente viene impiegata la scala VAS (Visual Analogue Scale) almeno tre volte al giorno (mattino, pomeriggio e sera).

Anche la valutazione della nausea viene eseguita almeno tre volte al giorno attraverso una scala da 0 a 10; tuttavia, non viene eseguita di routine una copertura antiemetica, ma al bisogno si possono somministrare farmaci come metoclopramide (10 mg) oppure ondansetron (4mg).

Vengono inoltre somministrati farmaci gastroprotettori, per via endovenosa subito dopo l'intervento e in prima giornata postoperatoria e per os a partire dalla seconda giornata.

Per la profilassi antitrombotica si somministra eparina a basso peso molecolare, il cui dosaggio può essere modificato rispetto alle indicazioni delle linee guida sulla base delle perdite ematiche verificatesi durante l'intervento e/o dopo.

Se il donatore prima del ricovero assumeva terapia farmacologiche, queste vengono ripristinate in prima giornata postoperatoria. A causa del loro effetto nefrotossico, gli ACE-inibitori e i sartani vengono sostituiti, almeno provvisoriamente, con calcio-antagonisti diidropiridinici.

Come terapia domiciliare per il dolore e la nausea vengono sconsigliati i FANS; si dovrebbero preferire farmaci quali metoclopramide come antiemetico e paracetamolo (massimo 3g/giorno) come antidolorifico.

In seguito alla dimissione è raccomandato un periodo di riposo di circa due settimane, dopo le quali di solito i pazienti sono in grado di riprendere le attività della vita quotidiana. Di norma non vengono applicate restrizioni allo stile di vita del donatore, non viene limitata l'attività fisica né vengono imposte diete particolari. Si raccomanda comunque uno stile di vita attivo, una dieta varia, lo svolgimento di attività fisica, il controllo periodico della pressione arteriosa e del peso; l'obesità rappresenta un fattore di rischio molto importante per la comparsa di proteinuria e/o la riduzione della funzionalità renale in soggetti sottoposti a nefrectomia monolaterale. [31]

A un mese dalla donazione il donatore viene sottoposto a una prima visita chirurgica di controllo presso l'ambulatorio del centro trapianti munito di esami ematochimici

di controllo comprensivi di emocromo, indici di funzionalità renale ed esame urine. I successivi controlli sono effettuati a 3 e a 6 mesi dalla donazione e quindi con cadenza annuale.

Tutti i donatori di rene vengono inoltre monitorati con un'ecografia del rene residuo una volta all'anno, in modo da accorgersi molto precocemente della eventuale presenza di lesioni sospette.

2.7 Rischi e complicanze per il donatore

Il trapianto di rene da donatore vivente, per affermarsi, ha da sempre dovuto battersi contro le preoccupazioni circa le possibili conseguenze negative per il donatore, che si sottopone volontariamente ad un atto chirurgico di cui non ha alcuna necessità e da cui non avrà alcun vantaggio.

Tuttavia, attualmente la comunità scientifica è concorde nell'affermare che i rischi per il donatore sono minimi e accettabili.

Complicanze a breve termine

L'incidenza di complicanze peri-operatorie riportate in letteratura è molto variabile perché strettamente correlata al tipo di tecnica chirurgica adottata e all'esperienza del Centro Trapianti.

Nel caso di nefrectomia open, si verificano maggiormente complicanze di tipo polmonare (PNX, atelettasia, ipossia), o tromboembolica (TVP, embolia polmonare, tromboflebiti); a queste si aggiungono inoltre il maggior dolore post-operatorio e una degenza post-operatorio più lunga.

Le nefrectomie laparoscopica e robotica invece risultano essere associate a complicanze di tipo emorragico o gastrointestinali (laparoceli, occlusione intestinale, lesioni pancreatiche o spleniche). [17]

Le complicanze della ferita chirurgica come infezioni, ematomi, sieromi o ernie incisionali sono risultate invece comuni ad entrambe le tecniche. [32]

Uno studio americano [33] ha analizzato 69117 donatori viventi di rene che si sono sottoposti all'intervento di nefrectomia in un periodo compreso tra il 1998 e il 2010. Utilizzando un outcome composito (complicanze cardiache, respiratorie, digestive,

urinarie, procedurali, emorragiche e infettive), ha stimato l'incidenza complessiva delle complicanze peri-operatorie al 7.9% e ha rimarcato la loro diminuzione nel tempo, dal 10.1% del 1998 al 7.6% del 2010.

Complicanze a lungo termine

In un importante lavoro americano del 2013 [34] è stato valutato il rischio di sviluppare ESRD in una popolazione di 96217 donatori viventi. In questa coorte, dopo un follow-up medio di 7.6 anni (follow-up massimo di 15 anni), 99 pazienti hanno sviluppato un quadro di ESRD, in media 8.6 anni dopo la donazione; l'incidenza cumulativa di ESRD a 15 anni dal trapianto è risultata 30.8 casi ogni 10000 donatori (24.3 – 38.5, intervallo di confidenza del 95%). Nel gruppo di controllo costituito da 20024 soggetti sani, seguito per un periodo di follow-up di 15 anni, sono stati 36 i soggetti che hanno sviluppato un quadro di CKD in stadio terminale (in media dopo 10.7 anni). L'incidenza cumulativa di ESRD in questa coorte di pazienti non donatori ma selezionati secondo le stesse modalità è risultata 3.9 ogni 10 000 persone (0.8-8.9, intervallo di confidenza al 95%).

Lo studio sottolinea, tuttavia, che in valore assoluto il rischio di ESRD rimane comunque molto basso.

Lo studio americano di Muzaale et al. [35] ha preso in considerazione 80347 donatori viventi di rene in un periodo compreso tra il 1° aprile 1994 e il 31 maggio 2009, il cui follow-up mediano è risultato di 6.3 anni (3.2-9.8). Ha inoltre esaminato 9364 soggetti provenienti da un pregresso studio (NHANES III) e selezionati secondo i criteri per la donazione di rene da donatore vivente. La *Figura 2* ritrae un grafico tratto da tale studio: si può notare come il rischio di insorgenza di CKD in stadio terminale nel corso della vita sia più alto (a 80 anni, 90 casi ogni 10000 donatori) rispetto a soggetti non donatori sottoposti a screening (a 80 anni, 14 casi ogni 10000 soggetti).

Tuttavia, il rischio è comunque drasticamente più basso rispetto alla popolazione generale, ovvero i soggetti non donatori e non sottoposti a selezione (326 casi ogni 10000 soggetti, a 80 anni).

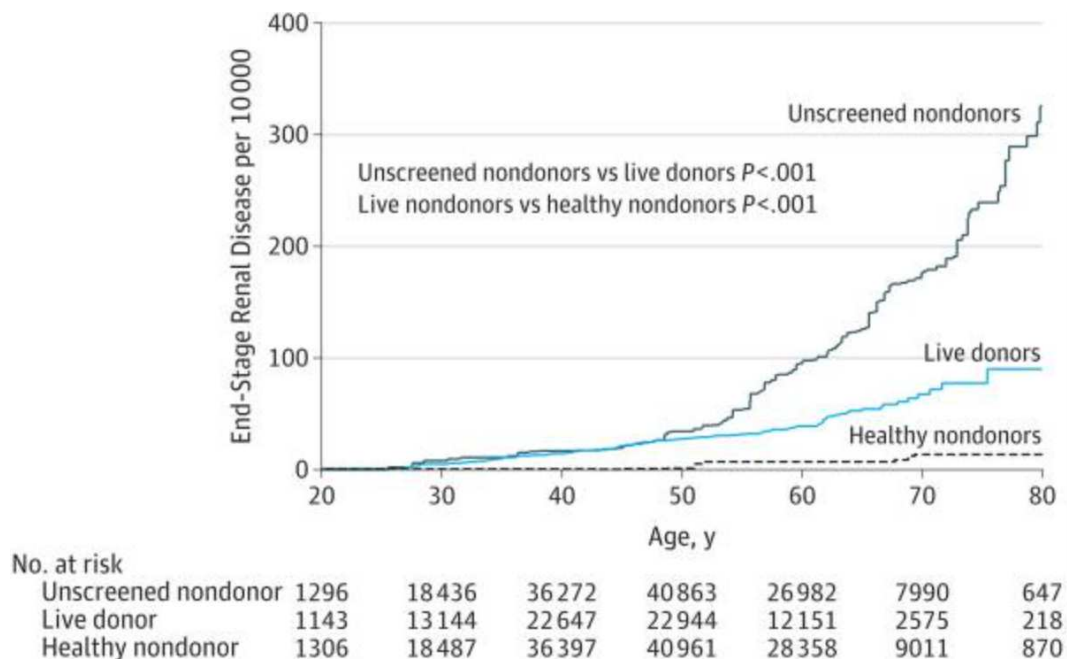


Figura 2. Estimated lifetime risk of End-Stage Renal Disease in matched but unscreened nondonors, live kidney donors and matched healthy nondonors.

Da: Muzaale, A. D., Massie, A. B., Wang, M. C., Montgomery, R. A., McBride, M. A., Wainright, J. L., & Segev, D. L. (2014). Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 311(6). <https://doi.org/10.1001/jama.2013.285141>

Mortalità e aspettativa di vita

Lo stesso studio appena citato [35] ha mostrato una mortalità a 90 giorni pari allo 0.03% (3.1 decessi ogni 10000 donatori), indipendentemente dalla tecnica chirurgica utilizzata (open vs laparoscopia), dall'età del donatore o dalla presenza di eventuali comorbidità.

Lo studio britannico di Hadjianastassiou et al. [36] pubblicato nel 2007, riporta i dati di 2509 donatori provenienti da 24 Centri Trapianto britannici; il lavoro ha mostrato una mortalità peri-operatoria dello 0% e un unico decesso a tre mesi dalla donazione per complicanze cardiovascolari, determinando una mortalità globale dello 0.04 %.

Quattro diverse pubblicazioni hanno analizzato donatori britannici, svedesi, giapponesi e statunitensi [36]–[39] e hanno dimostrato che l'aspettativa di vita del donatore è simile o addirittura superiore a quella della popolazione generale; addirittura, lo studio di Segev et al. [35] ha comparato la mortalità a lungo termine in due gruppi: un primo gruppo costituito da 80347 donatori viventi di rene e un secondo gruppo costituito da 9364 controlli sani (soggetti non donatori che però rispettavano i criteri per la donazione di rene da vivente). Sebbene il tasso di

mortalità a 90 giorni fosse maggiore nel primo gruppo, la mortalità durante il follow-up di 12 anni si è rivelata simile o inferiore nei donatori di rene rispetto ai controlli sani (*Figura 3*): al quinto anno di follow-up la mortalità era rispettivamente 0.4% e 0.9%, mentre al dodicesimo anno 1.5% e 2.1% ($p < 0.001$).

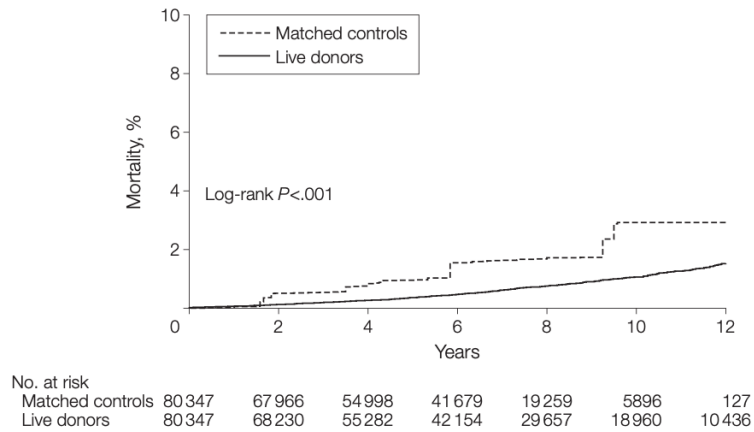


Figura 3. Kaplan-Meier curve comparing cumulative mortality of living kidney donors and matched controls. Da: Segev, D. L., Muzaale, A. D., Caffo, B. S., Mehta, S. H., Singer, A. L., Taranto, S. E., McBride, M. A., & Montgomery, R. A. (2010). Perioperative mortality and long-term survival following live kidney donation. JAMA - Journal of the American Medical Association, 303(10).

Scopo dello studio

Il trapianto di rene da donatore vivente rappresenta la migliore terapia per i pazienti affetti da IRC. Numerosi studi della letteratura hanno confermato la validità e la sicurezza sia dal punto di vista medico che dal punto di vista chirurgico della nefrectomia da donatore vivente; tuttavia, le evidenze relative all'insorgenza di CKD nei donatori viventi non sono conclusive per svariati motivi: gli studi che abbiamo a disposizione spesso sono datati; il follow up del donatore è troppo breve; la numerosità campionaria è esigua.

Obiettivi di questo studio sono:

- Valutare l'incidenza di AKI dopo l'intervento di nefrectomia;
- Valutare l'incidenza di CKD e l'andamento temporale della funzionalità renale nel corso di un follow-up di 60 mesi;
- Ricercare eventuali caratteristiche del donatore che influenzano la funzionalità renale nel lungo termine;
- Confrontare i risultati ottenuti nei pazienti sottoposti a nefrectomia per donazione di rene con una popolazione di pazienti sottoposti a nefrectomia radicale per neoplasia renale;

Materiali e metodi

1. Disegno e popolazione dello studio

È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo raccogliendo i dati relativi a 256 donatori viventi di rene nel periodo compreso tra gennaio 2010 e dicembre 2015. Dei 256 donatori viventi inclusi nello studio, 24 erano afferenti al Centro Trapianti di rene dell'Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II" di Napoli, 29 all'Azienda Ospedaliera "Brotzu" di Cagliari e 202 erano inseriti nel programma di trapianto di rene da donatore vivente presso l'U.O.C. Trapianti Rene e Pancreas dell'Azienda Ospedaliera di Padova.

I donatori sono stati valutati durante la degenza, a 3 e a 6 mesi dall'intervento e successivamente con cadenza annuale per un periodo massimo di 5 anni e un tempo medio di follow-up di 4.29 ± 1.11 anni.

I donatori sono stati confrontati con un gruppo di controllo costituito da 226 pazienti sottoposti a nefrectomia radicale per neoplasia renale (carcinoma renale a cellule chiare, carcinoma renale cromofobo, oncocitoma, carcinoma papillare), provenienti dai centri Azienda Ospedaliera "Brotzu" di Cagliari, I.R.C.S.S. "San Raffaele" di Milano e Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II" di Napoli.

Al fine di avere un campione con una funzionalità renale confrontabile con quella dei donatori, è stato posto come criterio di inclusione allo studio l'evidenza di una eGFR preoperatoria di classe G2 o superiore ($eGFR > 60$ ml/min/1.73m²).

2. Raccolta dati, calcolo eGFR e definizione AKI/CKD

I dati relativi ai donatori afferenti alla U.O.C. Trapianti Rene e Pancreas dell'Azienda Ospedaliera Università di Padova sono stati raccolti tramite la piattaforma digitale E-Health, la consultazione dei referti delle visite di controllo e dei verbali di idoneità alla donazione, conservati presso l'U.O.C. Trapianti Rene e Pancreas e contenenti l'anamnesi, gli esami strumentali e laboratoristici effettuati nel corso della valutazione di idoneità alla donazione.

Nella popolazione di studio i dati clinici, anamnestici, laboratoristici e strumentali dei donatori provenienti da altre realtà ospedaliere sono stati reperiti mediante la consultazione dei referti delle visite di controllo, dei verbali di idoneità alla donazione di rene, delle cartelle cliniche relative al ricovero per l'intervento di donazione e attraverso applicativi software presenti nelle diverse strutture.

Per quanto riguarda i donatori, nel nostro studio sono state prese in considerazione le seguenti caratteristiche:

- Sesso;
- Etnia;
- Età;
- BMI;
- Presenza o assenza di ipertensione;
- Presenza o assenza di diabete;
- Abitudine al fumo;
- Farmaci assunti;

Per quanto riguarda la funzionalità renale sono stati raccolti i dati relativi alla creatinina del pre e post-operatorio e delle visite di follow-up. In particolare:

- Valore creatinina sierica nel preoperatorio;
- Valore creatinina sierica a 24 ore dalla nefrectomia;
- Valore creatinina sierica a 48 ore dalla nefrectomia;
- Valore creatinina sierica a 12 mesi dall'intervento;
- Valore creatinina sierica a 24 mesi dall'intervento;
- Valore creatinina sierica a 36 mesi dall'intervento;
- Valore creatinina sierica a 48 mesi dall'intervento;
- Valore creatinina sierica a 60 mesi dall'intervento;

Negli stessi intervalli di tempo (preoperatorio, 24 e 48 ore dalla nefrectomia e le cinque visite annuali di controllo), è stata calcolata la eGFR.

Le formule utilizzate sono la CDK-EPI 2021 e la MDRD, prendendo in considerazione il valore della creatinina plasmatica, il sesso, l'etnia e l'età del donatore. Le equazioni utilizzate per il calcolo sono riportate di seguito:

CDK-EPI 2021: [40]

$$eGFR = 142 * \min\left(\frac{SCr}{\kappa}, 1\right)^\alpha * \max\left(\frac{SCr}{\kappa}, 1\right)^{-1.200} * 0.9938^{Et\grave{a}} * 1.012 \text{ [se donna]}$$

eGFR (Velocità di filtrazione glomerulare stimata) = mL/min/1.73 m²

SCr (creatinina sierica standardizzata) = mg/dL

κ = 0.7 (Donna) o 0.9 (Uomo)

α = -0.241 (Donna) o -0.302 (Uomo)

min = indica il minimo tra SCr/ κ e 1

max = indica il Massimo tra SCr/ κ e 1

MDRD: [41]

$$eGFR = \alpha * SCr^{-1.154} * et\grave{a}^{-0.203} * 0,742 \text{ [se donna]} * 1,21 \text{ [se etnia afroamericana]}$$

eGFR (Velocità di filtrazione glomerulare stimata) = mL/min/1.73 m²

SCr (creatinina sierica standardizzata) = mg/dL

α = 175 se la creatinina è stata dosata con il metodo standardizzato (IDMS tracciabile); per gli altri metodi il fattore di moltiplicazione è 186.

Per la definizione di Acute Kidney Injury (AKI), sono state prese in considerazione le linee guida KDIGO [42], secondo cui si può parlare di danno renale acuto in presenza di una delle tre condizioni:

- Aumento della creatinina sierica ≥ 0.3 mg/dl (26.5 μ mol/l) entro 48 ore;
- Aumento della creatinina sierica pari a 1,5 volte il valore basale noto;
- Output urinario < 0.5 ml/kg/h per 6 ore;

Sulla base dei valori della creatinina sierica e/o del volume urinario, l'AKI può essere suddiviso in tre stadi, riportati in *Tabella I*.

Tabella 1 – Stadiazione AKI

Stadio	Creatinina sierica	Volume urinario
1	Aumento di 1,5 – 1,9 volte il valore basale o \geq 0.3 mg/dl (26.5 μ mol/l)	< 0,5 ml/kg/h per 6 – 12 ore
2	Aumento di 2,0 – 2,9 volte il valore basale	< 0,5 ml/kg/h \geq 12 ore
3	Aumento di 3,0 volte il valore basale o \geq 4,0 mg/dl (353,6 μ mol/l) o inizio terapia dialitica o, in pazienti con età < 18 anni, eGFR < 35 ml/min/1,73m ²	< 0,3 ml/kg/h \geq 24 ore o anuria \geq 12 ore

Anche per la definizione di CKD è stato fatto riferimento alle linee guida KDIGO; durante lo studio è stata valutata l'eventuale riduzione di GFR del donatore, ponendo diagnosi di malattia renale cronica in caso di riscontro di classe G3 per un intervallo di tempo superiore a 3 mesi.

Nel gruppo di controllo le modalità di raccolta dei dati, di calcolo della eGFR, di definizione di AKI/CKD e la durata del follow-up sono state analoghe.

3. Valutazione di idoneità del donatore [18], [43]

La valutazione presso il Centro Trapianti di rene di Padova inizia con una visita preliminare nefrologica, il cui scopo è rilevare eventuali fattori di rischio o controindicazioni alla donazione del rene come la presenza di familiarità per insufficienza renale e/o nefropatie, precedenti trasfusioni, potus, fumo, assunzione di farmaci nefrotossici, pregressi interventi di chirurgia addominale maggiore, patologie cardiovascolari ed endocrino-metaboliche.

Si procede poi con l'esame obiettivo, attraverso il quale si raccolgono i dati antropometrici e i parametri vitali come altezza, stato nutrizionale, peso, BMI, pressione arteriosa, frequenza cardiaca.

Se non sono emerse controindicazioni, vengono eseguite una serie di analisi di laboratorio, strumentali e specialistiche per certificare sia lo stato di salute del donatore sia dei reni; tutti gli accertamenti sono totalmente a carico del SSN (codice T01, pat. V59.4).

Vengono eseguiti:

- **Esami bioumorali:** emocromo con formula leucocitaria, creatininemia con calcolo della eGFR, azotemia, uricemia, ionemia (sodio, potassio, cloro, magnesio, calcio, ferro, fosforo), glicemia, AST, ALT, γ GT, ALP, LDH, bilirubina totale e frazionata, amilasi pancreatica, PT, aPTT, fibrinogeno, protidemia totale ed elettroforesi delle proteine sieriche, colesterolo HDL e non HDL, trigliceridi, calcolo della clearance della creatinina, esame urine completo, proteinuria nelle 24 ore, citologia urinaria (ripetuta tre volte), studio del fattore V di Leiden, ricerca di sangue occulto fecale.
- **Indagini microbiologiche:** markers HCV, HIV, HBV (HBsAg, anticorpi anti-HBs, HBc); sierologia per HAV, HSV1, HSV2, CMV (IgM e IgG), EBV, Toxoplasma, HTLV I-II; TPHA e VDRL per la sifilide, test di Mantoux per TBC, ricerca BK virus a livello urinario (ripetuto 3 volte), urocoltura.
- Nei potenziali donatori uomini si eseguono: dosaggio del PSA, visita urologica ed ecografia prostatica
- Nelle potenziali donatrici donne sono previste un'ecografia pelvica, mammografia, visita senologica e visita ginecologica con PAP test.
- **Indagini strumentali:** ECG, holter pressorio nelle 24 ore, ecocardiografia, spirometria, RX torace, ecografia addominale, urografia e scintigrafia renale con calcolo separato della clearance. La angio-TC renale con fase urografica per valutare la fattibilità tecnica del prelievo del rene viene eseguita soltanto qualora il donatore risulti idoneo alla donazione.
- **Visite specialistiche:** consulenza psicologico-psichiatrica in vista del colloquio con la Commissione di parte Terza. Ha il compito di indagare le motivazioni del donatore, la conoscenza delle possibili complicanze della nefrectomia nel breve, medio e lungo termine. [10]
- **Prove di compatibilità immunologica:** gruppo sanguigno, CDC-crossmatch tra donatore e ricevente, tipizzazione HLA (classe I e II) e determinazione delle iso-emoagglutinine anti-A o anti-B nel caso di

trapianto di rene con gruppo sanguigno incompatibile. Vengono solitamente svolte dopo l'esito positivo degli altri accertamenti preliminari.

Nel caso specifico dei donatori e riceventi del Centro Trapianti di Padova, tutte le prove sono svolte presso il Laboratorio di Riferimento Regionale di Immunologia dei Trapianti dell'ospedale di Camposampiero. La metodica cross-match permette di evidenziare nel siero del ricevente la presenza di anticorpi anti-HLA preformati contro il donatore, il che comporta un aumento significativo del rischio di rigetto acuto e, di conseguenza, l'impossibilità all'esecuzione del trapianto (in questi casi si può prendere in considerazione la possibilità di entrare nel programma nazionale di cross over). Il cross-match è stato eseguito mediante un saggio di linfo-citotossicità in CDC (Test di Citotossicità Complemento-Dipendente).

Inoltre, in tutti i riceventi è stata eseguita la ricerca di anticorpi anti-HLA effettuata mediante Bead Array Technique (Luminex): antigeni HLA purificati, legati a microsfere di polistirene fluorescenti, emettono un segnale luminoso che viene rilevato dalla citofluorimetria a flusso quando riconoscono nel siero del paziente gli anticorpi preformati.

La tipizzazione HLA viene svolta sia nel donatore sia nel ricevente; vengono presi in considerazione 6 determinanti antigenici e, indipendentemente dal valore di compatibilità ottenuto (da 0 a 6), il trapianto può comunque essere eseguito.

4. Valutazione finale

Ottenuto il consenso informato e l'idoneità dal centro trapianti, la potenziale coppia donatore-ricevente viene valutata in modo indipendente dalla "Commissione Regionale di parte Terza", istituita dal Centro Regionale di riferimento e composta da diverse figure (un medico legale, uno psicologo ed un esperto di etica). Tale Commissione verifica le motivazioni della donazione, la conoscenza delle potenziali complicanze del trapianto in termini di sopravvivenza dell'organo e dei pazienti, l'esistenza di un legame affettivo con il ricevente (in assenza di consanguineità o legami di legge) e la reale disponibilità ad un consenso libero ed informato.

Con il benestare della Commissione, viene formulato un verbale da parte di un Collegio Medico composto dal direttore del Centro Trapianti, il chirurgo che eseguirà la nefrectomia, un nefrologo del Centro Trapianti e un medico di fiducia indicato dal donatore. Il verbale è poi visionato dalla direzione sanitaria dell'Azienda Ospedaliera e inviato al magistrato competente per il territorio il quale, dopo un breve colloquio con il candidato donatore, dichiarerà o meno il nulla osta con cui si autorizza l'intervento di nefrectomia in deroga all'art. 5 del Codice civile.

5. Analisi statistica

Le variabili di tipo categorico sono state espresse sia in termini di numerosità campionaria sia in termini di frequenza percentuale; il loro confronto è stato svolto tramite il test del Chi quadrato di Pearson.

Le variabili numeriche sono state descritte in termini di mediana, primo e terzo quartile e sono state confrontate tra loro utilizzando il test non parametrico di Kruskal-Wallis. La eGFR è stata espressa in termini di media aritmetica \pm deviazione standard secondo la formula CKD-EPI e tra parentesi è stato riportato il valore secondo la formula MDRD; per il confronto dei valori medi di eGFR è stato applicato il test t di Welch.

È stata eseguita l'analisi delle componenti principali (PCA), un metodo di riduzione della dimensionalità, per identificare possibili outlier intesi come sottopopolazioni di pazienti il cui trend di eGFR era particolarmente diverso; è stato applicato un metodo di imputazione regolarizzata per gestire i valori mancanti.

La stratificazione dei pazienti in base ai valori di filtrato è stata effettuata utilizzando come soglia la mediana della distribuzione dei valori di eGFR misurati prima dell'intervento. Per garantire la significatività dei confronti, tutti i campioni sono stati considerati indipendentemente dalla coorte di appartenenza, inoltre sono state calcolate due distribuzioni distinte (MDRD e CKD-Epi). Ulteriori stratificazioni dei pazienti sono state effettuate in base al sesso, l'età mediana, il BMI e la presenza/assenza di ipertensione.

Risultati

1. Caratteristiche dei donatori viventi (D) e dei pazienti nefrectomizzati per neoplasia (RN)

In questo studio sono stati considerati 256 donatori viventi di rene sottoposti ad intervento di nefrectomia a scopo di donazione nel periodo compreso tra gennaio 2010 e dicembre 2015 presso l'U.O.C. Trapianti rene e Pancreas dell'Azienda Ospedaliera di Padova, l'Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II" di Napoli e l'Azienda Ospedaliera "Brotzu" di Cagliari.

I donatori sono stati valutati durante la degenza, a 3 e a 6 mesi dall'intervento e successivamente con cadenza annuale per un periodo massimo di 5 anni e un tempo medio di follow-up di 4.29 ± 1.11 anni. Durante la fase di raccolta dei dati non siamo riusciti a ottenere informazioni in merito all'abitudine al fumo di un donatore.

Sono stati considerati inoltre 226 pazienti sottoposti a nefrectomia radicale per neoplasia renale presso l'Azienda Ospedaliera "Brotzu" di Cagliari, I.R.C.S.S. "San Raffaele" di Milano e l'Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II" di Napoli. I donatori sono stati valutati durante la degenza, a 3 e a 6 mesi dall'intervento e successivamente con cadenza annuale. Durante la fase di raccolta dei dati non siamo riusciti a ottenere informazioni in merito all'abitudine al fumo di 145 pazienti.

L'età mediana (IQR) dei donatori è risultata pari a 51 anni (44, 58) e il 71.48% dei donatori erano donne. Il valore mediano (IQR) della creatinina sierica pre-intervento è risultato di 0.77 mg/dl (0.69, 0.86), mentre la eGFR media (\pm DS) pre-intervento era pari a 97.54 ± 13.31 ml/min/1.73m² (88.03 ± 15.77 ml/min/1.73m², secondo la formula MDRD). Il valore mediano (IQR) di BMI è risultato pari a 24.74 kg/m² (22.5, 26.89). Per quanto riguarda le comorbidità e i fattori di rischio: il 16.41% era iperteso, nessun donatore era diabetico (99.61%), un solo donatore presentava un'alterata glicemia a digiuno con OGTT nella norma e il 66.27% non era fumatore (*Tabella II*).

I pazienti nefrectomizzati per neoplasia renale avevano un'età mediana (IQR) di 58 anni (50, 65) ed erano in maggioranza uomini (71.68%). Il valore mediano (IQR) della creatinina sierica pre-intervento è risultato pari a 0.9 mg/dl (0.81, 1.04), mentre

la eGFR media (\pm DS) pre-intervento era pari a 86.14 ± 11.72 ml/min/1.73m² (81.35 ± 13.03 ml/min/1.73m², secondo la formula MDRD). Il valore mediano (IQR) di BMI è risultato pari a 26.09 kg/m² (23.53, 28.48). Per quanto riguarda le comorbidità e i fattori di rischio: il 6.19% era diabetico, il 40.71% era iperteso e il 53.09% non era fumatore (*Tabella II*).

Tabella II. Caratteristiche dei donatori viventi (D) e dei pazienti nefrectomizzati per neoplasia (RN)

	Donatori viventi (D)	Pazienti nefrectomizzati per neoplasia (RN)	p-value
Età , mediana (Q1,Q3) (anni)	51 (44,58)	58 (50,65)	< 0.0001
Sesso , n° (%)			
Maschio	73 (28.52%)	162 (71.68%)	0.5847
Femmina	183 (71.48%)	64 (28.32%)	
BMI , mediana (Q1,Q3) (kg/m ²),	24.74 (22.5,26.89)	26.09 (23.53,28.48)	< 0.0001
Diabete , n° (%)			
Si	1 (0.39%)	14 (6.19%)	< 0.0001
No	255 (99.61%)	212 (93.81%)	
Ipertensione , n° (%)			
Si	42 (16.41%)	92 (40.71%)	< 0.0001
No	214 (83.59%)	134 (59.29%)	
Fumo , n° (%)			
Si	86 (33.73%)	38 (46.91%)	< 0.0001
No	169 (66.27%)	43 (53.09%)	
Creatinina sierica pre-intervento , mediana (Q1,Q3) (mg/dl)	0.77 (0.69,0.86)	0.90 (0.81,1.04)	< 0.0001
eGFR_CKD-EPI pre- intervento media \pm DS (ml/min/1.73m ²)	97.54 ± 13.31	86.14 ± 11.72	< 0.05
eGFR_MDRD pre- intervento media \pm DS (ml/min/1.73m ²)	88.03 ± 15.77	81.35 ± 13.03	< 0.05

2. Funzionalità renale dei donatori viventi e dei pazienti nefrectomizzati per neoplasia durante lo studio

Nel corso della degenza postoperatoria, la creatinina sierica mediana (IQR) dei donatori viventi è risultata pari a 1.03 mg/dl (0.89, 1.18) subito dopo l'intervento, a 24 ore dall'intervento è risultata 1.14 mg/dl (1.03, 1.35), mentre a 48 ore era pari a 1.17 mg/dl (1.03, 1.34).

Durante le visite di controllo annuali la creatinina mediana (IQR) è risultata pari a 1.07 mg/dl (0.95, 1.21) a 12 mesi dalla nefrectomia, 1.06 mg/dl (0.93, 1.21) a 24 mesi dalla nefrectomia, 1.06 mg/dl (0.89, 1.22) a 36 mesi, 1.05 mg/dl (0.90, 1.21) a quattro anni dalla donazione e, infine, a cinque anni dalla nefrectomia è risultata pari a 1.04 mg/dl (0.89, 1.19).

I corrispettivi valori di eGFR espressa come valore medio \pm deviazione standard sono riportati nella terza e nella quarta riga della *Tabella III*.

Tabella III. Funzionalità renale dei donatori viventi (LD) durante il follow-up.

Follow -up		Post-nefrectomia	24 ore post-intervento	48 ore post-intervento	12 mesi	24 mesi	36 mesi	48 mesi	60 mesi
Creatinina sierica mediana (Q1,Q3) (mg/dl)		1.03 (0.89,1.18)	1.14 (1.03,1.35)	1.17 (1.03,1.34)	1.07 (0.95,1.21)	1.06 (0.93,1.21)	1.06 (0.89,1.22)	1.05 (0.90,1.21)	1.04 (0.89,1.19)
eGFR CKD-EPI	media \pm DS (ml/min/1.73m)	72.78 \pm 15.58	62.86 \pm 13.71	62.24 \pm 14.82	69.70 \pm 14.49	68.03 \pm 14.18	70.18 \pm 16.09	69.65 \pm 15.21	71.24 \pm 15.29
eGFR MDRD	media \pm DS (ml/min/1.73)	63.69 \pm 14.37	54.98 \pm 11.41	54.37 \pm 12.07	60.77 \pm 11.75	59.63 \pm 11.74	61.69 \pm 13.77	61.46 \pm 13.40	62.84 \pm 13.59

Invece, per quanto riguarda la coorte dei pazienti sottoposti a nefrectomia radicale per neoplasia, durante la degenza postoperatoria la creatinina sierica mediana (IQR) è risultata pari a 1.34 mg/dl (1.14, 1.52) subito dopo l'intervento, 1.51 mg/dl (1.38, 1.70) a 24 ore dall'intervento e 1.40 mg/dl (1.11, 1.55) a 48 ore dall'intervento.

I valori di creatinina mediana (IQR) rilevati durante le visite di controllo annuali sono risultati: 1.29 mg/dl (1.1, 1.47) a 12 mesi dalla nefrectomia, 1.2 mg/dl (1.04, 1.34) a 24 mesi dalla nefrectomia, 1.24 mg/dl (1, 1.42) a 36 mesi; 1.21 mg/dl (1, 1.38) a quattro anni e, a cinque anni, è risultata rispettivamente pari a 1.16 mg/dl (1, 1.37).

I corrispettivi valori di eGFR espressa come valore medio \pm deviazione standard sono riportati nella terza e nella quarta riga della *Tabella IV*.

Tabella IV. Funzionalità renale dei pazienti nefrectomizzati per neoplasia renale (RN) durante il follow-up.

Follow-up		Post-nefrectomia	24 ore post-intervento	48 ore post-intervento	12 mesi	24 mesi	36 mesi	48 mesi	60 mesi
Creatinina sierica, mediana (Q1,Q3) (mg/dl)		1.34 (1.14,1.52)	1.51 (1.38,1.70)	1.40 (1.11,1.55)	1.29 (1.1,1.47)	1.2 (1.04,1.34)	1.24 (1,1.42)	1.21 (1,1.38)	1.16 (1,1.37)
eGFR CKD- EPI,	media \pm DS (ml/min/1.73m ²)	55.44 \pm 14.26	50.18 \pm 10.86	58.81 \pm 16	60.15 \pm 15.47	62.27 \pm 14.39	60.93 \pm 16.71	61.71 \pm 16.51	60.95 \pm 16.53
eGFR MDRD	media \pm DS (ml/min/1.73m ²)	52.38 \pm 13.09	48.04 \pm 9.39	54.72 \pm 13.90	57.77 \pm 19.20	59.86 \pm 17.48	58.94 \pm 19.19	59.17 \pm 16.50	59.23 \pm 18.94

3. AKI e monitoraggio eGFR durante il follow-up

Subito dopo l'intervento di donazione si sono verificati 67 casi di AKI, pari al 26.17%, di cui 65 in stadio I e soltanto due in stadio II. A 24 ore dalla nefrectomia i donatori con acute kidney injury sono risultati 131, di cui 128 in stadio I e 3 in stadio II. Infine, a distanza di 48 ore dall'intervento di nefrectomia, i casi di AKI nei donatori vivente sono risultati 138, di cui 133 in stadio I e 5 in stadio II. Durante tutta la durata della degenza postoperatoria non è stato riscontrato alcun caso di AKI in stadio III.

Per quanto riguarda il monitoraggio della eGFR dei donatori viventi nel corso delle visite di follow-up (*Tabella V*) sono stati rilevati i seguenti risultati:

- a 12 mesi, su 108 soggetti di cui erano disponibili i valori della creatinina, 11 donatori erano in classe G1, 70 erano in classe G2 e solamente 27 sono rientrati in classe G3a secondo la formula CKD-Epi; secondo la formula MDRD 3 donatori erano in classe G1, 47 in classe G2, 51 sono rientrati in classe G3a e solamente 7 in classe G3b;
- a 24 mesi, su 131 soggetti di cui erano disponibili i valori della creatinina, 9 donatori erano in classe G1, 84 erano in classe G2, solamente 36 donatori sono rientrati in classe G3a e 2 in classe G3b secondo la formula CKD-Epi; secondo la formula MDRD 2 donatori erano in classe G1, 56 erano in classe G2, 65 donatori sono rientrati in classe G3a e solamente 8 in classe G3b;
- a 36 mesi, su 142 soggetti di cui erano disponibili i valori della creatinina, 17 donatori erano in classe G1, 85 erano in classe G2, solamente 39 donatori sono rientrati in classe G3a e 1 in classe G3b secondo la formula CKD-Epi; secondo la formula MDRD 9 donatori erano in classe G1, 62 erano in classe G2, 60 donatori sono rientrati in classe G3a e solamente 11 in classe G3b;
- a 48 mesi, su 140 soggetti di cui erano disponibili i valori della creatinina, 14 donatori erano in classe G1, 88 erano in classe G2, solamente 37 donatori sono rientrati in classe G3a e 1 in classe G3b secondo la formula CKD-Epi; secondo la formula MDRD 5 donatori erano in classe G1, 62 erano in classe G2, 65 donatori sono rientrati in classe G3a e solamente 8 in classe G3b;
- a 60 mesi, su 128 soggetti di cui erano disponibili i valori della creatinina, 14 donatori erano in classe G1, 81 erano in classe G2, e solamente 33 donatori sono rientrati in classe G3a secondo la formula CKD-Epi; secondo

la formula MDRD 5 donatori erano in classe G1, 66 erano in classe G2, 54 donatori sono rientrati in classe G3a e solamente 3 in classe G3b;

Durante il follow-up di 60 mesi non sono stati riscontrati casi di donatori viventi in classe G4 o G5 di filtrato, né considerando la formula CKD-EPI né la formula MDRD.

Per quanto riguarda invece il decadimento della eGFR nei pazienti sottoposti a nefrectomia radicale per neoplasia renale, durante le visite di controllo (*Tabella V*), i soggetti con un filtrato glomerulare $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$, valore sufficiente per la diagnosi di CKD, sono risultati:

- a 12 mesi, su 95 pazienti di cui erano disponibili i valori della creatinina, 37 sono rientrati in classe G3a, 10 in classe G3b e 1 in classe G5 secondo la formula CKD-Epi; secondo la formula MDRD 51 sono rientrati in classe G3a, 13 in classe G3b e 1 in classe G5;
- a 24 mesi, su 60 pazienti di cui erano disponibili i valori della creatinina, 25 sono rientrati in classe G3a, 3 in classe G3b e 1 in classe G4 secondo la formula CKD-Epi; secondo la formula MDRD 31 sono rientrati in classe G3a, 4 in classe G3b e 1 in classe G4;
- a 36 mesi, su 85 pazienti di cui erano disponibili i valori della creatinina, 37 sono rientrati in classe G3a, 8 in classe G3b e 1 in classe G4 secondo la formula CKD-Epi; secondo la formula MDRD 47 sono rientrati in classe G3a, 8 in classe G3b e 1 in classe G4;
- a 48 mesi, su 69 pazienti di cui erano disponibili i valori della creatinina, 24 sono rientrati in classe G3a, 6 in classe G3b e 1 in classe G4 secondo la formula CKD-Epi; secondo la formula MDRD 34 sono rientrati in classe G3a, 6 in classe G3b e 1 in classe G4;
- a 60 mesi, su 226 pazienti di cui erano disponibili i valori della creatinina, 85 sono rientrati in classe G3a, 21 in classe G3b, 5 in classe G4 e 1 in classe G5 secondo la formula CKD-Epi; secondo la formula MDRD 102 sono rientrati in classe G3a, 24 in classe G3b, 4 in classe G4 e 1 in classe G5;

Si riportano come riepilogo la *Tabella V* e la *Figura 4*.

Tabella V. Valutazione di AKI e monitoraggio del GFR durante il follow-up.

	Donatori viventi (D) N° (%)	Pazienti nefrectomizzati per neoplasia (RN) N° (%)
AKI post-nefrectomia		
No	189 (73.83%)	182 (81.98%)
Stage 1	65 (25.39%)	35 (15.77%)
Stage 2	2 (0.78%)	4 (1.80%)
Stage 3	-	1 (0.45%)
AKI 24 ore post-nefrectomia		
No	125 (48.83%)	217 (96.02%)
Stage 1	128 (50%)	7 (3.1%)
Stage 2	3 (1.17%)	2 (0.88%)
Stage 3	-	-
AKI 48 ore post-nefrectomia		
No	118 (46.09%)	159 (70.35%)
Stage 1	133 (51.95%)	57 (25.22%)
Stage 2	5 (1.96%)	9 (3.98%)
Stage 3	-	1 (0.45%)
GFR 12 mesi CKD-EPI / MDRD		
G1	11 (10.19%) / 3 (2.78%)	4 (4.21%) / 2 (2.11%)
G2	70 (64.81%) / 47 (43.52%)	43 (45.26%) / 28 (29.47%)
G3a	27 (25%) / 51 (47.22%)	37 (38.95%) / 51 (53.68%)
G3b	- / 7 (6.48%)	10 (10.53%) / 13 (13.69%)
G4	- / -	- / -
G5	- / -	1 (1.05%) / 1 (1.05%)

GFR 24 mesi CKD-EPI / MDRD		
G1	9 (6.87%) / 2 (1.53%)	2 (3.33%) / 2 (3.33%)
G2	84 (64.12%) / 56 (42.75%)	29 (48.33%) / 22 (36.67%)
G3a	36 (27.48%) / 65 (49.61%)	25 (41.67%) / 31 (51.66%)
G3b	2 (1.53%) / 8 (6.11%)	3 (5%) / 4 (6.67%)
G4	- / -	1 (1.67%) / 1 (1.67%)
G5	- / -	- / -
GFR 36 mesi CKD-EPI / MDRD		
G1	17 (11.97%) / 9 (6.34%)	4 (4.71%) / 4 (4.71%)
G2	85 (59.86%) / 62 (43.66%)	35 (41.18%) / 25 (29.42%)
G3a	39 (27.46%) / 60 (42.25%)	37 (43.53%) / 47 (55.29%)
G3b	1 (0.71%) / 11 (7.75%)	8 (9.41%) / 8 (9.41%)
G4	- / -	1 (1.17%) / 1 (1.17%)
G5	- / -	- / -
GFR 48 mesi CKD-EPI / MDRD		
G1	14 (10%) / 5 (3.57%)	3 (4.35%) / 2 (2.90%)
G2	88 (62.86%) / 62 (44.29%)	35 (50.72%) / 26 (37.68%)
G3a	37 (26.43%) / 65 (46.43%)	24 (34.78%) / 34 (49.27%)
G3b	1 (0.71%) / 8 (5.71%)	6 (8.70%) / 6 (8.70%)
G4	- / -	1 (1.45%) / 1 (1.45%)
G5	- / -	- / -
GFR 60 mesi CKD-EPI / MDRD		
G1	14 (10.94%) / 5 (3.91%)	10 (4.42%) / 8 (3.54%)
G2	81 (63.28%) / 66 (51.56%)	104 (46.02%) / 87 (38.5%)
G3a	33 (25.78%) / 54 (42.19%)	85 (37.62%) / 102 (45.13%)
G3b	- / 3 (2.34%)	21 (9.29%) / 24 (10.62%)
G4	- / -	5 (2.21%) / 4 (1.77%)
G5	- / -	1 (0.44%) / 1 (0.44%)

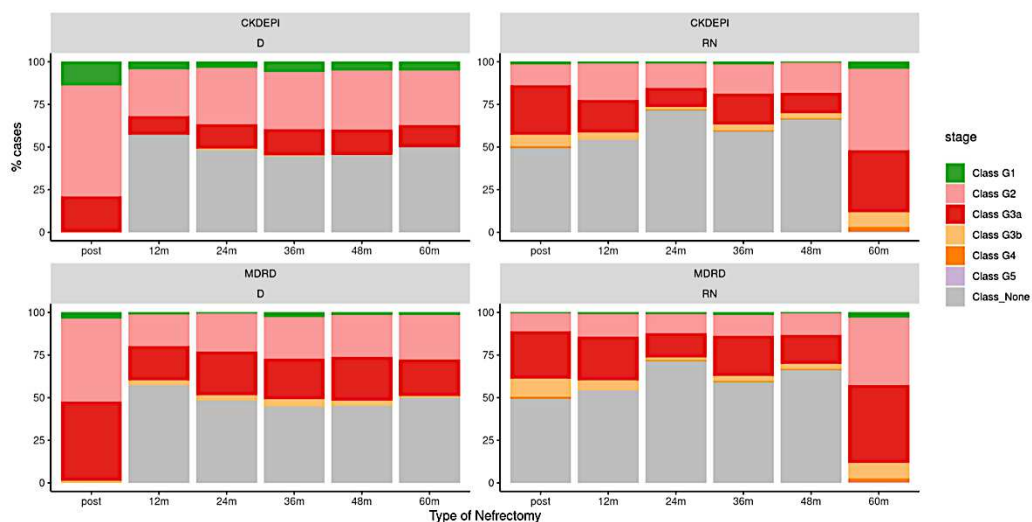


Figura 4. I grafici riportano sull'asse delle ordinate la percentuale di casi CKD e sull'asse delle ascisse il periodo temporale considerato. I diversi colori, riportati in legenda, indicano i diversi stadi di CKD. La formula utilizzata per calcolare i valori di eGFR è riportata nella prima riga del titolo di ogni grafico, mentre la popolazione di riferimento è riportata nella seconda riga; in particolare i donatori viventi sono indicati con la lettera D, mentre i pazienti sottoposti a nefrectomia radicale per neoplasia renale sono indicati con la sigla RN

4. PCA (Principal Component Analysis) nella popolazione di donatori viventi (D) e nei pazienti sottoposti a nefrectomia radicale per neoplasia (RN)

Per entrambi i gruppi di pazienti inclusi nello studio è stata eseguita un'analisi delle componenti principali (PCA); si tratta di una metodica di riduzione della dimensionalità con lo scopo di ridurre il numero più o meno elevato di variabili che descrivono un insieme di dati a un numero minore di variabili latenti, limitando il più possibile la perdita di informazioni ed identificando in questo modo possibili *outliers*, ossia un valore chiaramente distante dalle altre osservazioni disponibili; nella caso dei due gruppi oggetto dello studio l'obiettivo era di indentificare soggetti con un andamento temporale della eGFR notevolmente differente rispetto a quello della restante popolazione inclusa nello studio.

La PCA è stata applicata due volte, la prima per valutare l'andamento della eGFR calcolata secondo la formula MDRD e la seconda prendendo in considerazione la formula CKD-EPI.

Nei *Grafici 1 e 2* ogni punto rappresenta una misurazione; due punti risultano lontani tra loro se derivano da misurazioni molto diverse; come mostrato, non sono stati trovati outliers significativi, il che significa che le due popolazioni hanno un buon livello intrinseco di omogeneità.

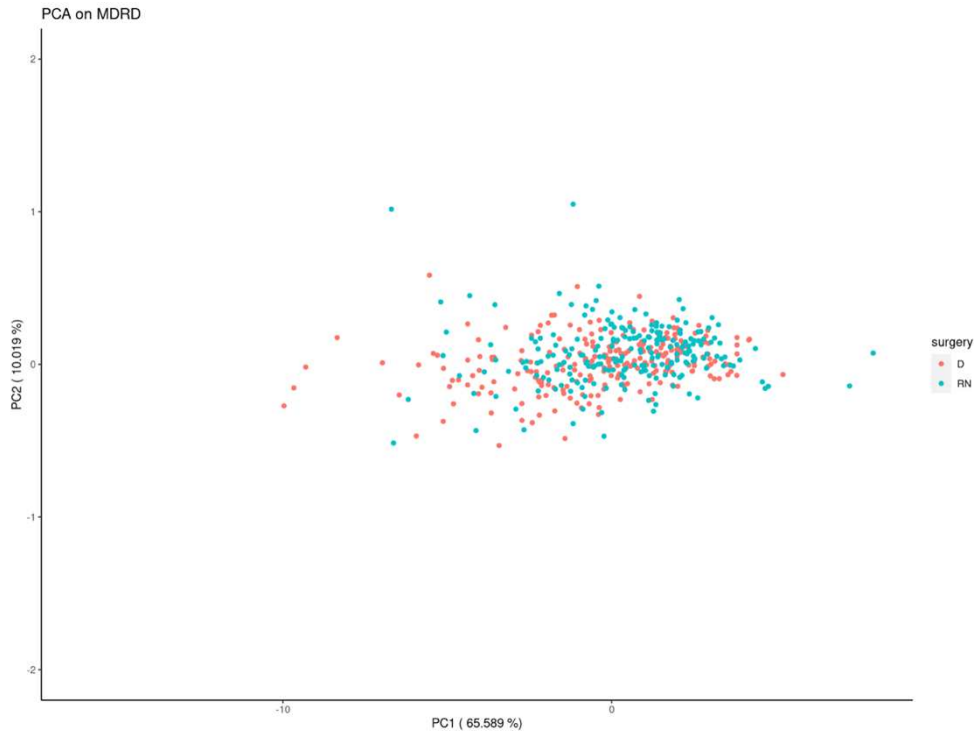


Grafico 1. PCA su MDRD_eGFR dei donatori viventi (D) e dei pazienti sottoposti a nefrectomia radicale per neoplasia (RN). Nel grafico, in rosso sono rappresentati i donatori (D) e in azzurro i pazienti oncologici sottoposti a nefrectomia radicale (RN)

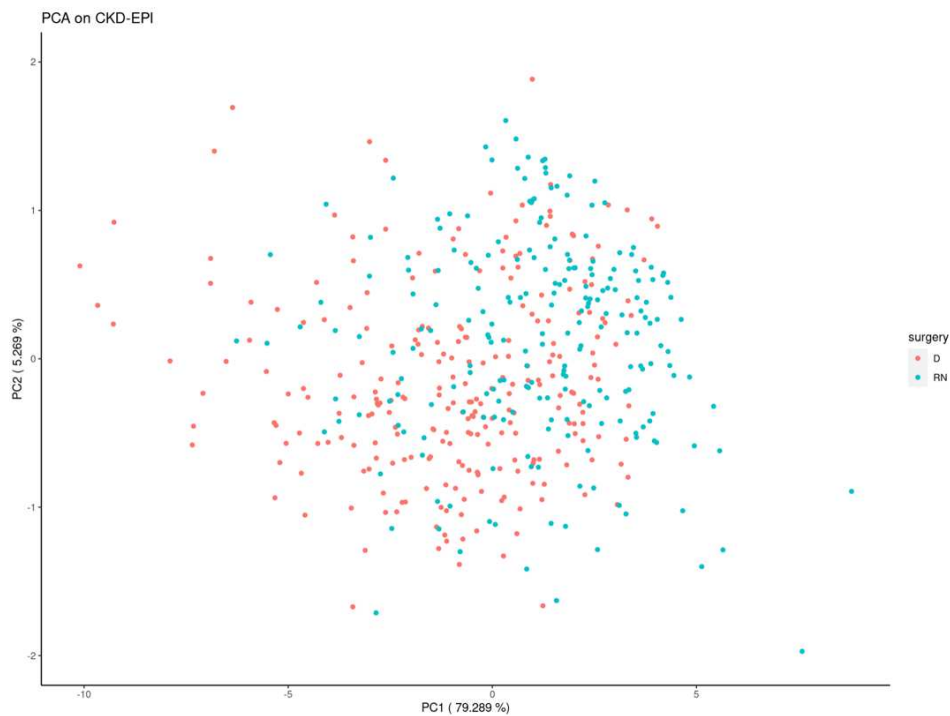


Grafico 2. PCA su CKD-EPI_eGFR dei donatori viventi (D) e dei pazienti sottoposti a nefrectomia radicale per neoplasia (RN). Nel grafico, in rosso sono rappresentati i donatori (D) e in azzurro i pazienti oncologici sottoposti a nefrectomia radicale (RN)

5. Andamento temporale eGFR media durante il follow-up

Per analizzare l'andamento della eGFR durante il periodo di studio, è stato calcolato il valore medio del filtrato glomerulare di entrambe le popolazioni, tenendo in considerazione sia la formula CKD-EPI sia la formula MDRD (*Tabella III* per i donatori viventi – D - e *Tabella IV* per i pazienti sottoposti a nefrectomia radicale per neoplasia - RN -).

Nel *Grafico 3* sono riportati nello specifico i valori di eGFR medio dei due campioni nel preoperatorio, subito dopo l'intervento e durante le visite annuali di follow-up. In particolare, per quanto i donatori viventi (D): il valore medio preoperatorio di eGFR è risultato pari a 97.54 mL/min/1.73 m² (88.03 con la formula MDRD); 72.78 mL/min/1.73 m² (63.69 con la formula MDRD) nel post-operatorio; 69.70 mL/min/1.73 m² (60.77 con la formula MDRD) a 12 mesi dall'intervento; 68.03 mL/min/1.73 m² (59.63 con la formula MDRD) a 24 mesi; 70.18 mL/min/1.73 m² (61.69 con la formula MDRD) a 36 mesi; 69.65 mL/min/1.73 m² (61.46 con la formula MDRD) a 48 mesi e 71.24 mL/min/1.73 m² (62.84 con la formula MDRD) a 60 mesi dalla nefrectomia.

Invece, considerando i pazienti sottoposti a nefrectomia radicale per neoplasia (RN): il valore medio preoperatorio di eGFR è risultato pari a 86.14 mL/min/1.73 m² (81.35 con la formula MDRD); 55.44 mL/min/1.73 m² (52.38 con la formula MDRD) nel post-operatorio, 60.15 mL/min/1.73 m² (57.77 con la formula MDRD) a 12 mesi dall'intervento, 62.27 mL/min/1.73 m² (59.86 con la formula MDRD) a 24 mesi, 60.39 mL/min/1.73 m² (58.94 con la formula MDRD) a 36 mesi, 61.71 mL/min/1.73 m² (59.17 con la formula MDRD) a 48 mesi e 60.95 mL/min/1.73 m² (59.23 con la formula MDRD) a 60 mesi dalla nefrectomia.

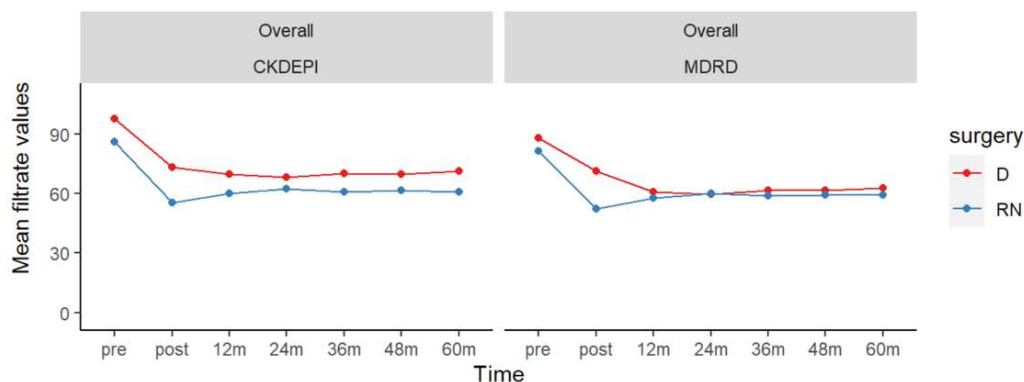


Grafico 3. Andamento temporale eGFR media calcolata secondo le formule CKD-EPI e MDRD dei donatori viventi (D) e dei pazienti nefrectomizzati (RN). Nel grafico, in rosso sono rappresentati i donatori (D) e in azzurro i pazienti oncologici sottoposti a nefrectomia radicale (RN)

A questo punto dell'analisi è stato ipotizzato che l'andamento nel tempo della funzionalità renale dipendesse dal valore di eGFR di partenza. Entrambi i campioni sono stati quindi suddivisi in due gruppi (*high e low*), e per la stratificazione è stata preso come valore soglia la eGFR mediana preoperatoria considerando entrambe le formule; per i donatori viventi (D) il valore soglia è risultato $98.77 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ secondo la formula la CKD-EPI e $86.39 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ secondo la formula MDRD. I donatori viventi con una eGFR superiore al valore $98.77 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (o $86.39 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) sono stati allocati nel gruppo *high* mentre i rimanenti sono stati inseriti nel gruppo *low*.

Allo stesso modo per i pazienti sottoposti a nefrectomia radicale per neoplasia (RN) la eGFR mediana preoperatoria, calcolata con entrambe le formule è risultata pari a $85.29 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ e $79.15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$: quindi, tutti i soggetti con una eGFR superiore a $85.29 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (o $79.15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) sono stati allocati nel gruppo *high* mentre i rimanenti sono stati inseriti nel gruppo *low*.

Nel gruppo *high* dei donatori viventi (D) (Grafico 4) la eGFR media preoperatoria è risultata $104.79 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (98.20 con la MDRD), nel post-operatorio si è ridotta a $76.93 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (80.40 con la MDRD) e a 60 mesi si è assestata su un valore medio pari a $75.69 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (68.17 con la MDRD).

Dalla valutazione del gruppo *high* (Grafico 4) dei pazienti sottoposti a nefrectomia radicale per neoplasia (RN) è emerso che la eGFR media preoperatoria era $100.41 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (94.44 con la MDRD), nel post-operatorio si è ridotta a 65.01

mL/min/1.73 m² (57.49 con la MDRD) e a 60 mesi era 67.35 mL/min/1.73 m² (60.26 con la MDRD).

Infine, nei gruppi *low* (Grafico 4) rispettivamente dei donatori viventi (D) e nei pazienti nefrectomizzati per neoplasia renale (RN) è risultato che la eGFR media preoperatoria era pari rispettivamente 81.89 mL/min/1.73 m² (73.63 con la MDRD) e 79.99 mL/min/1.73 m² (72.53 con la MDRD), il valore medio post-operatorio era 64.95 mL/min/1.73 m² (58.37 con la MDRD) e 54.36 mL/min/1.73 m² (50.82 con la MDRD), mentre a 60 mesi i valori medi di eGFR si sono mantenuti rispettivamente su valori di 61.45 mL/min/1.73 m² (55.54 con la MDRD) e 58.30 mL/min/1.73 m² (58.54 con la MDRD).

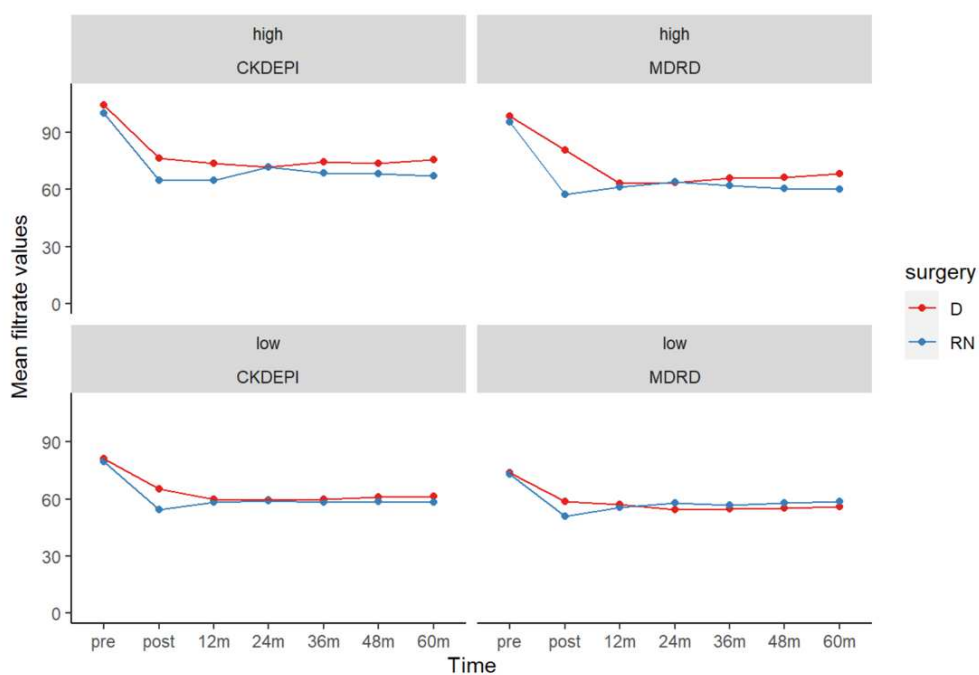


Grafico 4. Andamento temporale eGFR medio dei gruppi "high" e "low" dei donatori (D) e dei pazienti nefrectomizzati (RN), secondo le formule CKD-EPI e MDRD. In rosso sono indicati i donatori viventi (D), mentre in blu i pazienti sottoposti a nefrectomia radicale per neoplasia renale (RN)

È stato poi eseguito il test t di Welch per campioni indipendenti in modo da valutare se le differenze riscontrate tra le eGFR medie prese in considerazione fossero statisticamente significative o meno.

Si riportano i risultati del test svolti sulla eGFR media calcolata secondo la formula CKD-EPI, ipotizzando un errore di primo tipo $\alpha = 0.05$, come ipotesi nulla l'uguaglianza dei valori medi e come ipotesi alternativa la superiorità del valore medio dei donatori (o delle sue classi *high* e *low*) rispetto a quello dei controlli (o delle sue classi):

- Confronto complessivo tra eGFR media dei donatori e dei controlli a 60 mesi \rightarrow p-value < 0.05 ($5.042 \cdot 10^{-9}$), $T = 5.9061$ e $T > 2.0633$
- Confronto tra i gruppi high dei donatori e dei controlli a 60 mesi \rightarrow p-value < 0.05 ($4.391 \cdot 10^{-10}$), $T = 6.5338$ e $T > 2.0712$
- Confronto tra i gruppi low dei donatori e dei controlli a 60 mesi \rightarrow p-value < 0.05 (0.01643), $T = 2.1535$ e $T > 1.655$.
- Confronto tra i gruppi high e low dei donatori a 60 mesi \rightarrow p-value < 0.05 ($6.1603 \cdot 10^{-9}$), $T = 6.0978$, $T > 1.6571$
- Confronto tra i gruppi high e low dei donatori a 48 ore dall'intervento \rightarrow p-value < 0.05 ($1.51 \cdot 10^{-14}$), $T = 8.1033$, $T > 1.6514$

7. Impatto delle comorbidità sulla funzionalità renale

È noto che le comorbidità prese in considerazione da questo studio (obesità, ipertensione e diabete), abbiano delle conseguenze negative sulla funzionalità renale. In questa fase dello studio è stato valutato se esse fossero determinanti nell'insorgenza di CKD nei donatori.

Prendendo in considerazione il sesso dei donatori, sono stati calcolati i valori medi (\pm DS) di eGFR nel pre-operatorio, subito dopo l'intervento, a 12, 24, 36, 48 e 60 mesi dalla donazione sia per i donatori di sesso maschile, sia per i donatori di sesso femminile.

Per quanto riguarda i donatori di sesso maschile (*Grafico 5* e *Grafico 6*) è risultato: 98.12 ± 12.46 (secondo la formula MDRD 89.91 ± 15.20) nel pre-operatorio, 70.81 ± 13.66 subito dopo l'intervento (62.12 ± 11.27), 69.31 ± 12.11 a 12 mesi dalla donazione (60.97 ± 10.03), 65.47 ± 11.72 a 24 mesi dalla donazione (57.88 ± 9.59), 68.83 ± 14.85 a 36 mesi dalla donazione (61 ± 12.82), 69.21 ± 13.15 a 48 mesi

(61.48 ± 11.41) e 69.03 ± 13.97 a 60 mesi (61.39 ± 12.10). Per quanto riguarda le donatrici (*Grafico 5* e *Grafico 6*) è risultato: 97.31 ± 13.66 (secondo la formula MDRD 87.28 ± 15.98) nel pre-operatorio, 73.56 ± 16.25 subito dopo l'intervento (64.32 ± 15.42), 69.86 ± 15.42 a 12 mesi dalla donazione (60.34 ± 12.49), 69.08 ± 15 a 24 mesi dalla donazione (60.34 ± 12.49), 70.81 ± 16.68 a 36 mesi dalla donazione (62.01 ± 14.25), 69.21 ± 13.15 a 48 mesi (61.45 ± 14.25) e 72.13 ± 15.79 a 60 mesi (63.43 ± 14.17).

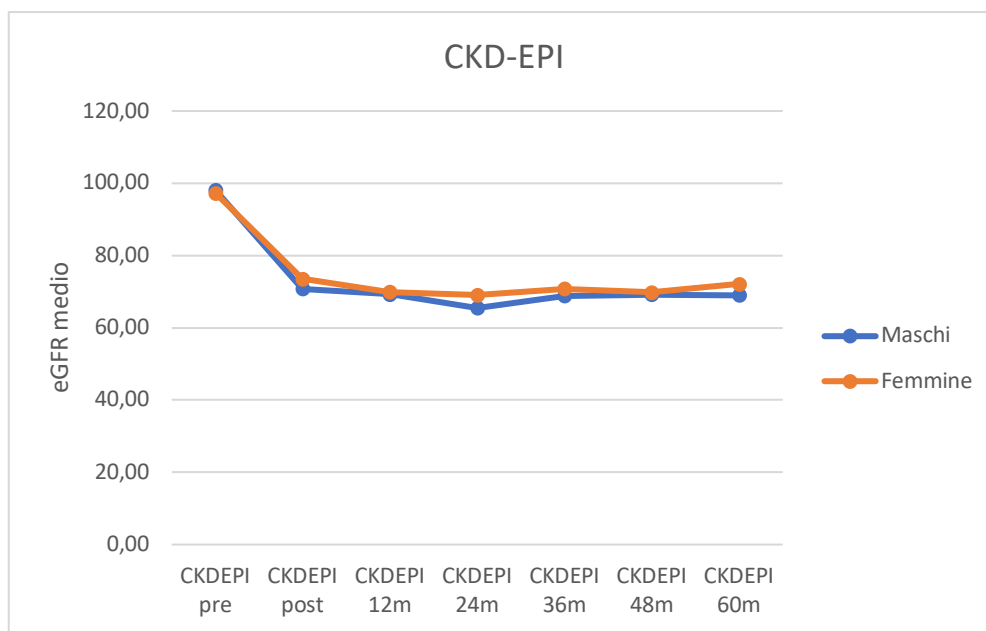


Grafico 5. Andamento eGFR medio dei donatori di sesso maschile (in blu), e di sesso femminile (in rosso), secondo la formula CKD-EPI

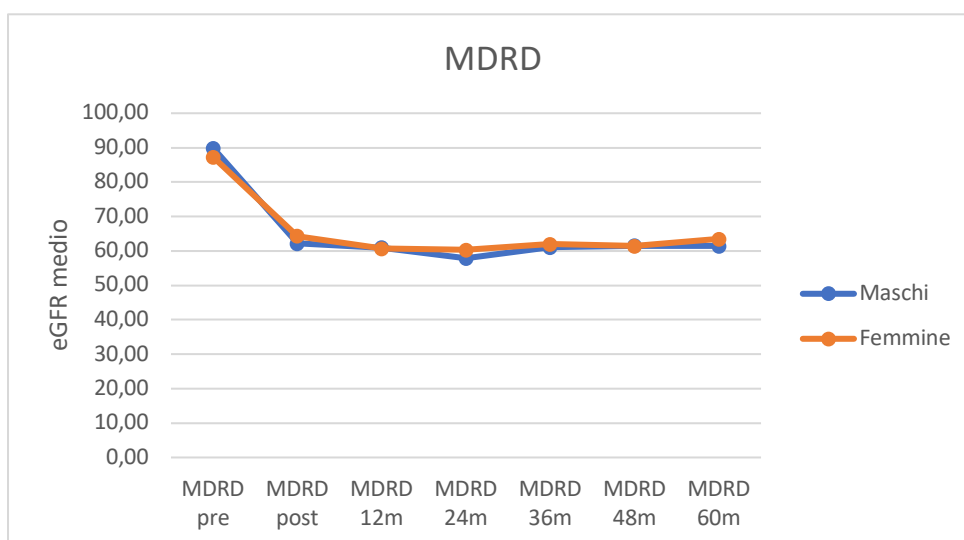


Grafico 6. Andamento eGFR medio dei donatori di sesso maschile (in blu), e di sesso femminile (in rosso), secondo la formula MDRD.

È stato eseguito un test t di Welch a 60 mesi dalla donazione per valutare la presenza di una differenza statisticamente significativa tra la eGFR dei donatori e la eGFR delle donatrici. Per la eGFR secondo la formula CKD-EPI è risultato un p-value = 0.2949, $T = 1.0517$, $-1.9787 < T < 1.9787$; per la eGFR secondo la formula MDRD invece è risultato: p-value = 0.4382, $T = 0.7776$, $-1.9787 < T < 1.9787$.

Valutando invece l'età al momento della selezione, i donatori viventi sono stati stratificati in due gruppi utilizzando come valore soglia l'età mediana, ovvero 52 anni; tutti i donatori con un'età superiore o uguale a 52 anni sono stati inseriti nel gruppo "52 – 72 anni", mentre tutti i donatori con un'età inferiore sono stati inseriti nel gruppo "22 – 51 anni". Per ogni gruppo sono stati calcolati i valori medi (\pm DS) di eGFR nel preoperatorio, subito dopo l'intervento, a 12, 24, 36, 48 e 60 mesi dalla donazione.

Per quanto riguarda il gruppo "22 – 51 anni" (*Grafico 7 e Grafico 8*) è risultato: 103.44 ± 12.36 (secondo la formula MDRD 92.74 ± 16.39) nel pre-operatorio, 77.38 ± 16.47 subito dopo l'intervento (66.92 ± 16.07), 75.81 ± 13.65 a 12 mesi dalla donazione (65.05 ± 11.31), 72.43 ± 14.67 a 24 mesi dalla donazione (62.38 ± 12.20), 75.34 ± 16.42 a 36 mesi dalla donazione (65.20 ± 14.41), 75.57 ± 15.86 a 48 mesi (65.76 ± 14.88) e 77.24 ± 15.44 a 60 mesi (67.33 ± 14.70).

Invece, per il gruppo "52 – 72 anni" (*Grafico 7 e Grafico 8*) è risultato: 91.46 ± 11.16 (secondo la formula MDRD 83.07 ± 13.35) nel pre-operatorio, 67.71 ± 12.72 subito dopo l'intervento (59.99 ± 11.17), 63.93 ± 12.11 a 12 mesi dalla donazione (56.70 ± 10.15), 64.01 ± 12.12 a 24 mesi dalla donazione (57 ± 10.44), 65.18 ± 13.37 a 36 mesi dalla donazione (58.19 ± 11.59), 64.41 ± 11.98 a 48 mesi (57.56 ± 10.13) e 64.84 ± 11.96 a 60 mesi (58.01 ± 9.97).

È stato eseguito un test t di Welch a 60 mesi dalla donazione per valutare la presenza di una differenza statisticamente significativa tra la eGFR dei donatori più giovani e la eGFR dei donatori più anziani. Per la eGFR secondo la formula CKD-EPI è risultato un p-value = $2,874 \cdot 10^{-7}$, $T = 5.2596$, $T > 1.6566$; per la eGFR secondo la formula MDRD invece è risultato: p-value = $1.362 \cdot 10^{-5}$, $T = 4.3584$, $T > 1.6573$.

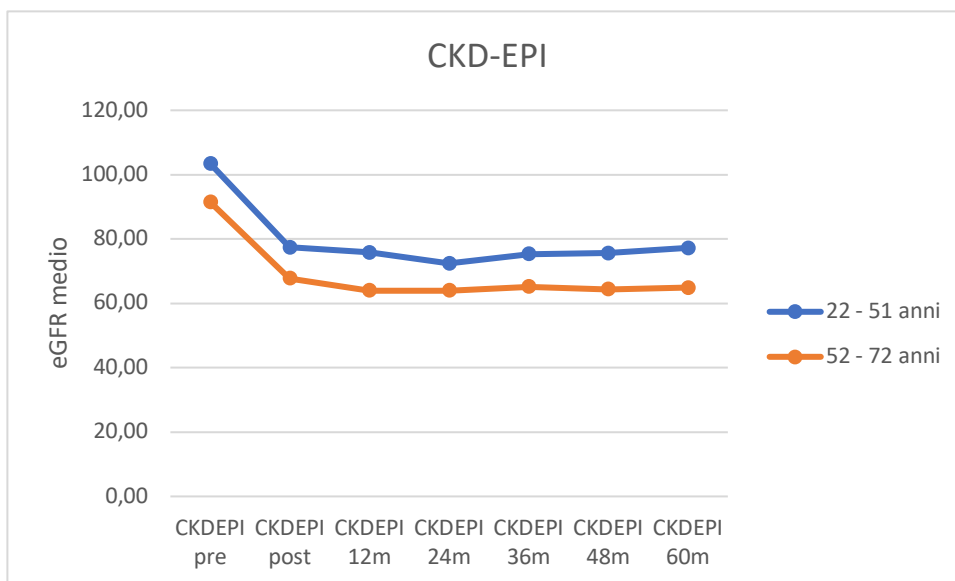


Grafico 7. Andamento eGFR medio dei donatori con età inferiore a 52 anni (in blu), e con età superiore o uguale a 52 anni (in rosso), secondo la formula CKD-EPI.

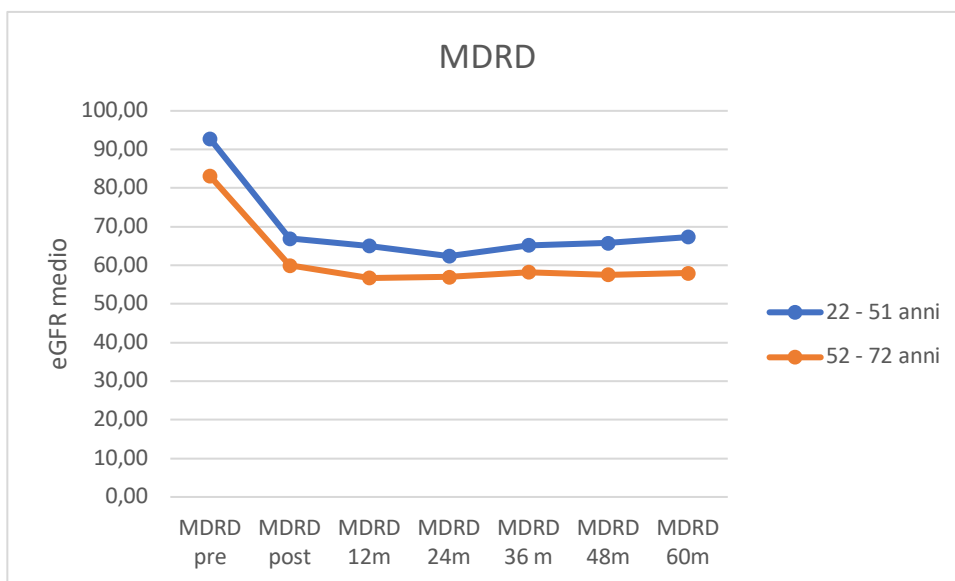


Grafico 8. Andamento eGFR medio dei donatori con età inferiore a 52 anni (in blu), e con età superiore o uguale a 52 anni (in rosso), secondo la formula MDRD.

Analizzando invece il BMI dei donatori, essi sono stati suddivisi in due gruppi: i donatori con un BMI inferiore a 25 kg/m^2 sono stati inseriti nel gruppo “ $< 25 \text{ kg/m}^2$ ”, mentre i donatori con un BMI superiore o uguale a tale valore sono stati inseriti nel gruppo “ $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ”. Per ciascun gruppo sono stati calcolati i valori medi ($\pm \text{DS}$) di eGFR nel preoperatorio, subito dopo l’intervento, a 12, 24, 36, 48 e 60 mesi dalla donazione.

Per quanto riguarda il gruppo “ $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ” (*Grafico 9 e Grafico 10*) è risultato: 96.93 ± 12.38 (secondo la formula MDRD 88.20 ± 15.16) nel pre-operatorio, 70.05 ± 14.13 subito dopo l’intervento (61.34 ± 11.89), 67.61 ± 13.45 a 12 mesi dalla donazione (59.36 ± 10.89), 65.04 ± 11.90 a 24 mesi dalla donazione (57.50 ± 10.18), 67.52 ± 15.00 a 36 mesi dalla donazione (59.69 ± 12.74), 66.68 ± 13.83 a 48 mesi (59.32 ± 12.80) e 68.05 ± 14.88 a 60 mesi (60.39 ± 13.20).

Invece, per il gruppo “ $< 25 \text{ kg/m}^2$ ” (*Grafico 9 e Grafico 10*) è risultato: 98.20 ± 14.12 (secondo la formula MDRD 88.17 ± 16.40) nel pre-operatorio, 75.23 ± 16.08 subito dopo l’intervento (65.56 ± 14.62), 72.21 ± 15.04 a 12 mesi dalla donazione (62.65 ± 12.34), 71.53 ± 15.34 a 24 mesi dalla donazione (62.22 ± 12.55), 72.84 ± 16.66 a 36 mesi dalla donazione (63.72 ± 14.39), 72.72 ± 15.82 a 48 mesi (63.75 ± 13.55) e 73.99 ± 15.05 a 60 mesi (64.99 ± 13.49).

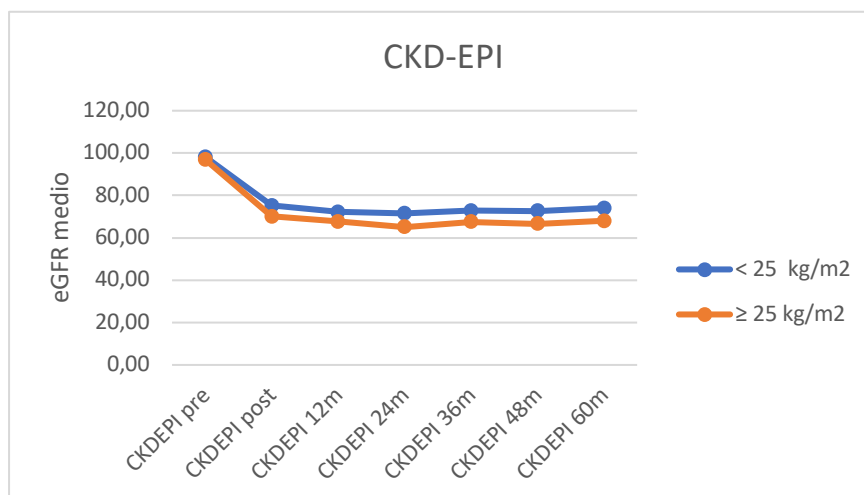


Grafico 9. Andamento eGFR medio dei donatori con BMI inferiore a 25 kg/m^2 (in blu), e con un BMI superiore o uguale a 25 kg/m^2 (in rosso), secondo la formula CKD-EPI.



Grafico 10. Andamento eGFR medio dei donatori con BMI inferiore a 25 kg/m² (in blu), e con un BMI superiore o uguale a 25 kg/m² (in rosso), secondo la formula MDRD.

È stato eseguito un test t di Welch a 60 mesi dalla donazione per valutare la presenza di una differenza statisticamente significativa tra la eGFR media dei donatori con un BMI inferiore a 25 kg/m² e la eGFR dei donatori con un BMI superiore o uguale a tale valore. Per la eGFR secondo la formula CKD-EPI è risultato un p-value = 0.01193, T= 2.2863, T > 1.6567; per la eGFR secondo la formula MDRD invece è risultato: p-value = 0.02457, T= 1.9859, T > 6567.

È stato infine valutato l'impatto dell'ipertensione sulla funzionalità renale nel lungo termine. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi: "> 140/90 mmHg" se erano ipertesi e "< 140/90 mmHg" se erano normotesi. Per ciascun gruppo sono stati calcolati i valori medi (\pm DS) di eGFR nel preoperatorio, subito dopo l'intervento, a 12, 24, 36, 48 e 60 mesi dalla donazione.

Nel gruppo dei pazienti ipertesi "> 140/90 mmHg" (Grafico 11 e Grafico 12) è risultato: 90.05 \pm 13.38 (secondo la formula MDRD 81.43 \pm 15.09) nel pre-operatorio, 69.33 \pm 12.69 subito dopo l'intervento (61 \pm 10.33), 62.57 \pm 15.68 a 12 mesi dalla donazione (55.34 \pm 12.43), 62.06 \pm 11.72 a 24 mesi dalla donazione (55.27 \pm 9.57), 66.43 \pm 16.52 a 36 mesi dalla donazione (59.69 \pm 14.84), 65.46 \pm 14.11 a 48 mesi (58.43 \pm 11.67) e 66.55 \pm 14.80 a 60 mesi (59.01 \pm 12.01).

Invece, per il gruppo "< 140/90 mmHg" (Grafico 11 e Grafico 12) è risultato: 99 \pm 12.85 (secondo la formula MDRD 89.34 \pm 15.65) nel pre-operatorio, 73.22 \pm 15.67 subito dopo l'intervento (63.83 \pm 13.92), 71.34 \pm 13.88 a 12 mesi dalla donazione

(62.04 ± 11.35), 69.34 ± 14.40 a 24 mesi dalla donazione (60.61 ± 11.99), 70.96 ± 16.04 a 36 mesi dalla donazione (62.13 ± 13.63), 70.56 ± 15.35 a 48 mesi (62.11 ± 13.70) e 72.06 ± 15.30 a 60 mesi (63.51 ± 13.79).

Anche in questo caso è stato eseguito un test t di Welch a 60 mesi dalla donazione per valutare la presenza di una differenza statisticamente significativa tra la eGFR media dei donatori ipertesi e la eGFR dei donatori normotesi. Per la eGFR secondo la formula CKD-EPI è risultato un p-value = $5.316 \cdot 10^{-3}$, $T = 2.5798$, $T > 1.6528$; per la eGFR secondo la formula MDRD invece è risultato: p-value = 0.07159, $T = 1.505$, $T < 1.6993$.

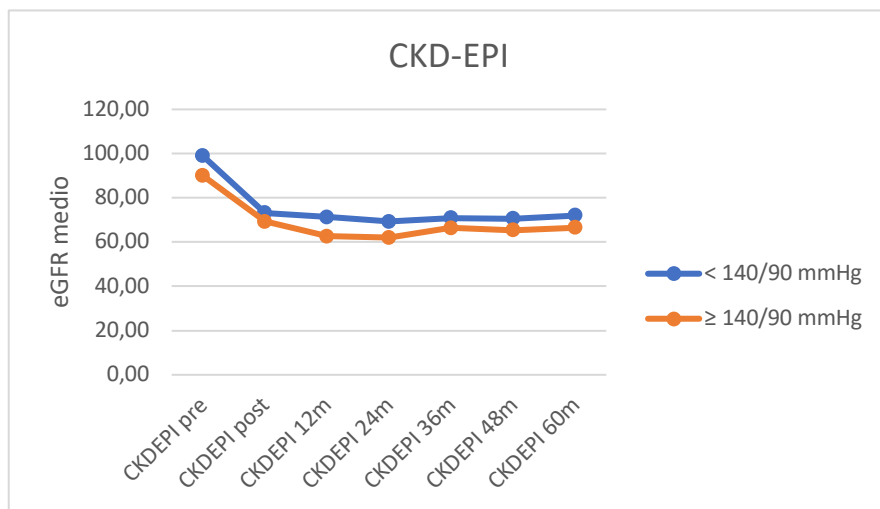


Grafico 11. Andamento eGFR medio dei donatori normotesi (in blu), e ipertesi (in rosso), secondo la formula CKD-EPI.

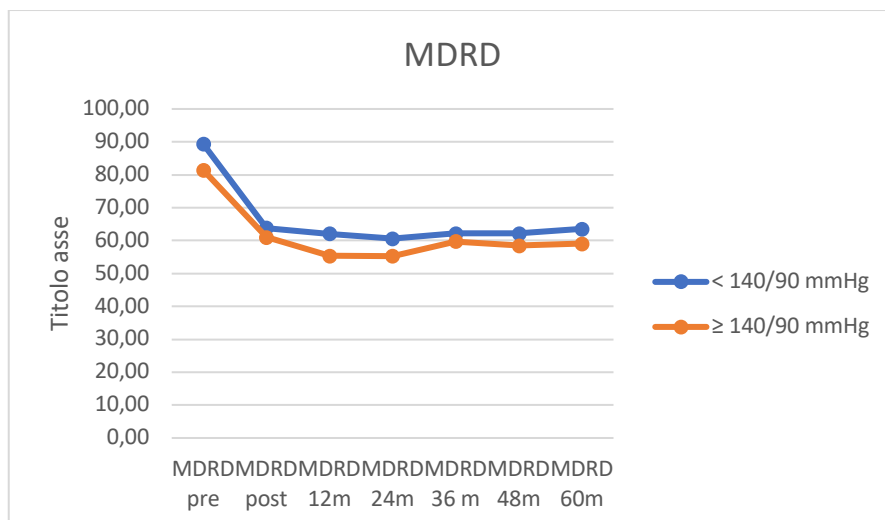


Grafico 12. Andamento eGFR medio dei donatori normotesi (in blu), e ipertesi (in rosso), secondo la formula MDRD.

Discussione

Il trapianto di rene è attualmente la migliore terapia per i pazienti affetti da IRC e, in tal senso, il trapianto da donatore vivente rappresenta una delle migliori strategie per cercare di ridurre il divario che esiste tra il numero di pazienti in lista d'attesa per trapianto e la ridotta disponibilità di organi.

Tutti i dati disponibili in letteratura sono concordi nell'affermare la superiorità del trapianto di rene da donatore vivente rispetto al trapianto di rene da donatore deceduto in termini di sopravvivenza del graft e del ricevente. Sono stati pubblicati inoltre numerosi studi che confermano la sicurezza dell'intervento di nefrectomia nel donatore vivente con una ridottissima mortalità peri-operatoria e una ridotta incidenza di complicanze peri-operatorie; ovviamente per garantire la sicurezza del donatore dal punto di vista chirurgico è necessario che questo tipo di intervento venga effettuato in Centri Trapianti ad alto volume, che possono offrire ai donatori viventi non solo le tecnologie più avanzate ma anche la massima expertise chirurgica nell'esecuzione dell'intervento.

Recentemente molti lavori della letteratura hanno cercato di quantificare il rischio per i donatori viventi di sviluppare complicanze mediche come ESRD o complicanze cardiovascolari. Due importanti studi, uno norvegese e l'altro statunitense, hanno recentemente riportato un aumento di almeno sette volte del rischio di ESRD, rispetto ai controlli sani [34], [44]. Gli autori di entrambi gli studi affermano che queste osservazioni sono utili per informare adeguatamente i potenziali donatori sui rischi e per meglio valutare i potenziali donatori. Nello studio norvegese il tasso di ESRD era solo dello 0.47% (9 donatori su 1900); nello studio statunitense, il tasso era solo dello 0.1% (99 donatori su 96000).

Nella popolazione generale (non donatori viventi), anche una lieve riduzione della velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) è associata ad un aumento delle malattie cardiovascolari e ad un aumento della mortalità. Di conseguenza, si teme che la riduzione della GFR dopo la nefrectomia possa avere un impatto diretto nel corso del follow-up sulla salute dei donatori. Inoltre, le potenziali conseguenze indirette di una riduzione dell'eGFR potrebbero includere l'accelerazione

dell'insorgenza di eventi post-donazione associati all'invecchiamento, come lo sviluppo del diabete di tipo 2 o l'ipertensione. Inoltre, molti centri negli ultimi anni stanno modificando i loro requisiti per l'accettazione del donatore, ritenendo idonei pazienti di età avanzata, con un elevato BMI oppure affetti da ipertensione, tutti fattori da tenere in considerazione perché possono influenzare la funzionalità del rene residuo del donatore, soprattutto per quanto riguarda l'insorgenza di CKD.

I risultati ottenuti nella popolazione di donatori viventi sono stati confrontati con i risultati valutati in una popolazione di pazienti sottoposti ad intervento di nefrectomia radicale per neoplasia. La scelta di tale campione è stata motivata da diversi fattori:

- I pazienti sottoposti a nefrectomia radicale per neoplasia sono sottoposti allo stesso tipo di intervento dei donatori viventi;
- I pazienti sottoposti a nefrectomia radicale per neoplasia eseguono un regolare follow-up;
- Possono essere considerati un campione rappresentativo della popolazione generale, non essendo stati attentamente studiati e selezionati come i donatori viventi.

Confrontando le caratteristiche dei due gruppi di pazienti: i pazienti sottoposti a nefrectomia per neoplasia renale sono più anziani con una età mediana di 58 anni rispetto a un'età mediana di 51 anni dei donatori viventi. Inoltre, i pazienti sottoposti a nefrectomia per neoplasia renale sono ipertesi nel 40.71% dei casi (solamente il 16.41% era iperteso nel gruppo dei donatori viventi). Infine, per quanto riguarda i dati di funzionalità renale, i pazienti nefrectomizzati per neoplasia radicale presentavano una creatinina sierica mediana preoperatoria superiore ed una eGFR media preoperatoria inferiore rispetto al gruppo dei donatori viventi (0.90 mg/dl vs 0.77 mg/dl, 86.14 ± 11.72 ml/min/1.73m² vs 97.54 ± 13.31 ml/min/1.73m²). In tutti i casi si trattava di differenze statisticamente significative.

Il primo obiettivo del nostro studio è stato valutare la funzionalità renale del donatore durante il decorso post-operatorio, in particolare in tre momenti distinti: subito dopo l'intervento, a 24 ore e a 48 ore. Valutando la creatinina, è stato osservato un progressivo rialzo dei valori sierici durante la degenza, con un

aumento medio rispetto al valore pre-intervento pari al 33.33% subito dopo l'intervento e un valore medio pari a 1.54 volte il valore basale in seconda giornata. Nonostante il rialzo della creatinina la funzione renale dei donatori si è mantenuta stabile ed entro i range di normalità per tutta la durata della degenza. Nei soggetti sottoposti a nefrectomia radicale per neoplasia renale, il rialzo medio della creatinina subito dopo l'intervento è stato pari al 49.45% e, a due giorni dall'operazione, il valore medio della creatinina è risultato essere 1.51 volte il valore pre-intervento.

È stata poi valutata l'incidenza di AKI nei donatori viventi nel post-operatorio; pari al 26.17%, di cui 65 donatori in stadio I e soltanto due in stadio II. A 24 ore dalla nefrectomia i donatori con acute kidney injury sono risultati 131, di cui 128 in stadio I e 3 in stadio II; durante il ricovero non sono stati riscontrati casi di AKI in stadio III.

Il danno renale acuto (AKI) è una complicanza frequente dopo una nefrectomia radicale o parziale per neoplasia, con un'incidenza che viene riportata in alcuni lavori fino al 53.9%; tale valore di incidenza è stato riportato in pazienti sottoposti a nefrectomia radicale con trombectomia simultanea della vena cava inferiore (VCI) [45]. Questa alta incidenza può essere dovuta alla frequente implementazione di bypass cardiopolmonare e clamping della VCI e della controlaterale vena renale. Non sono tuttavia presenti in letteratura studi che abbiano valutato l'incidenza di AKI nei donatori viventi dopo nefrectomia.

Una prima considerazione importante è che nella valutazione dell'incidenza di AKI non abbiamo tenuto conto della diuresi giornaliera; mentre il monitoraggio della diuresi e l'eventuale progressione fino allo stato di oliguria/anuria è uno dei criteri per porre diagnosi di AKI secondo l'attuale definizione. Quindi, nella nostra casistica la diagnosi di AKI si basa esclusivamente sulla variazione della funzione renale. La transitoria variazione della funzionalità renale è un evento atteso nei donatori viventi, come conseguenza dell'intervento di nefrectomia. Nel periodo postoperatorio il rene residuo, dovendo vicariare la funzione del rene espantato, dovrà svolgere il doppio del lavoro. Si instaura quindi un processo di adattamento che consiste in un'ipertrofia compensatoria del rene con aumento della pressione capillare intraglomerulare e, di conseguenza, lo sviluppo di un'iperfiltrazione

glomerulare [46]. Tale processo parafisiologico di adattamento richiede del tempo per avvenire, di conseguenza è lecito aspettarsi nel breve periodo un aumento dei valori sierici di creatinina.

I valori medi di creatinina che abbiamo rilevato durante la degenza (0.78 ± 0.14 mg/dl pre-intervento, 1.04 ± 0.21 mg/dl subito la donazione e 1.20 ± 0.27 mg/dl a 48 ore), sono in linea con i dati della letteratura. Lo studio di Rook et al. [47] del 2005 condotto su 125 donatori viventi di rene ha dimostrato che il valore medio di creatinina sierica pre-donazione era 0.95 ± 0.15 mg/dl e dopo l'intervento è aumentato a 1.29 ± 0.21 mg/dl, con un incremento pari al 35.8% rispetto al valore basale. Gourishankar et al. [48] nel 2008 hanno studiato 51 donatori viventi e i loro dati hanno evidenziato che il valore medio preoperatorio della creatinina sierica era 0.83 ± 0.17 mg/dl, il valore medio a due giorni dall'intervento era 1.20 ± 0.25 mg/dl (+44%), mentre il valore medio a un mese dalla donazione era 1.17 ± 0.25 mg/dl.

Il nostro studio ha successivamente valutato la funzionalità renale dei donatori a 12, 24, 36, 48 e 60 mesi dalla nefrectomia. Anche in questo frangente abbiamo preso in considerazione la creatinina sierica media e abbiamo riscontrato una riduzione nel corso degli anni: la maggiore riduzione si è verificata tra la degenza e il primo anno di follow-up (-10.83%); successivamente il decremento è stato molto più contenuto e, nell'arco di 4 anni, si è passati da 1.07 ± 0.20 mg/dl a 1.04 ± 0.21 mg/dl, con una riduzione pari -2.80%; i nostri dati hanno confermato le evidenze presenti in letteratura [49], secondo cui il processo di adattamento del rene residuo impiega circa un anno per avvenire, dopodiché la creatinina sierica e la relativa eGFR si stabilizzano su valori chiaramente differenti rispetto a quelli preoperatori, ma con variazioni inferiori al 50% atteso.

Successivamente, abbiamo stimato la velocità di filtrazione glomerulare attraverso le formule CKD-EPI e MDRD. Prendendo in considerazione la eGFR calcolata secondo la formula CKD-EPI, a 5 anni dalla donazione il 63.28% dei donatori (81 casi su 128 soggetti rivalutati al follow-up) presenta un eGFR tra 60-89 ml/min/1.73m². Sempre a 5 anni dalla donazione, il 25.78% (33 casi su 128 donatori), presentava una eGFR pari a 45-59 ml/min/1.73m² (classe G3a). Durante il follow-up, a differenza di quanto riportato da altri studi [39] presenti in letteratura,

non stati rilevati casi di severa riduzione del filtrato glomerulare (classe G4) o in stadio terminale (classe G5 - ESRD).

Attualmente, i laboratori calcolano l'eGFR utilizzando una formula basata sul livello di creatinina sierica. In molti casi dopo la donazione di rene per trapianto da vivente, l'eGFR è $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, ossia la soglia per la diagnosi di malattia renale cronica (CKD); questa valutazione potrebbe portare a una errata diagnosi di CKD nei donatori viventi. Nella popolazione generale (non donatori), una bassa eGFR è associata a un aumentato rischio di morbilità e, di conseguenza, alcuni donatori il cui eGFR è $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ vengono trattati come se avessero una vera CKD. Tuttavia, nella popolazione generale, un basso eGFR è il risultato di malattie renali o sistemiche, mentre nei donatori è il risultato dell'intervento nefrectomia.

In uno studio pubblicato dall'Università del Minnesota, durante il follow-up post-donazione a lungo termine, il 35% dei donatori ha avuto un eGFR $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, ma quando il GFR è stato determinato calcolando la clearance dello ioexolo, solo il 14% dei donatori aveva un GFR $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ [50]. Senza dubbio, alcuni donatori sviluppano una malattia renale cronica che richiede un adeguato follow-up nel lungo termine, tuttavia, una diagnosi inappropriata di CKD può portare a una serie di problemi, tra cui visite cliniche e test di laboratorio non necessari e problemi psicologici legati al fatto di avere "l'etichetta" di malattia cronica. Inoltre, in alcune realtà come quella statunitense, i donatori diagnosticati come affetti da insufficienza renale cronica possono avere maggiori difficoltà a ottenere l'assicurazione sulla vita o potrebbero dover pagare un premio più alto per la stessa.

Per una corretta diagnosi di CKD molti autori raccomandano l'esecuzione e il monitoraggio della proteinuria nei donatori il cui eGFR è $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$; l'esecuzione di questo semplice test minimizzerebbe la prevalenza di diagnosi inadeguate di CKD: la presenza sia di proteinuria, sia di una elevata cistatina C, che di un GFR ridotto è infatti altamente specifica per la diagnosi di CKD, e ciò è decisamente raro nei donatori [50].

I potenziali donatori di rene sono sottoposti ad attenta valutazione pre-intervento. Tuttavia, i criteri dei diversi centri trapianti per il minimo GFR accettato variano

ampiamente [51]. La maggior parte dei centri insiste su una GFR minima di 80 ml/min/1.73 m²; alcuni, tuttavia, riconoscendo il declino della GFR con l'età (*Figura 5*), sono disposti considerare idonei alla donazione anche donatori anziani con GFR < 80 ml/min/1.73 m². La nefrectomia da donatore vivente comporta inevitabilmente la perdita immediata del 50% della funzionalità renale e il rene rimanente riesce normalmente a compensare la perdita di massa nefronica in tempi ragionevolmente brevi, tornando nel giro di alcune settimane a una GFR pari circa al 70% dei livelli pre-nefrectomia.

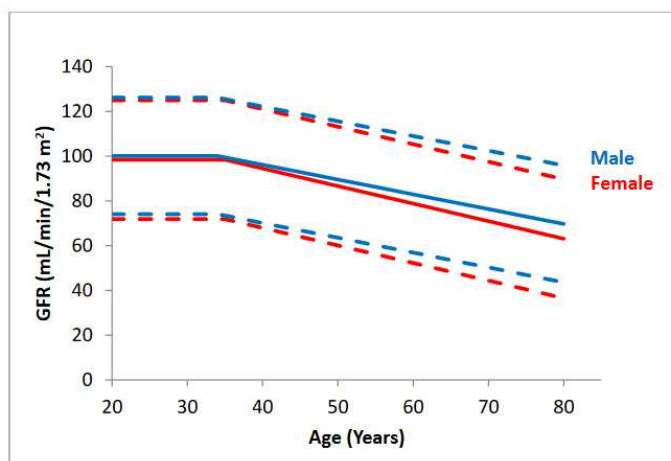


Figura 5. Mean and lower normal values (-2SD) for GFR determined in almost 3000 healthy UK potential living kidney donors. Male potential donors are represented in blue, while female donors in red. Da: https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2018/07/FINAL_LDKT-guidelines_June-2018.pdf

I dati recenti indicano che per alcuni donatori, in particolare i più giovani, la GFR migliora progressivamente nel tempo [39], [52]. Tuttavia, dato che alcuni donatori hanno un eGFR < di 80 ml/min/1.73 m² al momento della donazione, avranno molto probabilmente una eGFR postoperatoria < 60 ml/min/1.73 m² e quindi verranno classificati come affetti da CKD, sulla base dei sistemi KDOQI o KDIGO. In questi donatori il naturale declino della eGFR, legato all'età, si tradurrà inevitabilmente in un aumento dei pazienti affetti da CKD. Garg et al. hanno stimato che entro 10 anni dalla donazione, il 12% dei donatori aveva GFR < 60 ml/min/1.73 m² [53]–[57].

Abbiamo poi valutato la prevalenza di CKD nel campione di controllo a 60 mesi dall'operazione: anche in questo caso è emerso che il 46.02% (104 pazienti su 226 sottoposti a nefrectomia radicale per nefrectomia) presentava un filtrato glomerulare compreso tra 60 e 89 ml/min/1.73m². La percentuale di pazienti con

un filtrato inferiore a $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ è risultata ben più alta rispetto al gruppo dei donatori viventi (49.55% vs 25.78%) e in particolare il 75.89% dei soggetti con CKD apparteneva alla classe G3a (85 pazienti su 112), circa il 10% dei pazienti era in classe G3b e sono stati osservati anche pazienti in stadio avanzato (5) o addirittura terminale (1).

Come precedentemente discusso, la riduzione della eGFR in questi pazienti è il risultato non solo dell'intervento di nefrectomia, ma è sicuramente conseguenza di altre patologie sistemiche come l'ipertensione (circa il 41% dei pazienti era iperteso).

Per tutta la durata del nostro studio la eGFR media dei donatori calcolata con la formula CKD-EPI è risultata superiore a quella del gruppo di controllo e anche la riduzione media del filtrato nel postoperatorio rispetto al valore basale è risultata inferiore (-25.38% vs -35.64%). Il test t di Welch ha dimostrato che la eGFR media dei donatori viventi a 60 mesi dall'intervento è superiore a quella dei pazienti sottoposti ad intervento di nefrectomia radicale per neoplasia e che tale differenza è statisticamente significativa ($p < 0.05$).

A questo punto abbiamo notato che la eGFR stimata con la formula MDRD è risultata inferiore in ogni momento rispetto alla eGFR stimata con la formula CKD-EPI, sia nei donatori viventi sia nei pazienti sottoposti a nefrectomia radicale per neoplasia. Il differente andamento deriva dal fatto che la formula MDRD tende a sottostimare il reale filtrato glomerulare quando questo è normale o lievemente diminuito (tra 60 e $100 \text{ ml/min/1.73/m}^2$), ovvero l'intervallo a cui appartengono la maggior parte dei donatori e dei pazienti; proprio per questo motivo le linee guida KDIGO 2012 [3] e quelle del 2021 del National Institute for health and Care Excellence [58] (NICE) raccomandano l'uso della formula CKD-EPI per valutare la presenza e la gravità della malattia renale cronica.

È stato poi ipotizzato che l'andamento temporale della funzionalità renale dei donatori fosse influenzato dal valore preoperatorio della eGFR. La coorte dei donatori è stata quindi stratificata in due gruppi, *high* e *low*, usando come soglia il valore mediano di eGFR preoperatorio, pari a $98.77 \text{ ml/min/1.73m}^2$. L'analisi dei dati ha evidenziato una differenza statisticamente significativa a favore dei donatori del gruppo *high* (eGFR preoperatoria maggiore di $98.77 \text{ ml/min/1.73m}^2$) rispetto al

corrispondente gruppo *low*, sia durante la degenza (test t di Welch a 48 ore dall'intervento → p-value < 0.05) sia a lungo termine (test t di Welch a 60 mesi dall'intervento → p-value < 0.05) (Grafico 13 e 14).

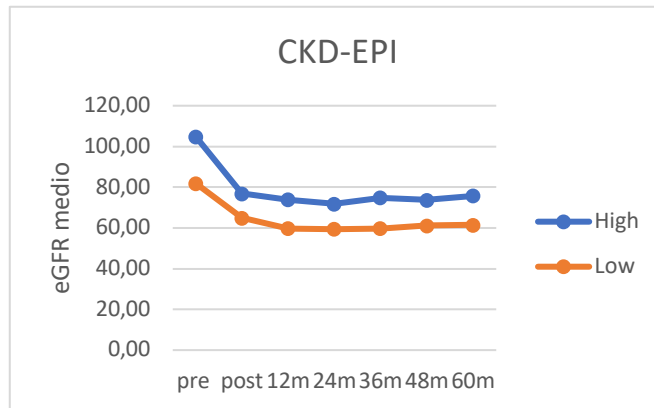


Grafico 13. Andamento eGFR medio dei gruppi *high* e *low* dei donatori viventi, secondo la formula CKD-Epi. Il colore blu si riferisce alla sottopopolazione *high*, mentre il colore rosso alla sottopopolazione *low*.

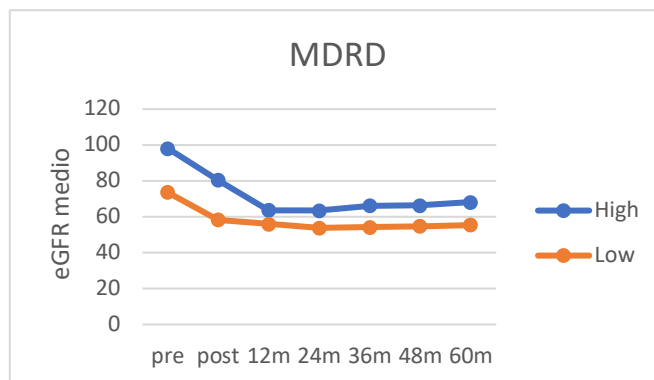


Grafico 14. Andamento eGFR medio dei gruppi *high* e *low* dei donatori viventi, secondo la formula MDRD. Il colore blu si riferisce alla sottopopolazione *high*, mentre il colore rosso alla sottopopolazione *low*.

Con la stratificazione è inoltre emersa la superiorità statisticamente significativa della funzione renale media a lungo termine del gruppo *high* dei donatori rispetto al corrispettivo gruppo dei pazienti (test t di Welch a 60 mesi della nefrectomia → p-value < 0.05). Pure il confronto dei due gruppi *low* ha evidenziato una differenza statisticamente significativa in favore dei donatori; in questo caso, tuttavia, la differenza in termini di filtrato glomerulare non risulta essere clinicamente significativa.

L'ultimo obiettivo del nostro studio è stato la valutazione della comparsa di CKD nei donatori durante i cinque anni di follow-up e la valutazione del ruolo delle comorbidity o dei fattori di rischio in merito all'insorgenza di tale condizione patologica. A tal proposito le evidenze presenti in letteratura risultano essere più

numerose.

Rook et al. [47] hanno riportato che durante il follow-up post-trapianto 31 donatori su 125 avevano una eGFR inferiore a 60 ml/min/1.73m², senza però specificare la prevalenza di soggetti per ogni classe G di filtrato e quindi lo stadio di gravità della malattia renale cronica.

Lam et al. [49] hanno studiato 604 soggetti che hanno aderito al programma di donazione di rene in Alberta (Canada) tra il 2002 e il 2016. Tutti i soggetti presi in considerazione rientravano inizialmente in classe G1 o G2 di filtrato, le quali non sono sufficienti per porre diagnosi di CKD; più nello specifico: 432 donatori (71.5%) avevano una eGFR maggiore di 90 ml/min/1.73m², 103 donatori (17.1%) avevano una eGFR tra 80 e 89 ml/min/1.73m² e i restanti 69 soggetti (11.4%) presentavano un filtrato stimato tra 60 e 79 ml/min/1.73m². Il follow-up mediano post-trapianto è stato pari a 6.6 anni (IQR, 3.4–10.4) e, basandosi sull'ultimo valore di creatinina disponibile di ogni paziente, è emerso che il 59.9% dei donatori presentava una eGFR compresa tra 60 e 89 ml/min/1.73m² e il 9.6% un filtrato superiore a 90 ml/min/1.73m², mentre il 28.6% era in classe G3a, l'1.7% in stadio G3b e solo lo 0.2% era in stadio G4. Anche i nostri dati confermano i risultati degli studi citati in precedenza.

Abbiamo infine valutato se alcune caratteristiche del donatore potessero influenzare la funzionalità renale media nel lungo termine; in particolare abbiamo valutato l'età al momento della donazione, il sesso, il BMI e l'eventuale presenza di ipertensione. Per quanto riguarda il sesso non è emersa una differenza statisticamente significativa tra i donatori e le donatrici, né considerando la eGFR media secondo la formula CKD-EPI ($p = 0.2949$), né secondo la formula MDRD ($p = 0.4382$).

Considerando invece l'età, abbiamo suddiviso i donatori viventi in due gruppi sulla base dell'età mediana, che è risultata essere pari a 52 anni: i donatori con età superiore o uguale a 52 anni sono stati inseriti nel gruppo "52 – 72 anni", mentre i donatori con età inferiore sono stati inseriti nel gruppo "22 – 51 anni". È risultato che i donatori più giovani presentano una funzionalità renale a 60 mesi dalla donazione superiore rispetto ai donatori più anziani e tale differenza risulta essere statisticamente significativa considerando la eGFR media sia secondo la formula CKD-EPI ($p < 0.05$), sia la formula MDRD ($p < 0.05$).

Per valutare l'impatto del BMI, abbiamo stratificato i donatori viventi utilizzando come valore soglia 25 kg/m^2 (sopra al quale si parla di "sovrappeso"): i donatori con un BMI inferiore a 25 sono stati inseriti nel gruppo " $< 25 \text{ kg/m}^2$ ", mentre i donatori con un BMI pari o superiore sono stati inseriti nel gruppo " $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ". Anche in questo caso è stato eseguito il test t di Welch per valutare la eGFR media sia secondo la formula CKD-EPI sia secondo la formula MDRD: è emersa una differenza statisticamente significativa ($p < 0.05$) in entrambi i casi a favore dei pazienti con un BMI inferiore a 25 kg/m^2 ; questi pazienti hanno dimostrato di avere una migliore funzionalità renale media nel lungo termine rispetto ai donatori in stato di sovrappeso (BMI 25-30 kg/m^2) o di obesità franca (BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$).

Infine, abbiamo preso in considerazione come comorbidità l'ipertensione. I donatori viventi sono stati suddivisi in due gruppi sulla base della loro pressione arteriosa: i donatori con una pressione arteriosa superiore o uguale a 140/90 mmHg sono stati allocati nel gruppo " $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ ", mentre i donatori con una pressione arteriosa inferiore sono stati allocati nel gruppo " $< 140/90 \text{ mmHg}$ ". Abbiamo calcolato per entrambi i gruppi la eGFR media dal periodo preoperatorio fino a 60 mesi dalla donazione e a 60 mesi, dalle nostre analisi, è risultato: considerando la eGFR media secondo la formula CKD-EPI, i donatori normotesi presentano una eGFR media superiore rispetto ai donatori ipertesi, con una differenza statisticamente significativa ($p < 0.05$); tuttavia, considerando la eGFR media secondo la formula MDRD, non è emersa una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi ($p = 0.07159$). La discrepanza tra i due risultati può essere spiegata dal fatto che a 60 mesi dalla donazione, il numero di donatori ipertesi di cui disponevamo dei dati era 20, mentre i normotesi erano 110.

Possibili limitazioni dello studio sono: il follow-up del donatore vivente limitato a cinque anni, perché questo potrebbe essere il motivo per cui non sono stati rilevati casi di CKD in stadio terminale o in classe G4. Secondo i dati presenti in letteratura tali eventi tendono a verificarsi nell'arco di un follow-up notevolmente più lungo. Lo studio di Ibrahim et al. [39] ha valutato i dati di 3698 donatori di rene dal 1963 al 2007 e ha riportato 11 casi di ESRD dopo 22.5 ± 10.4 anni dalla nefrectomia. Inoltre, per meglio definire l'incidenza di danno renale acuto nel donatore vivente sarebbe necessario monitorare altri parametri come la diuresi giornaliera o markers bioumorali di danno renale acuto come, ad esempio, la cistatina-C o l'NGAL

urinario.

Infine, nella nostra esperienza, come riportato in letteratura, sarebbe necessario ottimizzare il follow-up dei donatori viventi: frequente è infatti l'impossibilità di raccogliere i dati di funzionalità renale nel medio e lungo termine, perché molti donatori vengono persi nel corso dei successivi controlli.

Il nostro lavoro presenta però anche dei punti di forza: i 256 soggetti sottoposti a nefrectomia per quanto riguarda l'iter di studio e selezione del donatore, la tecnica chirurgica utilizzata, la gestione anestesiológica, la gestione pre e post-operatoria e la modalità di follow-up. Anche la popolazione di controllo scelta è un punto di forza perché ci ha permesso di enfatizzare l'utilità del processo di selezione del donatore e la sicurezza dell'operazione chirurgica in termini di funzionalità renale residua. Anziché utilizzare un campione casuale estratto dalla popolazione generale, sono stati presi in considerazione pazienti oncologici non selezionati secondo i criteri della donazione ma sottoposti alla medesima operazione, in modo tale da garantire da un lato una distribuzione delle variabili come età, BMI e comorbidità simile alla popolazione generale e dall'altro l'assenza di fattori confondenti dovuti all'aver svolto o meno l'atto chirurgico.

Conclusioni

I risultati del nostro studio confermano la sicurezza della donazione di rene da vivente per quanto riguarda la funzionalità renale nel follow-up a medio termine, espressa come eGFR media.

Anche se alcuni donatori raggiungono la soglia per la diagnosi di CKD, la riduzione di eGFR è solamente la conseguenza dell'intervento di nefrectomia e non il risultato di malattie renali o sistemiche come nella popolazione generale. Infatti, anche nella nostra esperienza, in accordo con i dati della letteratura si è assistito nel corso del follow-up ad un progressivo recupero della funzionalità renale. Fondamentale il monitoraggio nel follow-up non solo della eGFR ma anche dell'albuminuria per arrivare a diagnosi corrette e reali di CKD.

Analogamente la diagnosi di AKI dopo intervento di nefrectomia nei donatori viventi è conseguenza dell'intervento chirurgico di nefrectomia; inoltre, per poter fare diagnosi di AKI nel donatore vivente dovrebbero essere monitorati altri parametri di danno renale acuto come NGAL urinario e cistatina C.

Infine, il nostro studio conferma l'importanza dello screening di valutazione del donatore per garantire la sicurezza del donatore non solo dal punto di vista chirurgico ma anche nel follow-up.

Bibliografia

- [1] P. Romagnani *et al.*, “Chronic kidney disease,” *Nature Reviews Disease Primers*, vol. 3, no. 1, p. 17088, 2017, doi: 10.1038/nrdp.2017.88.
- [2] C. P. Kovesdy, “Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022,” *Kidney International Supplements*, vol. 12, no. 1. 2022. doi: 10.1016/j.kisu.2021.11.003.
- [3] KDIGO, “2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.” From: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
- [4] G. Alfano, F. Fontana, G. Mori, R. Magistrini, and G. Cappelli, “La definizione di malattia renale cronica: occorre considerare l’età renale nel contesto di una popolazione sempre più longeva.,” *Giornale Italiano di Nefrologia.* , 2020, [Online]. Available: <https://giornaleitalianodinefrologia.it/wp-content/uploads/sites/3/2020/08/37-04-2020-4.pdf>
- [5] Centro Nazionale Trapianti, “Donazioni, trapianti e liste di attesa in Italia al 31 Dicembre 2021.” From: https://trapianti.sanita.it/statistiche/attivita/2021_D_ATTIVITA_ORGANI_DX-TX.pdf
- [6] Centro Trapianti Rene e Pancreas Padova, “Attività del Centro Trapianti di Rene di Padova.” From: http://www.trapiantirenepancreas.com/centro_trapianti/attivita_centro.html
- [7] G. Testa and M. Siegler, “Increasing the supply of kidneys for transplantation by making living donors the preferred source of donor kidneys,” *Medicine (United States)*, vol. 93, no. 29, 2014, doi: 10.1097/MD.0000000000000318.
- [8] C. L. Davis and F. L. Delmonico, “Living-Donor Kidney Transplantation: A Review of the Current Practices for the Live Donor,” *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 16, no. 7, p. 2098, Jul. 2005, doi: 10.1681/ASN.2004100824.
- [9] E. Nemati, B. Einollahi, M. L. Pezeshki, V. Porfarziani, and M. R. Fattahi, “Does kidney transplantation with deceased or living donor affect graft survival?,” *Nephro-Urology Monthly*, vol. 6, no. 4, 2014, doi: 10.5812/numonthly.12182.
- [10] Fondazione Italiana Rene, “Il trapianto di rene.” From: http://www.fondazioneitalianadelrene.org/wp-content/uploads/2014/12/02_TRAPIANTO_RENE.pdf

- [11] USRDS, “Annual data report of USRDS, chapter 7: Transplantation.,” 2021. From: <https://adr.usrds.org/2021/end-stage-renal-disease/7-transplantation>
- [12] S. C. van de Laar, J. A. Lafranca, R. C. Minnee, V. Papalois, and F. J. M. F. Dor, “The Impact of Cold Ischaemia Time on Outcomes of Living Donor Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *Journal of Clinical Medicine*, vol. 11, no. 6. 2022. doi: 10.3390/jcm11061620.
- [13] J. I. Roodnat *et al.*, “The superior results of living-donor renal transplantation are not completely caused by selection or short cold ischemia time: A single-center, multivariate analysis,” *Transplantation*, vol. 75, no. 12, 2003, doi: 10.1097/01.TP.0000065176.06275.42.
- [14] S. W. Yoo, O. J. Kwon, and C. M. Kang, “Preemptive Living-Donor Renal Transplantation: Outcome and Clinical Advantages,” *Transplantation Proceedings*, vol. 41, no. 1, 2009, doi: 10.1016/j.transproceed.2008.09.063.
- [15] H. U. Meier-Kriesche and B. Kaplan, “Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: A paired donor kidney analysis,” *Transplantation*, vol. 74, no. 10, 2002, doi: 10.1097/00007890-200211270-00005.
- [16] C. R. Smith *et al.*, “Cadaveric versus living donor kidney transplantation: A medicare payment analysis,” in *Transplantation*, 2000, vol. 69, no. 2. doi: 10.1097/00007890-200001270-00020.
- [17] Furian L. and Rigotti P., “Trapianto di rene da donatore vivente: la procedura chirurgica.,” *Giornale italiano di Nefrologia*, pp. 516–522, 2009, [Online]. Available: <http://www.nephromeet.com/web/eventi/GIN/dl/storico/2009/4/516-522.pdf>
- [18] Società Italiana Trapianto di Organi, “Raccomandazioni cliniche sulla valutazione e follow-up del donatore vivente di trapianto renale.” From: https://www.societaitalianatrapiantidiorgano.com/wp-content/uploads/2018/07/RACCOMANDAZIONI-CLINCHE-SULLA-VALUTAZIONE-E-FOLLOW_MODIFICHE-17-MAGGIO.pdf
- [19] Centro Nazionale Trapianti, “Documento informativo sul programma di trapianto di rene da donatore vivente. ”, [Online]. Available: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1186_allegato.pdf
- [20] Medicina Nucleare - Azienda Ospedaliera Università di Padova, “Scintigrafia renale dinamica.” From: https://www.unipd.it/nucmed/TF/CLM_reni_dyn.pdf
- [21] J. W. Hsu, P. P. Reese, A. Najj, M. H. Levine, and P. L. Abt, “Increased early graft failure in right-sided living donor nephrectomy,” *Transplantation*, vol. 91, no. 1, 2011, doi: 10.1097/TP.0b013e3181fd0179.

- [22] A. H. Karayagiz, S. Besli, G. Yilmaz, E. Ozdemir, U. Cakir, and I. Berber, "Long-Term Outcomes of Left versus Right Laparoscopic Living Donor Nephrectomy with Multiple Renal Arteries," *European Surgical Research*, vol. 63, no. 1, 2022, doi: 10.1159/000522315.
- [23] A. Kumar, S. Chaturvedi, A. Gulia, R. Maheshwari, V. Dassi, and P. Desai, "Laparoscopic Live Donor Nephrectomy: Comparison of Outcomes Right Versus Left," *Transplantation Proceedings*, vol. 50, no. 8, 2018, doi: 10.1016/j.transproceed.2018.03.034.
- [24] K. Wang, P. Zhang, X. Xu, and M. Fan, "Right versus left laparoscopic living-donor nephrectomy: A meta-analysis," *Experimental and Clinical Transplantation*, vol. 13, no. 3, 2015, doi: 10.6002/ect.2014.0227.
- [25] N. M. Shockcor *et al.*, "Minimally invasive donor nephrectomy: current state of the art," *Langenbeck's Archives of Surgery*, vol. 403, no. 6, 2018. doi: 10.1007/s00423-018-1700-3.
- [26] D. Antcliffe, T. G. Nanidis, A. W. Darzi, P. P. Tekkis, and V. E. Papalois, "A meta-analysis of mini-open versus standard open and laparoscopic living donor nephrectomy," *Transplant International*, vol. 22, no. 4, 2009, doi: 10.1111/j.1432-2277.2008.00828.x.
- [27] F. Rossi, Larciprete G., Montagnoli C., Valli E., Amici A., and Cirese E., "Primo accesso in chirurgia laparoscopica," *Rivista Italiana di Ginecologia e Ostetricia*, pp. 272–282, 2010, [Online]. Available: <https://win.mnlpublmed.com/public/1028A02.pdf>
- [28] H. M. Abrahams, C. E. Freise, S. M. Kang, M. L. Stoller, and M. v. Meng, "Technique, indications and outcomes of pure laparoscopic right donor nephrectomy," *Journal of Urology*, vol. 171, no. 5, 2004, doi: 10.1097/01.ju.0000123881.76507.fe.
- [29] Società Italiana Trapianto di Organo, "Collegio SIN - S.I.T.O. per il trapianto di rene e di pancreas - Integrazioni chirurgiche alle linee guida sul trapianto di rene e di pancreas." From: <https://www.societaitalianatrapiantidiorgano.com/wp-content/uploads/2018/06/Integrazioni-chirurgiche.pdf>
- [30] M. D. Stifelman, R. E. Sosa, and S. J. Shichman, "Hand-assisted laparoscopy in urology.," *Rev Urol*, vol. 3, no. 2, 2001.
- [31] M. Praga *et al.*, "Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy," *Kidney International*, vol. 58, no. 5, 2000, doi: 10.1111/j.1523-1755.2000.00384.x.
- [32] A. A. Shokeir, "Open Versus Laparoscopic Live Donor Nephrectomy: A Focus on the Safety of Donors and the Need for a Donor Registry," *Journal of Urology*, vol. 178, no. 5, 2007. doi: 10.1016/j.juro.2007.07.008.

- [33] J. D. Schold *et al.*, “Comorbidity burden and perioperative complications for living kidney donors in the United States,” *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 8, no. 10, 2013, doi: 10.2215/CJN.12311212.
- [34] A. D. Muzaale *et al.*, “Risk of end-stage renal disease following live kidney donation,” *JAMA - Journal of the American Medical Association*, vol. 311, no. 6, 2014, doi: 10.1001/jama.2013.285141.
- [35] D. L. Segev *et al.*, “Perioperative mortality and long-term survival following live kidney donation,” *JAMA - Journal of the American Medical Association*, vol. 303, no. 10, 2010, doi: 10.1001/jama.2010.237.
- [36] V. G. Hadjianastassiou, R. J. Johnson, C. J. Rudge, and N. Mamode, “2509 Living donor nephrectomies, morbidity and mortality, including the UK introduction of laparoscopic donor surgery,” *American Journal of Transplantation*, vol. 7, no. 11, 2007, doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01975.x.
- [37] M. Okamoto *et al.*, “Short- and long-term donor outcomes after kidney donation: Analysis of 601 cases over a 35-year period at Japanese single center,” *Transplantation*, vol. 87, no. 3, 2009, doi: 10.1097/TP.0b013e318192dc95.
- [38] K. L. Lentine, N. N. Lam, and D. L. Segev, “Risks of living kidney donation: Current state of knowledge on outcomes important to donors,” *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 14, no. 4, 2019, doi: 10.2215/CJN.11220918.
- [39] H. N. Ibrahim *et al.*, “Long-Term Consequences of Kidney Donation,” *New England Journal of Medicine*, vol. 360, no. 5, 2009, doi: 10.1056/nejmoa0804883.
- [40] “Equazione CKD-EPI.” From: <https://www.tuftsmedicalcenter.org/-/media/Brochures/TuftsMC/Research-Clinical-Trials/Implementation-of-2021-CKD-EPI-Equations-15-Oct-2021-b.ashx?la=en&hash=747F5F741555F2A8FC04720D32AC97C1B55CF240>
- [41] “Equazione MDRD.” From: https://www.jamnd.it/wp-content/uploads/2017/02/2013_1_10.pdf
- [42] KDIGO, “Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury.” From: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>
- [43] Centro Trapianti Rene e Pancreas Padova, “La valutazione del donatore vivente.” From: http://www.trapiantirenepancreas.com/donatore_vivente/valutazione_donatore_2.html

- [44] G. Mjøen *et al.*, “Long-term risks for kidney donors,” *Kidney International*, vol. 86, no. 1, 2014, doi: 10.1038/ki.2013.460.
- [45] W. H. Kim *et al.*, “Robust association between acute kidney injury after radical nephrectomy and long-term renal function,” *Journal of Clinical Medicine*, vol. 9, no. 3, 2020, doi: 10.3390/jcm9030619.
- [46] B. M. Brenner, “Nephron adaptation to renal injury or ablation,” *American Journal of Physiology - Renal Fluid and Electrolyte Physiology*, vol. 18, no. 3, 1985, doi: 10.1152/ajprenal.1985.249.3.f324.
- [47] M. Rook, H. S. Hofker, W. J. van Son, J. J. Homan Van Der Heide, R. J. Ploeg, and G. J. Navis, “Predictive capacity of pre-donation GFR and renal reserve capacity for donor renal function after living kidney donation,” *American Journal of Transplantation*, vol. 6, no. 7, 2006, doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01359.x.
- [48] S. Gourishankar, M. Courtney, G. S. Jhangri, G. Cembrowski, and N. Pannu, “Serum cystatin C performs similarly to traditional markers of kidney function in the evaluation of donor kidney function prior to and following unilateral nephrectomy,” *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 23, no. 9, 2008, doi: 10.1093/ndt/gfn114.
- [49] N. N. Lam *et al.*, “Changes in kidney function follow living donor nephrectomy,” *Kidney International*, vol. 98, no. 1, 2020, doi: 10.1016/j.kint.2020.03.034.
- [50] A. J. Matas and H. N. Ibrahim, “The unjustified classification of kidney donors as patients with CKD: Critique and recommendations,” *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 8, no. 8, 2013. doi: 10.2215/CJN.02110213.
- [51] D. A. Mandelbrot and M. Pavlakis, “Living Donor Practices in the United States,” *Advances in Chronic Kidney Disease*, vol. 19, no. 4, 2012. doi: 10.1053/j.ackd.2012.04.010.
- [52] I. Fehrman-Ekholm *et al.*, “Post-nephrectomy development of renal function in living kidney donors: A cross-sectional retrospective study,” *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 26, no. 7, 2011, doi: 10.1093/ndt/gfr161.
- [53] A. X. Garg *et al.*, “Proteinuria and reduced kidney function in living kidney donors: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression,” *Kidney International*, vol. 70, no. 10, 2006, doi: 10.1038/sj.ki.5001819.
- [54] Y. M. Barri, T. Parker, Y. Daoud, and R. J. Glasscock, “Definition of chronic kidney disease after uninephrectomy in living donors: What are the implications?,” *Transplantation*, vol. 90, no. 5, 2010, doi: 10.1097/TP.0b013e3181e64237.

- [55] R. K. Wan, E. Spalding, D. Winch, K. Brown, and C. C. Geddes, “Reduced kidney function in living kidney donors [3],” *Kidney International*, vol. 71, no. 10. 2007. doi: 10.1038/sj.ki.5002252.
- [56] R. Kido *et al.*, “Very low but stable glomerular filtration rate after living kidney donation: Is the concept of ‘chronic kidney disease’ applicable to kidney donors?,” *Clinical and Experimental Nephrology*, vol. 14, no. 4, 2010, doi: 10.1007/s10157-010-0279-y.
- [57] H. Tent *et al.*, “Renal function equations before and after living kidney donation: A within-individual comparison of performance at different levels of renal function,” *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 5, no. 11, 2010, doi: 10.2215/CJN.08761209.
- [58] National Institute for Health and Care Excellence, “Chronic kidney disease: assessment and management – NICE 2021 guideline.,” 2021. From: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng203/chapter/Recommendations#investigations-for-chronic-kidney-disease>