



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO-BICOCCA

DOTTORATO DI RICERCA IN SANITÀ PUBBLICA

Dipartimento di Medicina e Chirurgia

Epidemiologia e ricerca sui sistemi di prevenzione, diagnosi e cura

XXX Ciclo

EFFICACIA SULLA PERFORMANCE FISICA DI UN PROGRAMMA DOMICILIARE DI ESERCIZIO FISICO A BASSA INTENSITÀ NEI PAZIENTI ANZIANI IN DIALISI

Tutor: Chiar.mo Prof. Cesare Cuspidi

Co-tutor: Chiar.mo Dott. Giovanni Tripepi

Coordinatore: Chiar.mo Prof. Guido Grassi

Dottorando: Pasquale Fabio Provenzano
(Matricola:787533)

SOMMARIO

<u>PREMESSA – ABSTRACT</u>	1
---	----------

CAPITOLO 1

1. Attività fisica e dialisi.....	2
-----------------------------------	----------

CAPITOLO 2

2. Perché considerare l'esercizio fisico nei pazienti con ESRD.....	5
---	----------

CAPITOLO 3

3. Sarcopenia e rischio cardiovascolare nell'IRC	10
3.1 Sistema ubiquitina – proteosoma (UPS)	13
3.2 Caspasi-3	13
3.3 Insulino-resistenza	13
3.4 Acidosi metabolica	14
3.5 Glucocorticoidi	14
3.6 Ormoni sessuali	15
3.7 Procedura dialitica	15

CAPITOLO 4

4. Infiammazione e IRC	17
4.1 Markers di infiammazione	17

4.2 Risposta infiammatoria nei pazienti in dialisi.....	18
4.3 Infiammazione e seduta dialitica.....	20

CAPITOLO 5

5. Malnutrizione in dialisi.....	21
5.1 Composizione corporea ed intervento nutrizionale.....	24
5.2 Alterazioni metaboliche e piano alimentare.....	25

CAPITOLO 6

6. Qualità di vita e sopravvivenza dei pazienti in dialisi.....	27
--	-----------

CAPITOLO 7

7. La performance del paziente dializzato e l'intervento attraverso un programma di esercizio a domicilio: lo studio pilota.....	34
7.1 Performance fisica: risultati.....	35
7.2 HRQoL e fatica post-dialisi: risultati.....	36
7.3 Follow-up: risultati.....	37

CAPITOLO 8

8. DOPPS vs EXCITE: la terapia dell'esercizio fisico in dialisi.....	39
---	-----------

CAPITOLO 9

9. L'EXCITE.....	43
9.1 Dati di laboratorio.....	44
9.2 Test di capacità funzionale.....	45
9.3 Qualità di vita.....	45
9.4 Analisi statistica.....	45
9.5 Caratteristiche dei due gruppi di studio.....	46
9.6 Effetto del programma di allenamento domiciliare sulla capacità funzionale e sugli altri parametri.....	48
9.7 Qualità di vita.....	51
9.8 Sicurezza del programma di esercizio.....	52
9.9 Conclusioni.....	53
BIBLIOGRAFIA.....	57

PREMESSA

ABSTRACT

I pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD) sono caratterizzati da una mortalità molto elevata ed in particolare, è stato dimostrato, che il rischio di mortalità tende ad aumentare nei pazienti sedentari. Gli effetti positivi dell'attività fisica riscontrati nella popolazione generale possono essere molto rilevanti per i pazienti con ESRD. Oltre ad una potenziale riduzione del rischio cardiovascolare, l'esercizio fisico può incrementare la funzionalità fisica migliorando di conseguenza la qualità di vita. Diversi studi riguardanti l'esercizio fisico in emodialisi suggeriscono che l'incremento dell'attività fisica di questi pazienti migliora le prestazioni fisiologiche ed i risultati clinici. Infatti, mentre un'attività fisica di resistenza determina un aumento della massa muscolare e della forza, un'attività fisica aerobica è associata ad un maggior consumo di ossigeno, ad una riduzione della depressione e quindi, ad un miglioramento delle funzioni cognitive. Purtroppo, nonostante i potenziali benefici che un programma di esercizio personalizzato apporterebbe ai pazienti in dialisi, tra i trattamenti di routine della maggior parte delle Unità Operative di Nefrologia e Dialisi non rientrano né una valutazione accurata di performance fisica del paziente né una consulenza specifica che possa indirizzare il paziente sedentario verso un percorso allenante specifico.

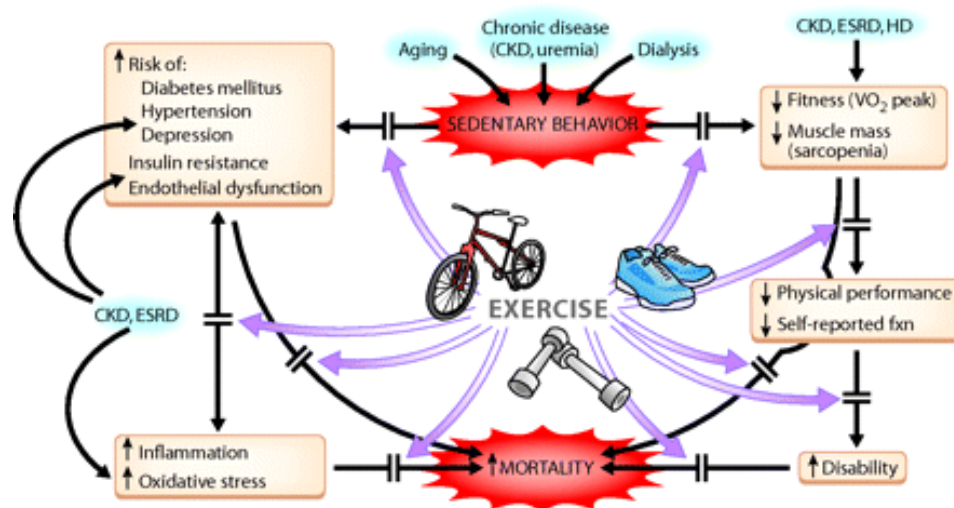
1. Attività fisica e Dialisi

Fare con regolarità esercizio fisico è un'attitudine che migliora le condizioni generali di salute e porta ad una riduzione della mortalità. Proprio perché questa nozione è ormai definitivamente acquisita, viene raccomandato a tutti i soggetti, anche se apparentemente in buona salute, di praticare giornalmente, o più volte alla settimana, una certa attività fisica, corrispondente alle caratteristiche fisiche, anagrafiche e cliniche di ciascun soggetto.

Se per attività fisica intendiamo “i movimenti corporei prodotti dalla contrazione dei muscoli scheletrici, con conseguente spesa energetica”, dobbiamo purtroppo dire che i soggetti in trattamento dialitico hanno la caratteristica di essere sedentari. È questa un'osservazione abbastanza comune tra i Nefrologi che hanno in carico nefropatici cronici in dialisi e numerosi sono i dati riportati in letteratura che la confermano. Bisogna anche considerare che gli uremici in dialisi hanno spesso un'età piuttosto elevata, in media intorno ai 70 anni, e questa condizione aggrava ulteriormente la tendenza ad una maggiore sedentarietà, rispetto ai soggetti in buona salute. Le malattie croniche sono la vera piaga dei nostri giorni e l'inattività fisica così come la vita sedentaria rappresentano la causa più importante della loro insorgenza. Infatti, l'inattività fisica è causa non solo di perdita di forza muscolare, artropatia degenerativa e osteoporosi ma è anche una causa riconosciuta di aterosclerosi, malattie CV e persino cancro. Inoltre l'inattività fisica si associa alla malattia di Alzheimer, alla demenza e alla depressione.

La malattia renale cronica è un problema di salute pubblica e sebbene l'attività fisica sia considerata essenziale per la prevenzione e il trattamento della maggior parte delle malattie croniche, l'esercizio fisico è raramente prescritto ai pazienti con malattia renale cronica e in ogni caso è ancora dibattuto quale tipo di esercizio fisico è prescrivibile in questa categoria di pazienti ad alto rischio. Accanto a questi aspetti che potremmo definire organici, gli uremici sedentari lamentano anche debolezza muscolare ed eccessivo affaticamento, dovuti sia a fattori metabolici che neurologici, che a loro volta portano ad una ulteriore riduzione di esercizio fisico, innescando così un circuito molto pericoloso.

Per converso, esistono, da molti anni, dati che mostrano come l'esercizio fisico abbia effetti benefici, migliorando la trofia muscolare anche nei soggetti in dialisi regolare. Per esempio, uno studio statunitense ha confrontato soggetti con ESRD che facevano regolare esercizio fisico con un gruppo di sedentari, osservando una significativa riduzione della mortalità ad un anno nei primi rispetto ai secondi.



Lo schema riportato in figura, cerca di chiarire le correlazioni che l'esercizio fisico ha con varie condizioni fisiopatologiche.

Come si può vedere, la sedentarietà, condizionata dall'età del soggetto, dall'anemia, dalla malattia renale cronica e poi dalla dialisi, favorisce l'insorgenza di patologie gravi come il diabete mellito, l'ipertensione arteriosa, la depressione, la resistenza all'insulina e la disfunzione endoteliale che, a loro volta, sommandosi alla malattia renale cronica e all'uremia, inducono uno stato infiammatorio cronico e un aumento dello stress ossidativo. Risulta inoltre evidente come le condizioni legate alla malattia renale cronica (uremia e dialisi) portino a riduzione del benessere fisico e delle masse muscolari, fino alla sarcopenia.

Tutte queste condizioni, interagendo tra di esse in vario modo, portano ad un aumento della mortalità. Al contrario, una regolare attività fisica può spezzare molte di queste pericolose, e talvolta fatali, correlazioni. Allo stesso modo, un'ampia *Cochrane review* riporta una metanalisi fatta su numerosi lavori. Viene confermato che l'esercizio fisico migliora significativamente la forma fisica, vari aspetti cardiovascolari e nutrizionali e la qualità della vita correlata allo stato di salute. Questa review suggerisce anche che l'esercizio che viene consigliato al paziente, dovrebbe essere disegnato considerando le sue caratteristiche, allo scopo quindi di ottimizzarne gli effetti.

Vi sono in proposito ormai vari dati che confortano questa tesi, tanto che già alcuni anni fa le NKF-KDOQI suggerivano ai Nefrologi e a tutto lo staff dialitico di consigliare ai loro pazienti un più alto livello di esercizio fisico.

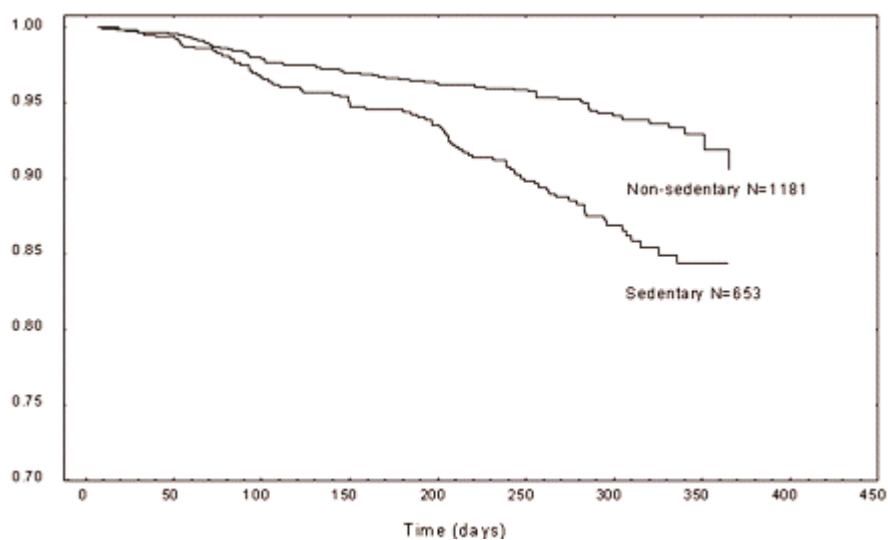
2. Perché considerare l'esercizio fisico nei pazienti con ESRD:

Già nel 1996, il responsabile della salute pubblica degli Stati Uniti, pubblicò una relazione di grandissimo interesse che stressava fortemente l'importanza dell'attività fisica poiché, *"...una moderata dose di esercizio fisico determina benefici significativi per la salute, anche se non praticato tutti i giorni..."*. Molti dei benefici attribuiti alla pratica dell'esercizio fisico o all'attività fisica regolare nella popolazione generale sono sovrapponibili a variabili cliniche di particolare interesse per i pazienti con ESRD quali, la riduzione del rischio per la mortalità cardiovascolare, il miglioramento del controllo della BP tra gli individui ipertesi, un miglior controllo del diabete e il miglioramento della qualità di vita conseguentemente all'incremento del benessere psicologico ed al potenziamento della funzionalità fisica.

La mortalità cardiovascolare è la causa principale di morte tra i pazienti con ESRD negli Stati Uniti e circa l'80% dei pazienti affetti da ESRD ha una storia di ipertensione ma, l'applicazione all'esercizio fisico da parte di questa particolare popolazione ha determinato un'importante riduzione della mortalità stessa. Tuttavia, la ricerca epidemiologica ha recentemente scoperto dei particolari e difficili fenomeni fisiopatologici che generano delle alterazioni nei modelli di associazione tra determinati fattori di rischio (pressione arteriosa, omocisteina plasmatica, colesterolo ed altri) ed il danno cardiovascolare, fenomeno definito con il termine di "epidemiologia inversa". A tal proposito, basti pensare ad una delle variabili più studiate nel panorama dialitico e cioè l'obesità o sovrappeso che colpisce il 50% dei pazienti che entrano in dialisi. Questa situazione,

identificata tramite un Body Mass Index (BMI) superiore a 25 kg/m², invece di rappresentare uno svantaggio, assume un valore protettivo assicurando al paziente un incremento in termini di sopravvivenza. In letteratura sono presenti molti dati di registro e tanti risultati di studi internazionali che confermano la stretta associazione positiva tra BMI e sopravvivenza nei pazienti in dialisi. Nonostante sia noto a tutti che l'obesità rappresenti uno dei fattori di rischio cardiovascolari per eccellenza nella popolazione generale, l'associazione positiva tra BMI e sopravvivenza nei pazienti con ESRD è apparsa, fin da subito, contraria ad ogni logica. Pertanto, qualora fossero confermati degli effetti benefici di un determinato trattamento nella popolazione generale, bisogna sempre e comunque prestare molta attenzione prima di affermare che lo stesso trattamento porti beneficio anche nei pazienti con ESRD. Tuttavia, diversi studi osservazionali e di intervento effettuati sui pazienti dializzati hanno confermato la forte associazione tra stile di vita sedentario, scarsa capacità cardiorespiratoria ed elevata mortalità.

Sopravvivenza tra pazienti incidenti in dialisi sedentari e non sedentari



Kirsten L. Johansen, End-Stage Renal Disease Population, JASN 2007

Le paradossali associazioni tra i tradizionali fattori di rischio e la mortalità cardiovascolare nei pazienti con ESRD sono quindi da addebitarsi alle particolari condizioni fisiche e fisiopatologiche di questi pazienti come per esempio malnutrizione e fenomeni infiammatori. In altre parole, lo status del paziente dializzato comporta un'illusoria riduzione o, addirittura, inesistenza di alcuni fattori di rischio cardiovascolari tradizionali che molto probabilmente si celano dietro la malattia di base o malattie secondarie, le quali predispongono il soggetto alla mortalità e alla morbilità.

Viceversa, non c'è alcuna prova circa un'associazione inversa tra esercizio fisico e malnutrizione, infiammazione e malattia di base.

Oltre alla possibilità di migliorare gli *outcome* cardiovascolari, l'esercizio fisico è un trattamento formidabile al fine di migliorare la funzionalità fisica e la qualità di vita correlata alla salute. Nonostante la prevalenza della ridotta capacità di esercizio, perdita muscolare e scarsa performance fisica sia molto elevata nei pazienti con ESRD può comunque essere modificata positivamente tramite un programma allenante specifico.

Questi problemi sono naturalmente associati allo sviluppo della disabilità, alla perdita di indipendenza e alla morte tra gli anziani affetti dalla stessa patologia, ponendo nuovamente la possibilità che gli interventi di esercizio possano essere particolarmente utili per i pazienti con ESRD e potrebbero migliorare la sopravvivenza. Nonostante i numerosi vantaggi che l'esercizio fisico promette, i pazienti in dialisi sono estremamente inattivi, ed i nefrologi stessi raramente valutano i

livelli di attività fisica del paziente o aiutano il paziente ad incrementare l'attività motoria. La mancata valutazione oggettiva delle potenziali capacità di esercizio fisico del paziente e di consulenza da parte dello specialista è quasi certamente multifattoriale, legata a fattori quali le questioni mediche competenti che portano a un tempo limitato disponibile per la consulenza di esercizio, la mancanza di formazione per prescrivere un programma allenante specifico e la paura del verificarsi di eventi avversi legati agli sforzi fisici. Ad esempio, è possibile che, sebbene la partecipazione all'esercizio possa portare a maggiori benefici tra i pazienti con ESRD rispetto alla popolazione generale, i pazienti in dialisi possono anche essere soggetti ad un rischio maggiore a causa delle patologie cardiache e/o muscolo-scheletriche sottostanti che li caratterizzano. Per convincere i pazienti a vincere la sedentarietà, bisogna anche dare spazio alla fantasia. Riportiamo l'utile suggerimento di Nefrologi francesi ai loro pazienti in dialisi, invitandoli ad accudire un cane, portandolo fuori a camminare due volte al giorno. Hanno osservato che il numero di passi giornalieri dei pazienti (che è il più semplice parametro di riferimento per definire la sedentarietà) era nettamente aumentato, divenendo uguale a quello dei soggetti in buona salute.

Quindi una cosa apparentemente semplice e praticamente alla portata di molti può risultare un'ottima motivazione all'attività fisica.

L'età del paziente non è considerata di per sé un ostacolo, anche se viene ribadito che la prescrizione deve essere adattata a ciascun soggetto, in base alle sue condizioni fisiche, psichiche e cliniche. L'effettuazione del programma, all'interno della seduta dialitica o nei giorni di non-dialisi,

va considerata anche in riferimento ad aspetti organizzativi del Centro e del paziente stesso, dovrebbe essere fatto da personale qualificato (specialisti in scienze motorie, fisiatristi, fisioterapisti) e deve esserci un totale coinvolgimento del personale che segue la dialisi.

Il programma di esercizio fisico dovrebbe essere articolato in modo che risulti interessante e stimolante, sia per il paziente che per il personale sanitario, svolgendolo in spazi idonei e dotandosi di adeguati strumenti tecnici. Anche l'aspetto riguardante i costi del personale e delle attrezzature va affrontato in maniera da garantire la sostenibilità del programma.

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

3.Sarcopenia e rischio cardiovascolare nell'IRC:

Il termine sarcopenia deriva dal greco *sarx* (carne) e *penìa* (perdita) ed è stato coniato da Rosemberg nel 1988.

È una condizione caratterizzata dalla perdita progressiva e generalizzata della massa e della forza muscolare accompagnata da un aumentato rischio di fratture osteoporotiche e di altri eventi sfavorevoli in grado di determinare disabilità fisica e ridotta qualità di vita.

Esiste una forma di sarcopenia primaria età correlata, in assenza di cause evidenti, ed una forma secondaria, dovuta ad una o più patologie, tra le quali l'IRC principalmente in dialisi. Nella forma di sarcopenia età correlata è stata stimata una riduzione della massa muscolare pari all'1-1,5 % annuo dopo il raggiungimento del trentesimo anno di età con un parallelo incremento del grasso principalmente nell'area addominale.

In studi di popolazione si è notato che con l'avanzare dell'età si ha un peggioramento più rapido della funzione muscolare rispetto alla massa muscolare. Il meccanismo alla base di questa dissociazione non è chiaro ma potrebbe essere correlato allo sviluppo di fibrosi muscolare, all'alterazione della qualità contrattile e dell'attivazione neuronale, all'infiammazione.

L'infiltrazione di grasso nel tessuto muscolare può spiegare la perdita di funzione del muscolo con l'età e, in modo analogo, si è trovata una quota più alta di grasso nel muscolo dei pazienti con IRC rispetto ai controlli.

Spesso l' eziologia della sarcopenia è multi-fattoriale e quindi nei pazienti con IRC risulta difficile identificare la quota di sarcopenia dovuta all'età e quella determinata dalla malattia renale di per sé.

Nonostante le moderne conoscenze, la sarcopenia rimane ancora un importante problema di difficile risoluzione. Diversi studi osservazionali dimostrano che questa complicanza sta diventando sempre più frequente nei pazienti nefropatici, con conseguenze importanti in quanto porta ad un peggioramento della qualità di vita, promuovendo uno stile di vita sedentario ed incrementando il rischio cardiovascolare.

Agli inizi del '900 Schoenheimer scoprì che il muscolo scheletrico era in continuo turnover, ma solo di recente sono stati caratterizzati alcuni importanti meccanismi alla base del turnover muscolare, che si realizza fisiologicamente con un continuo equilibrio tra la sintesi ed il catabolismo proteico. Il turnover muscolare dipende da vari fattori, quali il sesso, l'età, e da specifici meccanismi cellulari, finemente regolati, che intervengono nella sintesi e nel catabolismo delle proteine.

In una persona adulta, ogni giorno, vengono sintetizzate e degradate circa 3,5-4,5 g di proteine pro Kg di peso corporeo e l'origine di queste proteine è principalmente intracellulare. Il bilancio proteico dipende dall'intake delle proteine e dal loro utilizzo.

Il muscolo scheletrico rappresenta la più grande riserva di proteine dell'organismo e il miglior indicatore del turnover proteico. La degradazione delle proteine è un importante meccanismo di produzione di energia poiché gli aminoacidi sono rapidamente convertiti in glucosio. Nelle condizioni di catabolismo si genera uno sbilanciamento a favore della degradazione rispetto alla sintesi delle

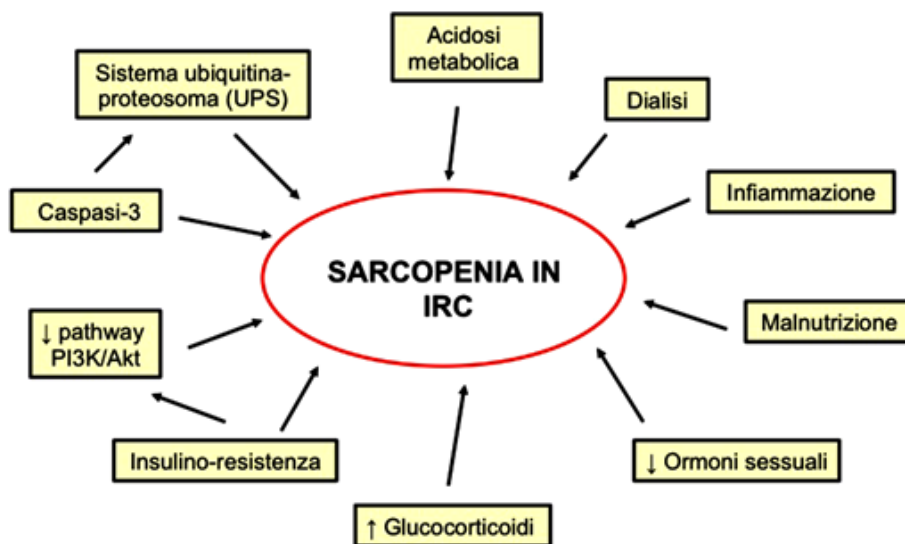
proteine e, non esistendo uno stoccaggio delle stesse, le proteine muscolari sono degradate e, se non sufficientemente supplementate, si sviluppa un'atrofia muscolare che determina una condizione di sarcopenia.

Molteplici patologie favoriscono il catabolismo proteico, tra cui l'IRC.

In particolare si è notato che durante e al termine della seduta emodialitica la degradazione delle proteine è notevolmente accelerata.

I meccanismi coinvolti nella determinazione della sarcopenia sono molteplici ed ancora non completamente chiari.

Fattori che determinano la sarcopenia



3.1 Sistema ubiquitina-proteosoma (UPS):

Diversi studi hanno dimostrato che l'UPS è il principale sistema di proteolisi nei pazienti nefropatici, nonostante risultino iperattivi anche altri pathways. Il proteosoma è un enzima che converte le proteine in piccoli peptidi ed aminoacidi e la sua azione è limitata da alcuni processi biochimici. Le proteine destinate al proteosoma devono essere prima poliubiquitate per essere riconosciute e distrutte dall'enzima. L'ubiquitina è un peptide che si lega ai residui lisinici delle proteine che devono essere degradate mediante alcune reazioni enzimatiche mediate da E1-enzima, E2-enzima ed E3-enzima, che formano una catena di poliubiquitine.

3.2 Caspasi-3:

La caspasi è una proteasi coinvolta nei processi di apoptosi cellulare che accelera la degradazione del muscolo mediante la riduzione di strutture proteiche complesse in proteine semplici, utili substrati per l'UPS. In particolare essa cliva l'actomiosina dei complessi miofibrillari generando frammenti di actina da 14 kD, che sono stati trovati ad alte concentrazioni nelle biopsie muscolari di pazienti nefropatici in dialisi in stato catabolico. Il dosaggio dei frammenti di actina 14 kD è strettamente correlato con il tasso di degradazione delle proteine muscolari e potrebbe essere considerato un predittore di efficacia delle terapie anticataboliche.

3.3 Insulino-resistenza:

L'insulina è uno dei maggiori regolatori del turnover proteico del muscolo grazie alla sua azione sul pathway *PI3K/Akt*. L'insulino-resistenza determina un danno sul *signaling PI3K/IGF-1* con conseguente riduzione dell'azione di una chinasi intracellulare (p-Akt).

La soppressione del pathway PI3K/Akt incrementa l'azione di numerosi enzimi, tra cui l'E3-enzima che, coniugando l'ubiquitina sulle proteine, attiva il sistema di degradazione proteica UPS.

Numerose evidenze hanno dimostrato che i pazienti con IRC, insulino-resistenza, infiammazione, acidosi metabolica o eccesso di angiotensina II presentano, contemporaneamente, sia livelli elevati di caspasi 3, sia una forte riduzione della pAkt, e che queste condizioni promuovono la degradazione delle proteine muscolari. La stessa IRC può indurre e potenziare l'insulino-resistenza, favorendo lo sviluppo della sarcopenia.

3.4 Acidosi Metabolica:

L'acidosi metabolica è molto comune nell'IRC, soprattutto in caso di trattamento dialitico e determina sarcopenia attraverso molteplici meccanismi: induce un bilancio negativo dell'azoto e della sintesi proteica; favorisce la degradazione delle proteine mediante l'attivazione del sistema UPS e delle caspasi 3 e l'alterazione del pathway PI3K/Akt; riduce i livelli ematici di IGF-1 e aumenta quelli dei glucocorticoidi. Probabilmente è la principale causa dell'elevata prevalenza di sarcopenia presente nei pazienti con IRC.

3.5 Glucocorticoidi:

Il cortisolo, ormone della risposta allo stress, viene normalmente eliminato a livello renale. In corso di IRC i livelli ematici di cortisolo risultano più elevati per via della ridotta clearance renale. I glucocorticoidi hanno effetti di potenziamento della degradazione delle proteine muscolari mediante l'*up-regulation* del sistema UPS e il legame diretto con la PI3K che riduce la pAkt.

3.6 Ormoni sessuali:

Gli estrogeni e il testosterone interferiscono con il bilancio proteico. In particolare i ridotti livelli di testosterone favoriscono la degradazione delle proteine muscolari mediante l'alterazione del signalling IGF-1 e l'up-regulation dell'espressione di miostatina (proteina che sopprime la crescita muscolare). Alcuni studi dimostrano che i pazienti con IRC avanzata, principalmente in emodialisi, hanno livelli ridotti di testosterone e che questo deficit ormonale correla con una riduzione della massa, della forza muscolare e con un incremento della mortalità.

3.7 Procedura dialitica:

Il trattamento dialitico, di per sé, può determinare, durante ogni seduta, un danno al metabolismo proteico con la perdita di aminoacidi e proteine nel dialisato che riduce la disponibilità di nutrienti per la sintesi muscolare. Molti studi recenti dimostrano che gli effetti catabolici della dialisi inducono conseguenze negative sull'omeostasi delle proteine muscolari scheletriche con riduzione della loro sintesi ed aumento della loro degradazione. Alcuni autori hanno notato che l'aumentata lisi proteica persiste fino a due ore dal termine della seduta emodialitica. I meccanismi alla base di questa alterazione del turnover proteico sono da ricondurre non solo alla riduzione dei livelli di aminoacidi e di proteine circolanti, ma anche ad alterazioni del fattore eIF2B che agisce sulla sintesi proteica e all'attivazione, da parte del trattamento dialitico, della cascata infiammatoria.

Diversi studi dimostrano che un “*training*” (programma di esercizio fisico) *di resistance*, apparentemente più efficace di quello di *endurance*, è risultato ben tollerato, sicuro, fattibile in diversi *settings*: in ospedale, al domicilio, durante la seduta emodialitica. Gli esercizi anaerobici dovrebbero essere effettuati gradualmente almeno due volte alla settimana, includendo training per tutti i principali gruppi muscolari. La riduzione della sarcopenia e l'incremento delle fibre muscolari, ottenuti con il *resistance training*, sono stati dimostrati mediante studi biotipici.

Tuttavia, nonostante questi esercizi anaerobici determinino uno stimolo anabolico efficace sul muscolo, essi diventano l'ostacolo principale per un'attività fisica protratta negli anni nei pazienti in dialisi.

4. Infiammazione e IRC:

I processi infiammatori sono comuni nei soggetti affetti da insufficienza renale cronica (IRC) e nei pazienti in trattamento dialitico. Ciò è dovuto alla presenza di molteplici fattori, che includono: una aumentata incidenza di infezioni (principalmente nei pazienti in dialisi), l'uremia stessa, elevati livelli di citochine pro infiammatorie, la presenza di arteriosclerosi diffusa. Sebbene non vi sia un accordo generale sulle modalità di definizione di infiammazione in questi ambiti, un quadro di infiammazione cronica associato all'IRC è stato riportato nel 30-60% dei pazienti in dialisi in Europa e Nord America. La sintesi delle proteine della fase acuta è il principale fenomeno patofisiologico che accompagna l'infiammazione sia nei pazienti con IRC che senza insufficienza renale. Con questa reazione, i normali meccanismi omeostatici sono sostituiti da nuovi *set-points* che dovrebbero contribuire alla difesa o ad aumentare le capacità di adattamento dell'organismo. Nonostante la terminologia impiegata, la risposta della fase acuta si verifica sia in situazioni acute che croniche. Essa avviene in associazione con un'ampia varietà di condizioni incluse le infezioni, i traumi, l'infarto cardiaco, le artropatie infiammatorie e le neoplasie. Le proteine della fase acuta sono definite come proteine le cui concentrazioni plasmatiche aumentano (proteine della fase acuta positive) o diminuiscono (proteine della fase acuta negative) di almeno il 25% durante gli stati infiammatori.

4.1 Markers di infiammazione:

Non vi è alcun consenso per quanto riguarda l'approccio per stabilire l'entità della severità dell'infiammazione nei soggetti con IRC. Diverse misure dell'infiammazione generale sono comunemente utilizzate sia nei pazienti con IRC che nei pazienti in dialisi.

Queste includono le seguenti proteine: A) I livelli sierici di reagenti positivi della fase acuta, come la Proteina C-reattiva (CRP) o la ferritina sono comunemente elevati durante un episodio acuto di infiammazione. Un crescente numero di osservazioni associa elevati livelli sierici di CRP ad un aumentato rischio cardiovascolare indipendentemente da altri fattori di rischio coronarico. B) I livelli sierici dei reagenti negativi della fase acuta, come l'albumina o la transferrina, diminuiscono durante l'infiammazione. Molti reagenti negativi della fase acuta sono anche tradizionalmente utilizzati come *markers* nutrizionali, dal momento che i loro livelli sierici si correlano con l'entità dell'apporto nutrizionale. Essendo che episodi d'infezione, siano essi occulti o evidenti, possono verificarsi cronicamente o recidivare, le variazioni dei livelli sierici dei reagenti della fase acuta in questi casi vengono riportati come aumenti cronici. Pertanto queste risposte infiammatorie croniche sono associate con una elevazione delle proteine della fase acuta incluse la CRP, la VES, la *serum amiloid A*, alcune citochine pro- infiammatorie ed interleuchine. Tra le citochine pro-infiammatorie, l'Interleuchina 6 (IL6) ha un ruolo centrale nella fisiopatologia dell'infiammazione nei pazienti dializzati.

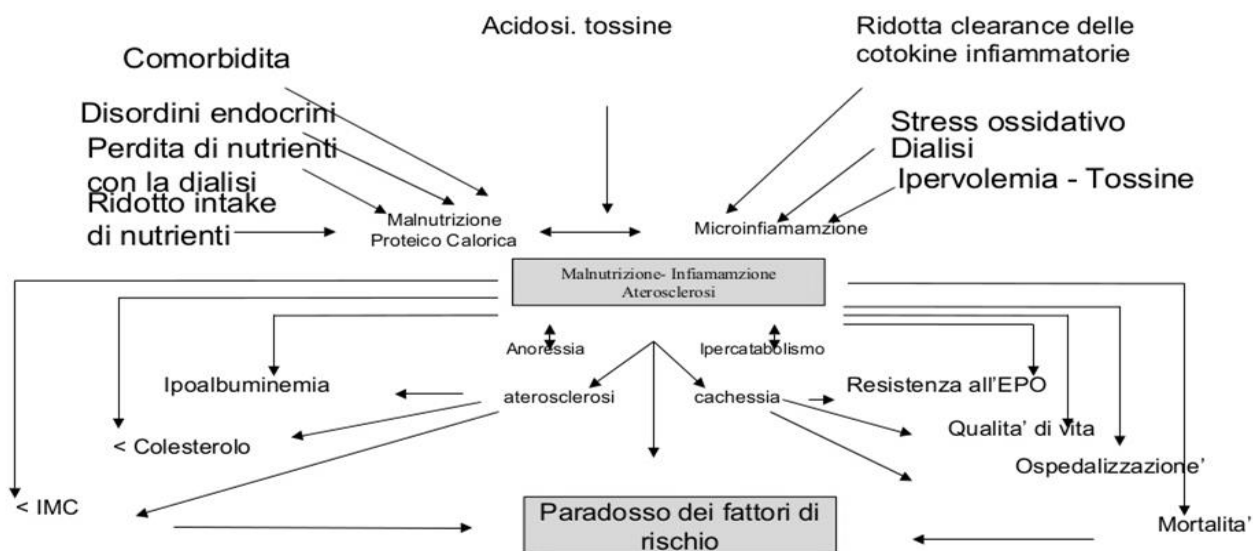
4.2 Risposta infiammatoria nei pazienti in dialisi:

Un incremento della risposta infiammatoria nei pazienti con ridotta funzione renale può verificarsi tramite i seguenti meccanismi:

1) Diminuita *clearance* delle citochine pro-infiammatorie. Come esempio di tale meccanismo, è stato osservato che l'emivita sierica delle citochine pro-infiammatorie, del *tumor necrosis factor* alfa (TNF-alfa), e Interleuchina 1, sono maggiori negli animali con ridotta funzione renale rispetto ai controlli. Inoltre, negli esseri umani, la riduzione della funzione renale è inversamente correlata ai livelli di altre molecole infiammatorie come la CRP, e IL6. 2) Sovraccarico di volume ed endotossiemia. La congestione vascolare da sovraccarico di liquidi nei pazienti con IRC può determinare un'alterata permeabilità del tratto gastrointestinale con possibile accumulo di endotossine, come i

lipopolisaccaridi, e batteri. Questi a loro volta stimolano i monociti ed aumentano il *release* di citochine pro-infiammatorie. 3) Stress ossidativo e carbonilico. Lo stress ossidativo, che si verifica quando vi è una eccessiva produzione di radicali liberi o bassi livelli di anti ossidanti, è una condizione che riveste importanza nello sviluppo della disfunzione endoteliale, dell'infiammazione e della aterogenesi.

Malnutrizione – Infiammazione – Aterosclerosi: complessa sindrome nei pazienti dializzati.



Malnutrizione, Infiammazione, Aterosclerosi (MIA)

In dialisi, anche molecole diverse dalle citochine possono accumularsi e provocare una risposta infiammatoria. Un esempio è dato dagli *advanced glycosylated end-products* (AGEs) che derivano dallo stress carbonilico e che possono stimolare l'infiammazione nei pazienti in dialisi.

4) Diminuzione degli anti-ossidanti. L'assunzione orale, e i livelli plasmatici di alcuni anti-ossidanti, sono ridotti nell'IRC e nei pazienti in dialisi. Un'augmentata risposta infiammatoria si associa con livelli ridotti di alcuni antiossidanti come la Vitamina C.

5) Presenza di comorbidità. La frequente presenza di malattie concomitanti nei pazienti in dialisi aumenta l'ipercatabolismo e sviluppa

infiammazione. In particolare la presenza di cardiopatia, diabete ed aumentata suscettibilità alle infezioni sono particolarmente frequenti.

4.3 Infiammazione e seduta dialitica:

Oltre alle cause sopra descritte che stanno alla base di un processo infiammatorio acuto o cronico nei pazienti con IRC, altre condizioni possono aggravare i processi infiammatori nei pazienti sottoposti ad emodialisi: 1) L'esposizione ai materiali dialitici, in particolare le linee e le membrane dialitiche.

2) Scarsa qualità dell'acqua per la preparazione del dialisato con conseguente *back-filtration* o *back-diffusion* di contaminanti e possibile esposizione ad endotossine.

3) Presenza di materiali estranei, come per esempio protesi vascolari in PTFE o cateteri vascolari a permanenza che possono ospitare infezioni croniche recidivanti.

5. Malnutrizione in dialisi:

Le persone che, con insufficienza renale cronica, iniziano la terapia sostitutiva (emodialisi o dialisi peritoneale) si trovano improvvisamente nella necessità di cambiare le proprie abitudini alimentari, passando dalle prescrizioni “restrittive “ di una dieta ipoproteica ad un “regime alimentare libero”.

L’atteggiamento nei confronti della liberalizzazione della dieta può essere differente. La nostra esperienza evidenzia infatti che, mentre in alcuni persistono le abitudini alimentari restrittive della dieta ipoproteica, in altri si osservano consumi alimentari incontrollati ed esagerati dettati dalla nuova condizione. C’è quindi grande confusione e molta insicurezza riguardo all’alimentazione, e questo può comportare l’insorgenza o il perdurare di differenti forme di malnutrizione:

1) **Malnutrizione per difetto (sottonutrizione)** presente nel 10-30% di tutti i pazienti in dialisi, che potrebbe essere associata alla presenza di infiammazione e allo sviluppo di aterosclerosi (Sindrome MIA) e costituisce una delle principali cause di elevata mortalità in emodialisi.

2) **Malnutrizione per eccesso (sovranutrizione e conseguente obesità)**, che potrebbe essere associata ad una costellazione di alterazioni metaboliche (Sindrome Metabolica) e costituisce una condizione sempre più diffusa e un rischio crescente per le patologie cardio-vascolari.

La sottonutrizione può essere causata non solo da un’assunzione inadeguata e da scelte alimentari errate, ma anche dallo stato uremico,

da una condizione di infiammazione cronica sistemica e da un basso grado di tolleranza del trattamento dialitico.

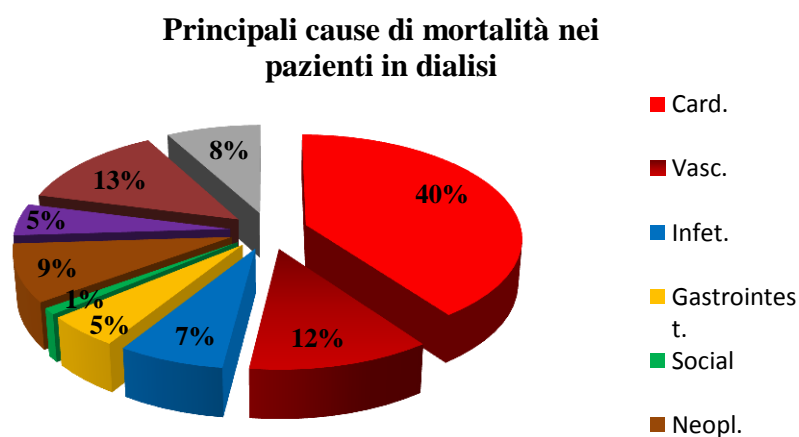
Cause della sovranutrizione e dell'obesità possono essere l'iperalimentazione, un'alimentazione sbilanciata e l'insufficiente esercizio fisico. Il problema di un'adeguata nutrizione in dialisi deve però riguardare non soltanto la prevenzione e la correzione della malnutrizione, ma altresì il controllo dell'iperfosforemia e dell'iperpotassiemia. Queste ultime rappresentano alterazioni metaboliche caratteristiche della terapia dialitica per le quali la necessità di una correzione è prioritaria e la dieta deve costituire un indispensabile supporto alla terapia dialitica e farmacologica.

È necessario che chi è in dialisi conosca bene che cosa significhi “regime alimentare libero” ed abbia le capacità e le motivazioni necessarie per compiere la scelta alimentare più adeguata, evitando gli errori di un'alimentazione incongrua, quali: assenza di colazione e spuntini, mancata assunzione del secondo piatto, digiuno prima della seduta dialitica e (come spesso avviene) spuntini o merende molto ricche durante la seduta dialitica. È opportuno anche tener presente che i pazienti in dialisi hanno la tendenza a demonizzare alcuni alimenti (come ad esempio l'introito giornaliero di frutta e verdura), creando importanti deficienze di macro e/o micronutrienti e rendendo la dieta quanto mai monotona.

Appare evidente che bisogna indirizzare il più precocemente possibile il soggetto verso corrette abitudini alimentari, senza demonizzare alcun cibo, ma fornendo le giuste informazioni circa la quantità e la frequenza con cui un alimento può essere consumato, in relazione anche alla storia

clinica ed al profilo metabolico di ognuno. D'altra parte l'alimentazione non ha solo la funzione di nutrire l'organismo, ma è anche un sistema di comunicazione che contribuisce a migliorare la qualità di vita del soggetto in dialisi. Nel guidare le persone ad una scelta corretta sulla quantità, qualità e frequenza del consumo degli alimenti, l'obiettivo è fornire una dieta varia, completa ed equilibrata, con un introito calorico adeguato che possa prevenire o correggere la malnutrizione.

Numerosi studi ormai confermano che il soggetto in terapia sostitutiva, che presenta un buono stato nutrizionale, ha una sopravvivenza migliore e un numero inferiore di comorbidità rispetto alla media.



Prima di prescrivere un piano dietetico è necessaria un'accurata valutazione dello stato nutrizionale che tenga conto: 1) del "peso secco"; 2) dello stato delle masse (massa grassa e massa cellulare); 3) della valutazione dei parametri bioumorali; 4) della valutazione delle abitudini alimentari.

5.1 Composizione corporea ed intervento nutrizionale:

La valutazione della composizione corporea, oltre a fornire indicazioni sullo stato d'idratazione, ci fornisce informazioni sullo stato delle masse: massa grassa e massa magra.

Nei soggetti in dialisi, specie quelli anziani o con maggiore anzianità di dialisi, è frequente una riduzione della massa muscolare, alla cui patogenesi concorrono numerosi fattori catabolici e ormonali, indotti dalla terapia dialitica stessa e/o legati ad un'insufficiente apporto nutrizionale e ad una ridotta attività fisica. A differenza di quanto avviene nel soggetto sano, non è raro che un soggetto in dialisi sovrappeso o obeso abbia una massa muscolare scarsamente sviluppata. A tal proposito, la letteratura ci fornisce dati circa la maggiore sopravvivenza del soggetto in dialisi con una buona consistenza della massa magra, in particolare della massa muscolare.

L'intervento nutrizionale si pone l'obiettivo di preservare o, se possibile, incrementare la massa muscolare, prescrivendo una dieta con una quota adeguata di proteine e calorie, consigliando al paziente di effettuare contemporaneamente una regolare attività fisica di intensità moderata e monitorizzando nel tempo la composizione corporea.

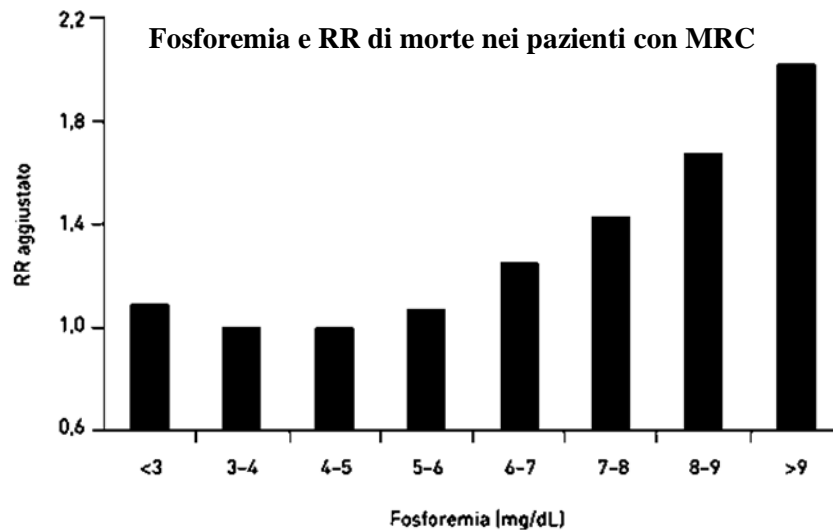
La quota proteica somministrata con la dieta deve essere sempre abbinata ad una adeguata quota calorica per consentire l'utilizzo delle proteine e ciò spiega perchè nell'obeso in dialisi non è mai consigliabile ricorrere a diete decisamente ipocaloriche. La quota di macronutrienti, pur rispettando in modo generico quanto suggerito dalle linee guida per una sana e corretta alimentazione (60% carboidrati, 25% lipidi, 15% proteine), può subire modificazioni individuali in relazione allo stato

nutrizionale e alla presenza di patologie associate (es. diabete, dislipidemia, ipertensione arteriosa, ecc.).

5.2 Alterazioni metaboliche e piano alimentare:

L'iperpotassiemia rappresenta un parametro metabolico importante perché può essere causa di disturbi cardiaci per il paziente in dialisi. Vengono allora proposte liste interminabili di alimenti assolutamente vietati per l' elevato contenuto di potassio ma vietare completamente l'assunzione di un determinato alimento o di una categoria di alimenti, crea ansia al paziente e lo induce in alcune situazioni a consumi alimentari smodati e pericolosi. Bisogna considerare che sono proprio gli alimenti con maggiore contenuto di potassio quelli che forniscono una quota adeguata di fibra (legumi, verdure e frutta). La fibra alimentare costituisce un'importante componente della dieta in quanto produce effetti di tipo funzionale e metabolico: miglioramento della funzionalità intestinale e dei disturbi ad essa associati (stipsi, diverticolosi), riduzione del rischio per importanti malattie cronico-degenerative (diabete, aterosclerosi ecc.) che spesso complicano la malattia renale. Quindi, senza demonizzare alcun alimento, una dieta, oltre a tener conto del contenuto di potassio degli alimenti, deve considerare l'introito giornaliero di fibra e prevederne un'eventuale integrazione nei casi di insufficiente apporto.

Un altro aspetto metabolico altrettanto importante, che merita l'attenzione dello specialista in nutrizione, è l'iperfosforemia.



Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 15: 2208-2218, 2004.

Nei soggetti dializzati l'iperfosforemia è associata ad un incremento della mortalità cardiovascolare e riuscire a controllare i livelli plasmatici di fosforo di questi soggetti è estremamente importante. Una dieta ipofosforica (inferiore a 1000 mg/die) entra in conflitto con l'elevato introito proteico che spesso emerge dalle interviste alimentari di questi soggetti. Nella nostra esperienza, l'intervento dietetico di supporto alla terapia farmacologica, riducendo l'introito proteico giornaliero, coprendo comunque il fabbisogno proteico consigliato, ha dimostrato di essere in grado di controllare valori di fosforemia elevati (6 mg/dl). Nei casi in cui la fosforemia raggiunge valori decisamente elevati (> 7 mg/dl), è ancora possibile supportare con la dieta l'intervento farmacologico. In questi casi è opportuno ridurre drasticamente l'apporto di proteine di derivazione alimentare e, a copertura del fabbisogno proteico giornaliero calcolato per ogni singolo soggetto, prescrivere l'integrazione orale con proteine a ridotto contenuto di fosforo.

6. Qualità di vita e sopravvivenza dei pazienti in dialisi:

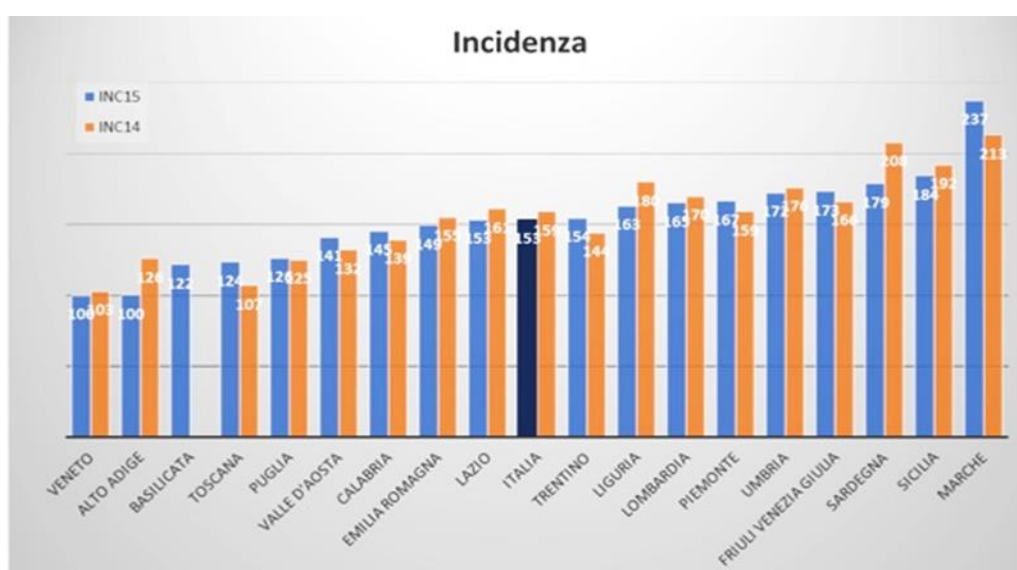
Negli ultimi anni, si è cominciato a prestare sempre più attenzione, in ambito medico, alla Qualità di Vita (QdV) dei pazienti, soprattutto nei casi in cui non è possibile una guarigione, trovandosi di fronte a malattie croniche. Per QdV si intende un concetto complesso che include diverse variabili la cui definizione e individuazione sono oggetto di un attuale dibattito nella comunità scientifica. Semplificando, si può dire che la QdV è legata al concetto di salute fisica e psichica della persona. Come definisce l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS): "Una buona salute è una risorsa significativa per lo sviluppo sociale, economico e personale ed è una dimensione importante della QdV". La salute, che è un concetto positivo che valorizza le risorse personali e sociali e le capacità fisiche, non è solo l'assenza di malattie, ma va intesa come il benessere della persona nella sua totalità fisica, psichica, emotiva e sociale. In ambito medico-sanitario si parla di "valutazione della QdV" quando, oltre agli aspetti di fisiopatologia e di clinica, si considerano anche la capacità di "funzionare" e il benessere del paziente. L'intento specifico è quello di valutare l'impatto della malattia e del trattamento su quegli aspetti generali della vita che non riguardano prettamente il medico ma che interessano comunque la "salute" della persona: aspetti quali l'autonomia funzionale-lavorativa, la situazione psicologica, le relazioni sociali e interpersonali e i disturbi somatici. In questo caso, si parla più specificamente di Qualità di Vita correlata alla Salute (QdV-S), la cui quantificazione, eseguibile con questionari o interviste, deve

tenere conto delle seguenti aree ritenute fondamentali:
1) l'autonomia funzionale-lavorativa, 2) la situazione psicologica, 3) le relazioni sociali e interpersonali e 4) i disturbi somatici.

Nei pazienti ESRD sottoposti a un trattamento sostitutivo, la QdV è seriamente compromessa sia dai vincoli oggettivi che la malattia impone sia dalle numerose comorbilità fisiche e psichiche; è, quindi, diventato indispensabile, per il nefrologo, investire risorse, oltre che per migliorare le metodiche dialitiche, anche in studi tesi a indagare e a predisporre adeguati provvedimenti per rendere più "sopportabile" la vita dell'uremico. L'ESRD comporta un'invalidità e una disabilità fisica che compromettono severamente la salute e la QdV dei pazienti e di chi si occupa di loro. La malattia cronica non consente il ripristino della normalità; essendo una condizione permanente, richiede un arduo e continuo processo di adattamento a più livelli: cognitivo, emotivo e fisico. Le persone affette da tale infermità possono vivere diversi anni in una condizione particolare che è di vita, ma non di piena salute; la malattia, quindi, diviene una condizione di vita. La patologia, soprattutto quella cronica, è una situazione altamente stressante e, al suo insorgere, determina un momento di crisi di identità per il paziente e modifica tutta l'esistenza della persona: cambia il suo corpo e il suo umore, varia le dinamiche familiari, il ruolo sociale e lavorativo e capovolge le priorità, i valori e le aspettative. È un'esperienza di rottura, che richiede un arduo e continuo processo di adattamento a più livelli; molti ne rimangono bloccati ma, per molti, è l'occasione di crescita e di costruzione di una nuova identità. Il livello più compromesso è quello fisico, rispetto a una salute mentale che, in parte, il paziente recupera.

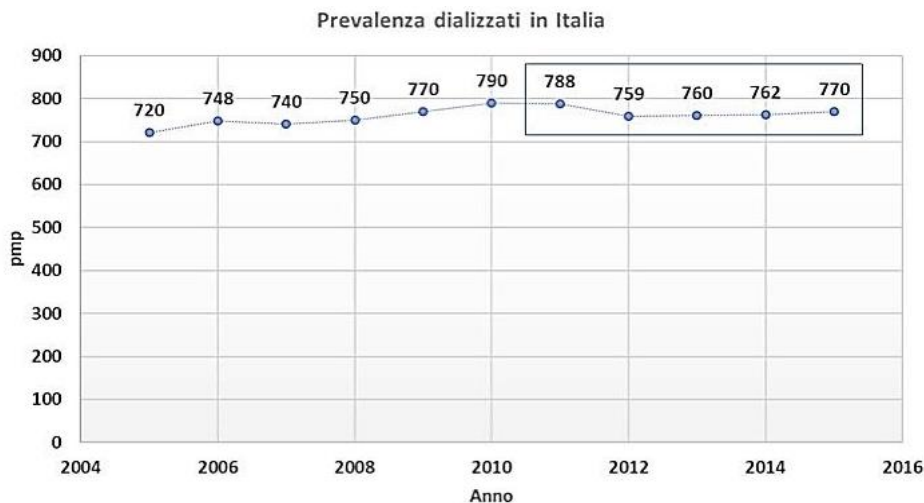
Il Registro Italiano di Dialisi e Trapianto (RIDT), in questo senso, rappresenta uno strumento di fondamentale importanza in quanto permette di riassumere in maniera molto sintetica i dati relativi ai pazienti in trattamento sostitutivo della funzione renale in Italia consentendo di valutare l'efficacia dei diversi approcci terapeutici ed il miglioramento o peggioramento delle condizioni generali degli stessi. L'ultimo report, che si riferisce all'anno 2015, descrive una situazione sovrapponibile a quella degli ultimi tre anni.

La copertura del RIDT risulta essere del 96%.



L'incidenza in Italia tende a ridursi a 153 pazienti per milione di abitanti mentre negli USA ha raggiunto valori preoccupanti di circa 350 pazienti per milione. L'età dei pazienti ESRD incidenti va invece sempre più alzandosi infatti coloro che iniziano il trattamento dialitico presentano per circa il 35% un'età compresa tra i 70 ed i 79 anni e per il 20% circa tra gli 80 e gli 89 anni. Per quanto riguarda invece la prevalenza dei pazienti in

ESRD in Italia si è stimato un discreto incremento passando da 760 pazienti per milione nei due anni precedenti a 770.



Per alcune regioni, segnatamente per Veneto e Trentino Alto Adige, la prevalenza risulta particolarmente bassa, assestandosi intorno a 500 pazienti per milione, cioè circa un terzo in meno della media italiana. In tutto questo bisogna considerare che oggi in Italia si contano circa 45.000 pazienti in dialisi. La mortalità annua nella popolazione dialitica italiana è pari a circa il 16%, mentre la vita media in dialisi risulta essere superiore ai 6 anni. Per quanto riguarda invece la sopravvivenza, l'Italia vanta di un grandissimo risultato di 6.3 anni rispetto alla media europea di 5.1. I confronti, però, devono tener conto di fattori che non sempre è possibile emendare o rendere comparabili poichè la mortalità precoce in dialisi dipende sicuramente dal riferimento tardivo alle strutture, dall'età anagrafica e dialitica e dalle comorbidità che, in alcuni Paesi e non in altri, possono indurre anche una sorta di selezione negativa nei pazienti incidenti. A questo c'è da aggiungere che i Registri non iniziano

l'osservazione della dialisi cronica nello stesso momento per cui quanto più precoce è l'inizio dell'osservazione tanto maggiore risulta la mortalità (acuta).

Le nefropatie rappresentano senza dubbio una delle voci principali, sia per l'elevato numero di pazienti affetti, peraltro sempre crescente, anche a causa dell'allungamento progressivo della vita media, sia perché la malattia renale porta progressivamente il paziente alla condizione di dializzato, che comporta notevolissimo impatto sociale. La dialisi è una tecnica terapeutica che ha rivoluzionato in pochi anni la gestione clinica del paziente nefropatico e che ha raggiunto livelli tecnici di eccellenza, permettendo una buona sopravvivenza a lungo termine ed una qualità della vita sempre migliore. Questo progresso medico e tecnologico ha consentito ad un numero sempre crescente di pazienti di entrare in un programma terapeutico dialitico, sia di emodialisi che di dialisi peritoneale, ed il numero di pazienti in trattamento dialitico cronico è andato progressivamente crescendo negli anni. Tutto ciò si deve ad un progresso che ha interessato contemporaneamente sia la tecnica dialitica stessa, che le terapie di supporto e la qualità dell'assistenza al paziente dializzato.

Nel mondo scientifico vi è accordo totale sul fatto che la qualità della vita dei pazienti sia legata alla loro funzione nelle attività di relazione quotidiana, alla loro psicologia ed alla capacità di mantenere delle adeguate dimensioni professionali e sociali. In questo ambito, nonostante tutti i progressi tecnologici e medici illustrati, esistono ancora notevolissimi problemi, tanto che una elevata percentuale di

pazienti dializzati presenta sintomi psicologici cronici, una alterazione delle attività giornaliere e della funzione sociale ed una riabilitazione professionale incompleta. E' indubbio che tale incompleta accettazione da parte del paziente della condizione di malato cronico spiega chiaramente perché il paziente dializzato ambisca ad eseguire sempre un trapianto renale, che rappresenta la terapia di scelta del paziente con insufficienza renale cronica.

La valutazione della QoL nel paziente dializzato in attesa di trapianto renale ha assunto quindi un'importanza fondamentale per la pianificazione dell'assistenza ed è da considerarsi un'importante indicatore dell'efficacia dei trattamenti. Allo stato attuale, i fattori che sono maggiormente associati a buoni livelli di QoL rimangono poco chiari. Fattori clinici come la severità della malattia, la *compliance*, le malattie concomitanti, la nutrizione e il tipo di dialisi, spiegano una bassa percentuale di variabilità tra i pazienti. Da una revisione della letteratura è emerso che negli ultimi anni i ricercatori hanno posto la loro attenzione sul contributo di un'altra serie di fattori, come quelli psicosociali.

Lo studio dei *fattori psicosociali* (sostegno sociale percepito ed effettivo, relazioni sociali, tratti di personalità, tono dell'umore, affettività, integrità cognitiva, processo di *coping*, stress) che influenzano la QoL dei pazienti in stadio avanzato della malattia renale è fondamentale per identificare i rischi e i fattori protettivi che possono essere oggetto di programmi di intervento per migliorare la QoL del paziente. I costrutti psicosociali che hanno la più forte associazione con la QoL sono l'affettività e il tono dell'umore, lo stress e la capacità di fronteggiarlo e

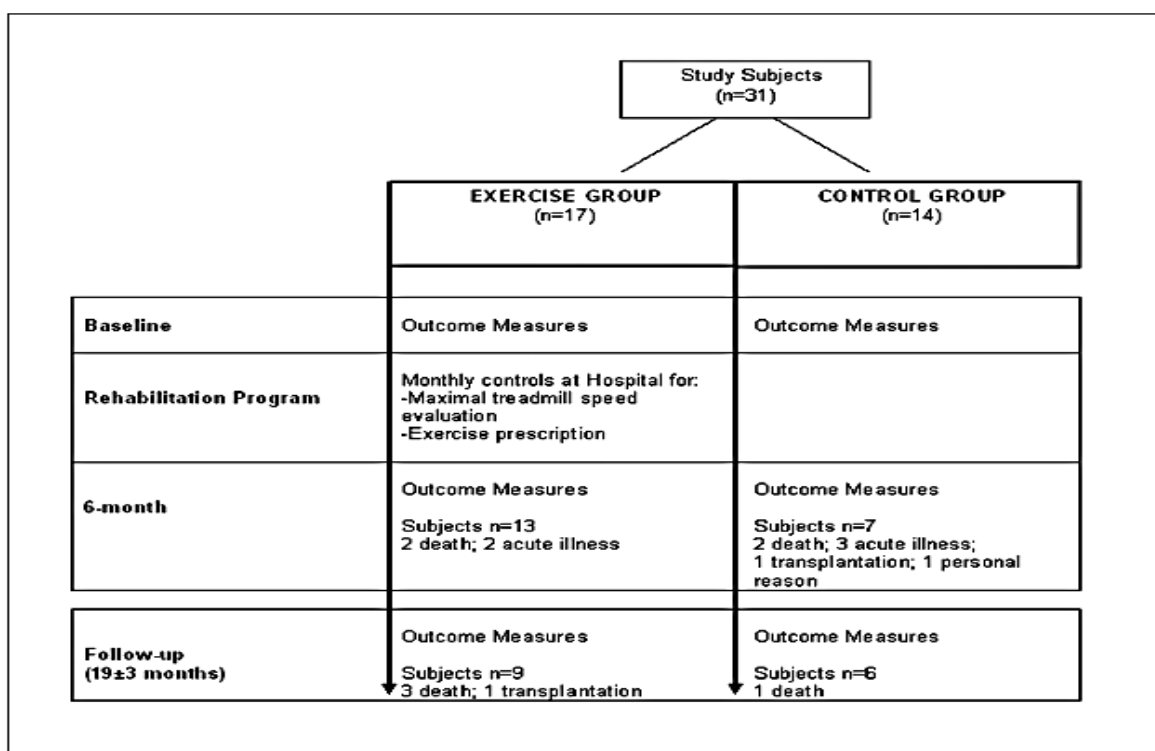
l'integrità delle funzioni cognitive (ovvero deficit di attenzione e memoria). Diversi studi suggeriscono come la QoL sia prevalentemente determinata dallo stile di coping e dal tono dell'umore (come ad esempio la depressione) piuttosto che dalla salute fisica. La QoL dei pazienti con insufficienza renale cronica dipende, oltre che dai numerosi fattori sopra citati, anche, come già accennato, dal tipo di trattamento. A tal proposito lo studio condotto da Landreneau e collaboratori (Landreneau et al., 2010) suggerisce che, con il trapianto renale, i benefici della QoL sono nettamente migliori rispetto all'emodialisi (dopo l'immediata riduzione delle reazioni immunosoppressive).

7.La performance del paziente dializzato e l'intervento attraverso un programma di esercizio a domicilio:

lo studio pilota

Tutte le considerazioni precedentemente esposte sono alla base di uno studio sull'esercizio fisico pubblicato su JN dal professor Manfredini insieme al gruppo di nefrologi di Ferrara. Nell'incoraggiante studio pilota che ha preceduto EXCITE, furono messi a confronto due gruppi di pazienti: il primo di 17 soggetti, denominato Exercise Group, e il secondo di controllo di 14 soggetti. Ai pazienti del primo gruppo, in base alle loro caratteristiche desunte dai test basali effettuati, veniva prescritto, a domicilio nei giorni di non-dialisi, un esercizio fisico consistente nel camminare per 5-10 minuti ad un passo cadenzato da un metronomo. L'altro gruppo, invece, svolgeva le usuali attività quotidiane. Al tempo zero, dopo 6 mesi e dopo 19 ± 3 mesi (follow-up), veniva eseguito il 6MWD (six-minute walking distance), che consiste nella misurazione della distanza che il paziente riesce a ricoprire in 6 minuti. Oltre alla performance fisica valutata tramite il 6MWD test, venivano stimate altre due misure di outcome e cioè la qualità di vita (HRQoL) tramite lo score dell'SF36 opportunamente compilato dai pazienti e la sensazione di fatica post-dialisi mediante un punteggio di severità (da 0=assente a 5=severo). Lo studio fu completato da 20 pazienti (13 del gruppo E, 7 del gruppo C) e tutti i soggetti del gruppo E oltre a risultare complianti col programma assegnatogli, compilarono in tutte le sue parti il diario di allenamento. La media del tempo di

allenamento era di 45 ± 36 ore mentre la media della velocità di percorrenza era pari a 2.4 ± 0.5 km/h. Durante ogni sessione di allenamento non veniva registrato nessun sintomo limitante e/o fatica fisica.



7.1 Performance fisica: risultati

Nel gruppo E la performance fisica migliorò in maniera estremamente significativa. Infatti, l'incremento del 6MWD stimato a 6 mesi era di 351 ± 118 metri ($p=0.0007$) contro i 308 ± 105 registrati al basale. Non fu trovata nessuna associazione tra la variazione di performance e i valori basali o l'esecuzione degli esercizi. Viceversa, nel gruppo C, il 6MWD stimato a 6 mesi risultò essere pressoché identico ai valori basali 271 ± 76 metri contro i 275 ± 69 .

7.2 HRQoL e fatica post-dialisi: risultati

Nel gruppo E, la qualità di vita, il dolore fisico e la funzionalità cognitiva mostravano un miglioramento significativo (rispettivamente, $p=0.042$, $p=0.034$, $p=0.031$). Allo stesso modo, le variazioni della funzionalità fisica e della salute mentale erano correlate ai valori di 6MWD (rispettivamente, $r=0.565$, $p=0.044$ e $r=0.567$, $p=0.043$). I risultati ottenuti confermavano anche che la fatica post-dialisi e i tempi di recupero si riducevano significativamente (rispettivamente, $p=0.039$, $p=0.025$). Per quanto riguarda il gruppo C invece, si osservò un peggioramento di salute generale ($p=0.043$). Infatti, i risultati indicavano una riduzione della qualità di vita e delle funzioni cognitive e valori riferiti alla fatica post-dialisi e tempi di recupero praticamente identici tra basale e 6 mesi. A conferma di ciò, fu dimostrato, che anche l'analisi intra-gruppo risultava statisticamente non significativa.

PHYSICAL CAPACITY, SF-36 SCALE SCORES, POSTDIALYSIS FATIGUE SCORE AND RECOVERY TIME VALUE FOR THOSE IN THE 2 GROUPS WHO COMPLETED THE STUDY

Subjects	E group			C group		
	Baseline (n=13)	After 6 months (n=13)	Follow-up (n=9)	Baseline (n=7)	After 6 months (n=7)	Follow-up (n=6)
Physical capacity						
6MWD (m)	308 ± 105	351 ± 118**	319 ± 136†	275 ± 69	271 ± 76	204 ± 137††
HR _{6MWT} (beats/min)	85 ± 10	83 ± 9	84 ± 7	87 ± 14	88 ± 11	88 ± 12
Δ 6MWD m/mo	-	-	-0.13 ± 1.72	-	-	-3.43 ± 3.24§
SF-36 score						
GH	37 ± 22	33 ± 17	30 ± 16	35 ± 25	26 ± 26*	31 ± 22
PF	53 ± 25	63 ± 22	65 ± 19	51 ± 28	46 ± 30	51 ± 30
PR	43 ± 40	83 ± 32*	89 ± 17†	41 ± 44	62 ± 44	13 ± 21
ER	64 ± 46	77 ± 38	81 ± 28	58 ± 37	62 ± 45	89 ± 17
SF	69 ± 29	80 ± 20	71 ± 26	77 ± 23	73 ± 24	81 ± 25
BP	61 ± 39	72 ± 30*	56 ± 30	59 ± 29	50 ± 30	55 ± 29
VT	55 ± 26	57 ± 16	56 ± 25	57 ± 20	51 ± 20	50 ± 16
MH	53 ± 22	69 ± 18*	76 ± 16†	53 ± 10	54 ± 12	68 ± 11††
Postdialysis fatigue						
Fatigue score	2.8 ± 1.4	2.3 ± 1.6*	2.8 ± 1.3	2.6 ± 0.6	2.6 ± 1.1	3.3 ± 1.6
Recovery time (hours)	3.4 ± 2.8	2.6 ± 3.05*	3.4 ± 2.7	4.6 ± 5.2	4.6 ± 5.2	11.2 ± 11.3

7.3 Follow-up: risultati

Al follow-up furono rivalutati 15 pazienti (9 del gruppo E, 6 del gruppo C). I risultati mostravano che i valori sulla performance fisica nel gruppo E erano simili a quelli stimati al basale con una riduzione media di 0.13 ± 1.7 m/mese. Il 6MWD si riduceva significativamente alla fine del programma dei 6 mesi ($p=0.013$). Nel gruppo C, invece, si stimava una riduzione significativa sia rispetto ai risultati basali ($p=0.026$) che al termine del programma dei 6 mesi ($p=0.05$). L'analisi inter-gruppo per il 6MWD non era statisticamente significativa. Per quanto concerne gli score relativi alla qualità di vita si osservò un miglioramento significativo nel gruppo E, viceversa, nel gruppo C, i risultati erano sovrapponibili a quelli precedenti ad eccezione della salute mentale che era significativamente incrementata sia rispetto al basale che ai 6 mesi (rispettivamente, $p=0.042$; $p=0.002$). Analizzando successivamente i dati circa la fatica post-dialisi ed i tempi di recupero, nei due gruppi, non vennero registrate variazioni se non minimi miglioramenti non statisticamente significativi.

L'originalità di questo studio sta nel dimostrare che un programma individuale di esercizio fisico a bassa intensità prescritto in ospedale ed eseguito autonomamente a casa migliora, nei pazienti con ESRD, la performance fisica, le funzioni cognitive, la qualità di vita, la fatica post-dialisi ed i tempi di recupero. Un altro importante risultato ottenuto è l'impatto positivo che lo studio ha avuto nei confronti dello stile di vita dei soggetti del gruppo E, poiché, anche dopo il termine del programma di esercizio prescritto in ospedale, i pazienti dializzati non hanno smesso di praticare attività fisica e questo ha permesso un miglioramento

generale della salute. Ovviamente, lo studio pilota descritto presenta dei limiti: numero ridotto di pazienti, studio clinico in aperto, incidenza di dropouts elevata, dati archiviati da figure sanitarie differenti etc.

È proprio da qui che nasce lo studio EXCITE.

8.DOPPS vs EXCITE: la terapia dell'esercizio fisico in dialisi

Vari studi condotti negli anni novanta su dati di registro o singoli centri hanno messo in luce una grande variabilità per quanto riguarda gli outcome dei pazienti in dialisi. In particolare, è stato riportato che il rischio relativo di morte dei pazienti uremici statunitensi è rispettivamente maggiore del 15% e 33% paragonato a quello dei pazienti europei e giapponesi. Inoltre, venendo a dati più vicini alla nostra situazione nazionale, anche in uno studio di confronto fra realtà dialitica statunitense e lombarda, è stato dimostrato che, pur correggendo per diverse condizioni di comorbidità, il rischio relativo di morte nei pazienti emodializzati era del 36% più basso in Lombardia rispetto agli USA. Tuttavia, dati i limiti dei registri che, per ragioni di costi e laboriosità del completo censimento dei pazienti, raccolgono solo poche informazioni riguardanti pratiche cliniche e caratteristiche individuali dei pazienti, non è possibile stabilire quanto di queste differenze di mortalità siano correlate a variazioni dei fattori di rischio e comorbidità (per esempio, differenti prevalenze di cardiopatie o altre patologie) e quanto siano da attribuire, invece, a variazione delle cure fornite ai pazienti. Per rispondere ad alcuni di questi limiti, a partire dal 1996, è stato avviato, dapprima negli Stati Uniti e successivamente in cinque delle maggiori nazioni europee (Italia, Germania, Francia, Gran Bretagna, Spagna) ed in Giappone, lo studio DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study).

Lo studio DOPPS è stato avviato in modo sincrono, in Italia e nel resto d'Europa, nel giugno 1998, e si è concluso nel novembre 2000. A questa prima fase ne è seguita una seconda, avviata nel 2002, con estensione dello studio ad altre 5 nazioni (Australia, Nuova Zelanda, Canada, Belgio, Svezia). Il DOPPS è uno studio prospettico, osservazionale, dei modelli di pratica clinica e degli outcome associati in pazienti affetti da insufficienza renale terminale sottoposti a trattamento emodialitico. Mediante un disegno di campionamento casuale dei centri dialisi e dei pazienti dei sette Paesi studiati, lo studio DOPPS ha consentito la raccolta di dati relativi a caratteristiche demografiche, comorbidità, outcome clinici e pratiche di trattamento con ampiezza di respiro e definizione di dettaglio mai tentati prima. L'interesse suscitato in ambito nefrologico dai risultati dello studio DOPPS è stato crescente. Infatti, la corretta interpretazione di questi risultati suggerirà le modifiche da apportare all'attuale pratica clinica per migliorare la qualità di vita e ridurre la morbilità e la mortalità dei pazienti dializzati. Questo studio definisce l'“esercizio regolare” come un'attività fisica svolta una o più volte alla settimana ma, in base a quanto riferiva lo stesso paziente, solo il 47,4 % dei soggetti eseguiva un esercizio fisico costante. La probabilità di fare attività era del 38% più alta nei pazienti dializzati in Centri che offrivano uno specifico programma. In Italia si registrava il dato peggiore, con oltre l'80 % dei pazienti che non faceva mai, o meno di una volta alla settimana, un qualsivoglia esercizio. L'altro 20% dichiarava di fare una certa attività fisica, con varia frequenza settimanale. Nessun Centro dialisi in Italia, tra quelli esaminati, offriva un regolare programma di esercizio durante la dialisi, mentre meno del

10 % dei pazienti erano trattati in Centri con un qualche programma di esercizio.

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

Partendo dai dati della letteratura e da tutte le considerazioni appena fatte, in Italia si è dato corso ad uno studio, denominato EXCITE (EXerCise Introduction To Enhance performance in dialysis), multicentrico, randomizzato e controllato, indirizzato ai pazienti in trattamento dialitico. Esso ha lo scopo di testare se un semplice programma di esercizio di marcia prescritto nel Centro dialisi, ma eseguito a domicilio, possa migliorare la forma fisica dei soggetti in dialisi. L'esercizio prescritto è lo stesso consigliato nello studio pilota. Le valutazioni fatte al tempo zero, a 6, 18 e 36 mesi prevedono il 6MWD, il *5Sit-to-stand* (5STS) test (tempo necessario per completare 5 cicli di seduta/alzata da una sedia) e l'SF36, per studiare la qualità della vita.

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

quella valutata nel 6MWD, predice un alto rischio di mortalità, eventi cardiovascolari e ospedalizzazioni. È ormai noto, che i pazienti dializzati con ESRD che superano i 65 anni di età, costituiscono una popolazione in continua espansione e sebbene il trattamento dialitico incrementi le aspettative di vita tra i pazienti più anziani in dialisi cronica, molti pazienti uremici soffrono di innumerevoli disturbi fisici. Per di più, l'inevitabile associazione tra l'invecchiamento ed il declino della massa muscolare, rende l'esercizio fisico un potenziale metodo per controbilanciare il peggioramento e le funzionalità della massa muscolare in relazione all'età.

Con questa idea di fondo, abbiamo disegnato un'analisi secondaria dell'EXCITE circa l'efficacia e la sicurezza di un programma di esercizio fisico base a bassa intensità sulle prestazioni fisiche e la qualità di vita nei pazienti con età superiore ai 65 anni.

9.L'EXCITE:

Lo studio EXCITE (EXerCise Introduction To Enhance performance in dialysis patients trial) è un trial clinico randomizzato, controllato e multicentrico (9 centri partecipanti: Reggio Calabria, Ferrara, Milano-Maggiore, Milano-Multimedica, Catanzaro-Policlinico, Catanzaro Osp.Pugliese, Catania, Imola e Pisa) che ha l'obiettivo di testare nei pazienti con stadio G5-CKD l'efficacia di un programma di esercizio fisico individuale di *walking* a bassa intensità (gruppo di esercizio) rispetto alle cure standard (gruppo di controllo) valutando la capacità funzionale ed altri *endpoint* clinici. Il 6-minute walking distances (6MWD) ed il 5-time Sit-To-Stand (5STS) tests, insieme alla qualità di vita, sono i principali outcome misurati dal trial. I pazienti del gruppo di controllo hanno ricevuto le cure usuali e raccomandazioni generiche per il mantenimento di uno stile di vita attivo. I pazienti del gruppo attivo sono stati istruiti per eseguire a casa un programma di esercizio fisico personalizzato ed a bassa intensità. L'esercizio fisico domiciliare è stato valutato tramite un metronomo (Seiko DM50; Seiko Ltd., Japan) distribuito a tutti i pazienti dello studio. La carica residua della batteria del dispositivo è stata utilizzata alla fine della sessione allenante come variabile per stimare la compliance al programma di allenamento da parte dei pazienti.

I criteri di esclusione includevano limitazioni fisiche (amputazioni) o cliniche (angina, malattie che richiedevano ospedalizzazione, danni cardiaci classe NYHA4) per la mobilità o basso grado di idoneità fisica,

cioè l'abilità di percorrere 550 metri in sei minuti durante lo standard walking test. Al fine di bilanciare l'allocazione dei pazienti con malattie cardiache nei due gruppi di trattamento, la randomizzazione è stata stratificata per classe NYHA. L'intero programma di esercizio è stato supervisionato dal team di riabilitazione (Università di Ferrara) che ha garantito la formazione del personale di dialisi e la verifica della performance dell'esercizio. Lo stesso personale di dialisi ha ricevuto informazioni dettagliate circa il programma di allenamento domiciliare e circa i test di performance fisica assistendo ed aiutando il team di riabilitazione durante la fase di training dello studio. Inoltre, durante tutto lo studio, gli infermieri hanno incoraggiato e sostenuto tutti i pazienti del braccio attivo affinché fossero complianti al programma prescritto e fornendo loro una valutazione giornaliera in modo da stimolarli e gratificarli. I componenti del team di riabilitazione invece, erano in contatto con i pazienti e gli infermieri solamente durante la fase di training e le sessioni dei test senza che venisse adottata nessuna misura specifica per nascondere loro l'allocazione dei pazienti. L'analisi secondaria è stata focalizzata su un gruppo di pazienti partecipanti allo studio con età superiore ai 65 anni (n=115) .

9.1 Dati di laboratorio:

Tramite i metodi standard, che rientrano nella routine dei laboratori clinici, sono stati dosati: colesterolo, trigliceridi, emoglobina, albumina, calcio, fosforo, PTH, glucosio e PCR.

9.2 Test di capacità funzionale:

Le sessioni dei test erano sempre organizzati nei giorni di non dialisi, 24 ore dopo la seduta dialitica, o la mattina (tra le 7 e le 13) o nel pomeriggio (tra le 14 e le 18). La capacità funzionale era testata sia nel braccio di esercizio che nel braccio di controllo ed era eseguita al basale e dopo 6 mesi, utilizzando il 6MWD ed il 5STS. Ai pazienti del gruppo di controllo non vennero date raccomandazioni sull'attività fisica, solo consigli per uno stile di vita attivo.

9.3 Qualità di vita:

La qualità di vita era stimata tramite il KDQOL-SF nella versione italiana e specificatamente validata in un campione di pazienti italiani con CKD. Quando necessario, la compilazione delle risposte del KDQOL-SF era assistita da un'infermiera che non conosceva il gruppo di allocazione del paziente. Per lo scopo dello studio, nell'analisi dei dati erano considerati solo i cambiamenti che si verificavano durante il follow-up dei sei mesi.

9.4 Analisi statistica:

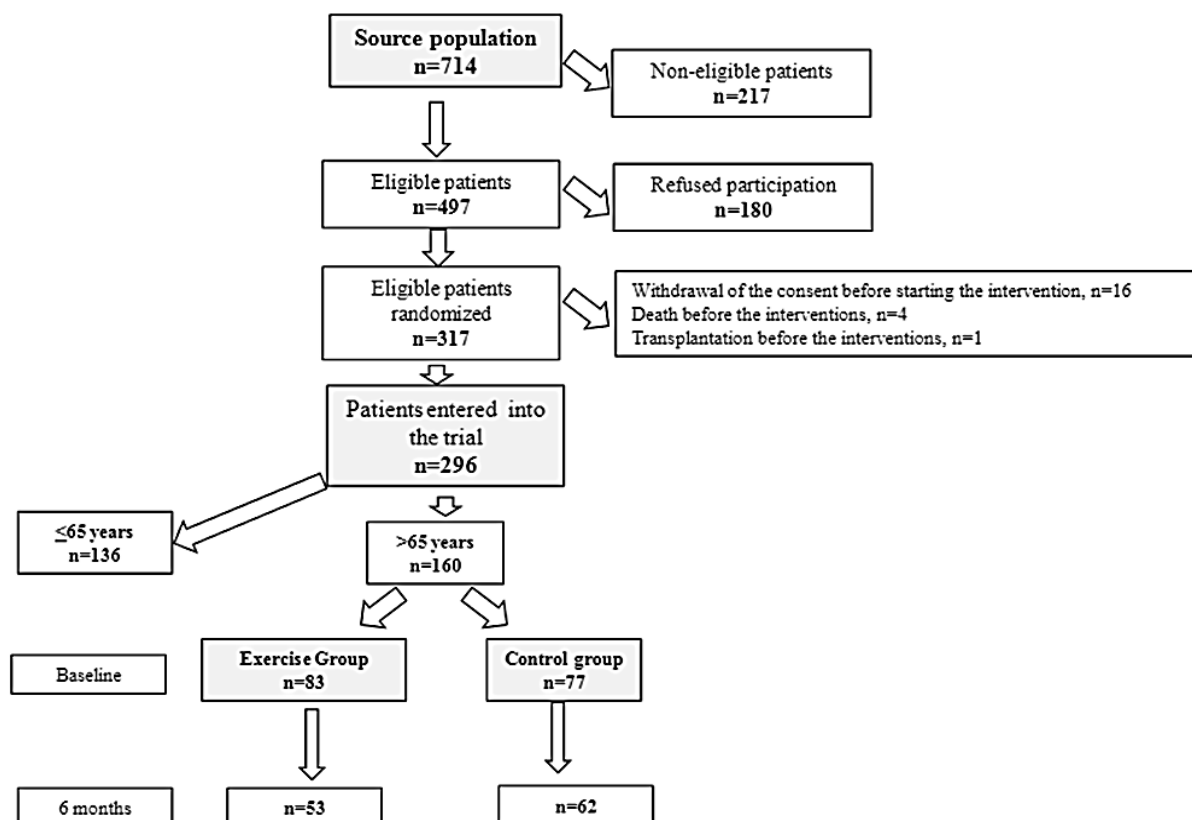
I dati sono espressi come media e deviazione standard, mediana e range interquartile o come frequenza percentuale mentre la comparazione tra i gruppi è stata eseguita tramite t-test indipendente, test Mann–Whitney o test del chi-quadro. Le comparazioni intra-gruppo vennero fatte tramite t-test per dati appaiati o con il test di Wilcoxon. Le differenze tra ed intra-gruppo sono state espresse come media ed intervallo di confidenza al 95%. L'approccio dell'intention-to-treat (ITT) è stato utilizzato per gli outcome dello studio primario. Il potenziale effetto confondente delle

variabili basali che differivano (con $P < 0.10$) tra i due bracci di studio su i risultati della ricerca sono stati testati tramite l'analisi di regressione lineare.

9.5 Caratteristiche dei due gruppi di studio :

Il diagramma CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) che descrive il flusso dei pazienti nel trial è mostrato in Fig1. La popolazione di origine era composta da 714 pazienti dializzati di 13 Unità di Nefrologia partecipanti allo studio e tra questi 418 furono esclusi per diversi motivi. Quindi, sono stati randomizzati 296 pazienti di 9 centri per il walking test ($n=151$) o per le cure usuali/attività fisica normale ($n=145$). Come raffigurato, 160 pazienti dei 296 (54%) hanno soddisfatto il criterio dell'età superiore ai 65 anni (braccio attivo $n=83$; braccio controllo $n=77$) e sono stati considerati per l'analisi secondaria.

Figura1. Diagramma CONSORT dei pazienti EXCITE



I pazienti anziani dei due bracci di studio che hanno terminato lo studio a sei mesi (braccio attivo n=53, braccio controllo n=62) erano abbastanza simili per dati demografici, clinici e biochimici (Tabella1) ma differenti per BMI, pressione arteriosa sistolica, emoglobina e albumina che erano più alti nei pazienti del gruppo attivo rispetto a quelli del gruppo di controllo. Inoltre, i pazienti del gruppo attivo avevano una storia clinica caratterizzata da una frequenza minore di stroke/TIA. Peraltro, nei pazienti del gruppo attivo, rispetto al gruppo di controllo, l'età era più bassa e la pressione arteriosa diastolica più alta (rispettivamente, $P=0.06$ e $P=0.07$). Tra i pazienti allocati nel gruppo attivo, 26 (49%) avevano una bassa aderenza al programma di esercizio fisico mentre per 27 era alta (51%).

Tabella 1. Dati demografici, clinici e biochimici dei pazienti che hanno completato lo studio.

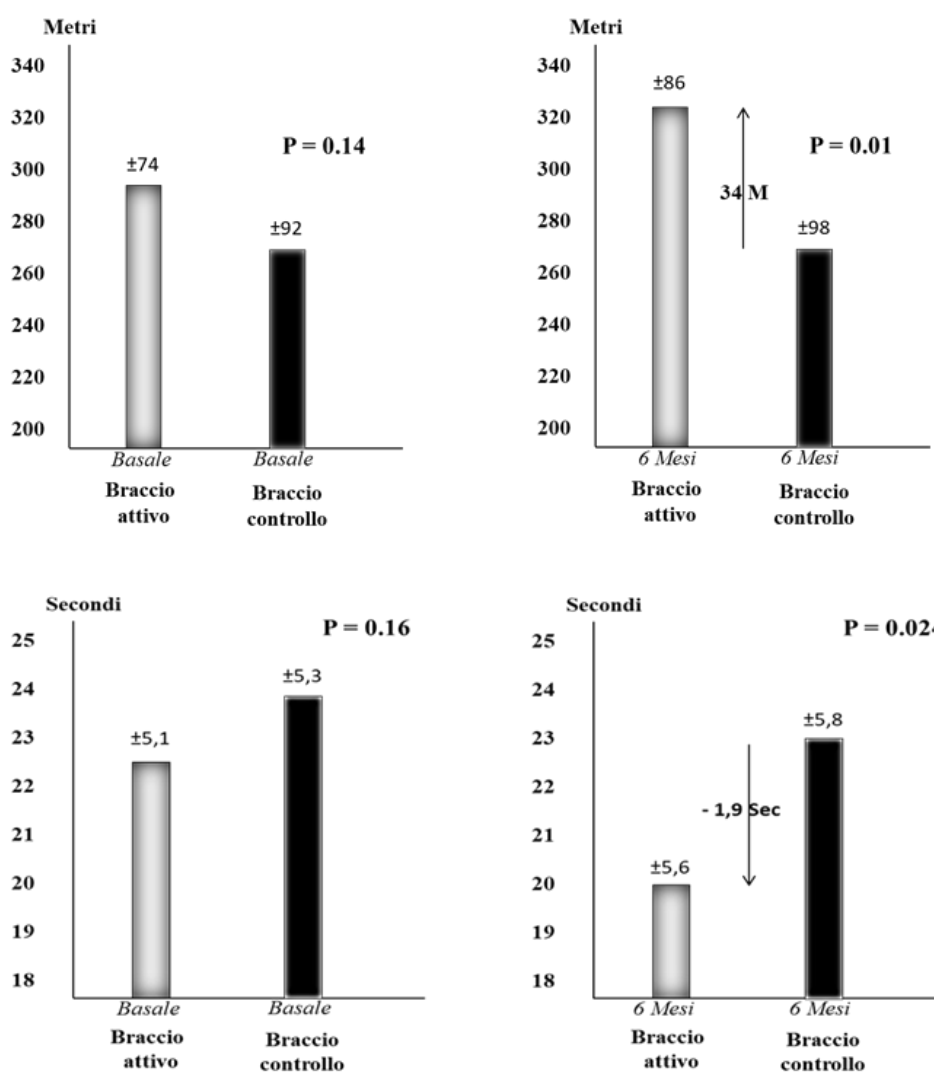
	Active arm (n=53)	Control arm (n=62)	P Value
Age, yr	73±5	75±6	0.06
Men, %	64	66	0.82
Hemodialysis/CAPD, n	44/9	55/6	0.25
BMI, Kg/m ²	27±4	25±3	0.01
Smokers, %	17	8	0.16
Diabetics, %	17	20	0.75
Myocardial infarction, %	15	19	0.55
Stroke/transient ischemic attack, %	4	16	0.03
Anginal episodes, %	11	16	0.46
Arrhythmia, %	17	13	0.54
Heart failure, %	19	27	0.28
Peripheral vascular disease, %	7	16	0.16
History of neoplasia, %	21	28	0.38
Antihypertensive therapy, %	78	64	0.11
NYHA class, %			0.32
I	40	33	
II	36	37	
III-IV	23	30	
Mobility, %			
Assisted	6	5	0.86
Independent	94	95	
Six-Minute Walking Distance, mts	294±74	271±92	0.14
5-time Sit-to Stand Test, sec	22.5±5.1	23.9±5.3	0.16

9.6 Effetto del programma di allenamento domiciliare sulla capacità funzionale e sugli altri parametri:

Al basale, il 6MWD ed il 5STS, non differivano significativamente tra i due gruppi di studio (tabella1). A 6 mesi, sia il 6MWD (6 mesi: 327±86 metri vs *basale*: 294±74 metri; comparazione intra-gruppo, P<0.001) che il 5STS (6 mesi: 19.8±5.6 secondi vs *basale*: 22.5±5.1 secondi; comparazione intra-gruppo, P<0.001) migliorava nel gruppo di esercizio

mentre non cambiava nel gruppo di controllo (6MWD, 6 mesi: 270±98 metri vs *basale*: 271±92 metri; comparazione intra-gruppo, P=0.98; 5STS, 6 mesi: 23.1±5.8 secondi vs *basale*: 23.9±5.3 secondi; comparazione intra-gruppo, P=0.25). Le differenze tra i gruppi (6mesi-basale) nel 6MWD (+34.0 metri, 95% CI: 14.4 a 53.5 metri) e nel 5STS (-1.9 secondi, 95% CI: -3.6 a -0.3 secondi) erano statisticamente significative (rispettivamente, P=0.001 e P=0.024). Le differenze tra i bracci del 6MWD e del 5STS rimanevano significative (rispettivamente, P<0.001 e P=0.034) anche dopo aggiustamento delle variabili basali che erano differenti (con P<0.10) tra i due bracci di studio.

Figura2. Effetti dello studio di intervento circa il 6MWD ed il 5STS test nei due gruppi



Per quanto riguarda invece i cambiamenti dei biomarcatori clinici e biochimici avvenuti durante i sei mesi non si sono registrate importanti variazioni. Infatti, nel gruppo di esercizio, l'unica variabile per la quale si è stimata una differenza intra-gruppo significativa è l'Albumina ($p=0.01$) la quale, dopo i sei mesi, tende a ridursi rimanendo invece identica nel gruppo di controllo. Rimangono invariate la pressione arteriosa sistolica e diastolica, i trigliceridi ed il colesterolo, la frequenza cardiaca, il calcio ed il fosforo, la glicemia. Subiscono degli incrementi, comunque non significativi, la PCR e l'Emoglobina ed allo stesso modo si riduce il PTH. Nel gruppo di controllo l'unica differenza intra-gruppo significativa riguarda l'incremento dei trigliceridi ($p=0.03$). Nello stesso gruppo, anche se non significativo, si è stimato un incremento della pressione arteriosa sistolica, della PCR, del colesterolo e dell'emoglobina mentre sono risultate pressoché identiche tutte le altre variabili. A fronte di questi ultimi risultati descritti bisogna comunque considerare non solo il particolare tipo di pazienti caratterizzati da equilibri clinici e biochimici molto sensibili ma anche i numerosi e svariati trattamenti farmacologici ai quali devono costantemente sottoporsi.

Tabella Supplementare 1. Differenze entro e tra bracci di dati emodinamici e biochimici

	Active group				Control group				Active vs Control group	
	baseline	6 months	Changes (6 months-baseline)	P	baseline	6 months	Changes (6 months-baseline)	P	Between-arms difference in changes	P
Systolic BP, mmHg	***134 (128-139)	135 (131-139)	1.4 (from -3.1 to 6.0)	0.53	125 (121-129)	129 (124-133)	4.1 (from -0.6 to 8.8)	0.09	2.7 (from -3.9 to 9.2)	0.42
Diastolic BP, mmHg	70 (68-72)	70 (68-73)	0.3 (from -1.8 to 2.8)	0.66	66 (63-69)	67 (64-70)	0.7 (from -1.9 to 3.3)	0.58	0.2 (-3.2 to 3.7)	0.90
Heart rate, beats/min	72 (70-75)	73 (71-76)	1.1 (from -1.3 to 3.5)	0.36	73 (71-75)	72 (70-75)	-0.4 (from -2.3 to 1.6)	0.71	-1.5 (from -4.5 to 1.6)	0.35
Albumin, g/dl	*3.8 (3.7-3.9)	3.6 (3.5-3.8)	-0.14 (from -0.24 to -0.03)	0.01	3.6 (3.5-3.8)	3.6 (3.5-3.7)	-0.06 (from -0.16 to 0.05)	0.29	0.08 (from -0.06 to 0.23)	0.27
Cholesterol, mg/dl	161(150-172)	164 (153-174)	2.38 (from -3.89 to 8.66)	0.45	163 (153-174)	169 (158-179)	5.19 (from -2.23 to 12.62)	0.17	2.81 (from -6.78 to 12.40)	0.56
Triglycerides, mg/dl	155 (133-178)	168 (138-198)	12.49 (from -7.42 to 32.39)	0.21	143 (124-162)	160 (135-186)	17.55 (from 1.76 to 33.34)	0.03	5.07 (from -19.99 to 30.12)	0.69
Glycemia, mg/dl	112 (99-123)	116 (97-136)	3.0 (from -13.9 to 23.9)	0.59	104 (96-113)	103 (95-110)	-1.8 (from -7.9 to 4.2)	0.54	-6.9 (from -26.6 to 12.9)	0.49
Hemoglobin, g/dl	**11.6 (11.3-12.0)	11.8 (11.4-12.2)	0.18 (from -0.25 to 0.61)	0.40	11.0(10.7-11.4)	11.4 (11.1-11.7)	0.39 (from -0.03 to 0.82)	0.07	0.21 (from -0.38 to 0.81)	0.48
Calcium, mg/dl	8.9 (8.6-9.1)	8.6 (8.3-8.9)	-0.22 (from -0.55 to 0.11)	0.18	8.9 (8.7-9.1)	8.5 (8.1-8.9)	-0.39 (from -0.82 to 0.05)	0.80	-0.17 (from -0.70 to 0.37)	0.54
Phosphate, mg/dl	4.7 (4.2-5.1)	4.7 (4.4-5.1)	0.08 (from -0.38 to 0.54)	0.73	4.1 (3.8-4.4)	4.2 (3.9-4.5)	0.09 (from -0.25 to 0.43)	0.59	0.01 (from -0.55 to 0.58)	0.97
PTHr, pg/ml	347 (265-491)	75 (67-82)	39.13 (from -57.49 to 135.77)	0.42	267 (222-312)	255 (196-315)	-11.49 (from -54.34 to 31.34)	0.59	-50.63 (from -155.66 to 54.40)	0.34
CRP, mg/L	7.4 (5.3-9.5)	12.1 (6.9-17.2)	4.70 (from -1.02 to 10.42)	0.10	7.6 (5.6-9.6)	9.3 (5.1-13.6)	1.74 (from -2.10 to 5.58)	0.37	-2.97 (from -9.78 to 3.84)	0.39

9.7 Qualità di vita:

Le differenze intra e tra i bracci di studio circa le componenti del KDQOL-SF durante i sei mesi sono specificate nella tabella 2. Come mostra questa tabella, la funzione cognitiva si riduceva significativamente nei pazienti del gruppo di controllo (P=0.04) mentre rimaneva sostanzialmente invariata in quella del gruppo attivo (P=0.78) e le differenze tra i bracci rimanevano statisticamente significative (P=0.05).

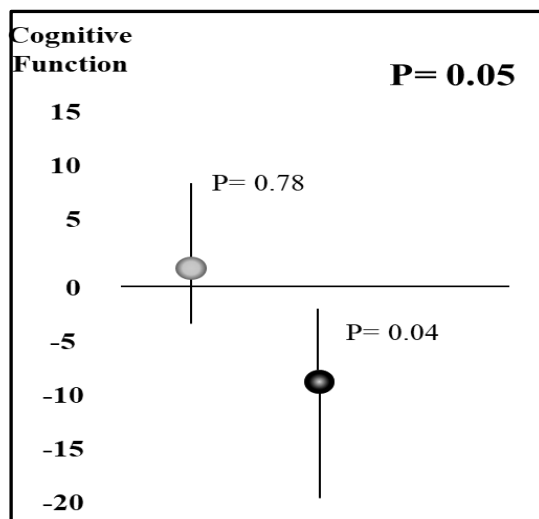


Fig3. Differenza intra-gruppo della funzione cognitiva nei due bracci di studio.

9.8 Sicurezza del programma di esercizio:

Nessun paziente è morto nel corso del trial. Durante l'esercizio, nel gruppo attivo non si sono verificati episodi di angina o altri sintomi/complicazioni. Sintomi di intensità moderata, che non hanno limitato l'esecuzione del programma, sono stati segnalati nel 54% delle sessioni eseguite da 38 pazienti e includevano fatica moderata (n=31), "gambe pesanti" o dolore alle gambe (n=29), dispnea moderata (n=19), o altri sintomi, inclusi i dolori articolari (n=14).

Tabella Supplementare 2. Differenze entro e tra bracci circa le componenti del KDQOF-SF

	Active group				Control group				Active vs Control group	
	baseline	6 months	6 months-baseline	P	baseline	6 months	6 months-baseline	P	Between-arms difference in changes	P
Symptom/problem list	75.1 (69.4-80.8)	74.2 (69.1-79.3)	-0.9 (from -5.5 to 3.6)	0.68	70.8 (66.1-75.5)	69.8 (64.9-74.7)	-1.0 (from -6.2 to 4.2)	0.70	-0.1 (from -7.2 to 7.0)	0.98
Effects of Kidney Disease	64.4 (56.4-72.4)	62.8 (55.7-69.9)	-1.6 (from -9.5 to 6.3)	0.68	63.0 (56.9-69.1)	61.8 (56.3-67.3)	-1.2 (from -7.7 to 5.3)	0.70	0.4 (from -9.6 to 10.3)	0.94
Burden of Kidney Disease	41.2 (31.8-50.6)	41.0 (33.6-48.4)	-0.2 (from -8.0 to 7.6)	0.96	38.5 (31.1-45.9)	39.8 (31.0-48.6)	1.4 (from -7.7 to 10.5)	0.76	1.5 (from -10.4 to 13.5)	0.79
Work status	13.4 (3.2-23.6)	13.2 (4.0-22.4)	-0.2 (from -6.6 to 6.1)	0.94	9.3 (2.2-16.4)	11.3 (3.5-19.1)	2.0 (from -6.7 to 10.7)	0.65	2.2 (from -8.7 to 13.1)	0.68
Cognitive function	64.1 (56.1-72.1)	65.0 (57.0-73.0)	0.8 (from -4.9 to 6.5)	0.78	67.4 (60.3-74.5)	57.8 (49.2-66.4)	-9.6 (from -18.5 to -0.7)	0.04	-10.4 (from -21.6 to 0.8)	0.05
Quality of social interaction	78.3 (73.2-83.4)	77.3 (72.4-82.2)	-0.98 (from -5.7 to 3.8)	0.68	81.4 (75.5-87.3)	74.3 (67.8-80.8)	-7.1 (from -13.7 to -0.5)	0.04	-6.1 (from -14.6 to 2.4)	0.13
Sexual function	77.2 (64.9-89.5)	69.7 (55.0-84.4)	-7.5 (from -11.3 to 6.4)	0.28	61.2 (45.7-76.7)	63.0 (48.1-77.9)	1.7 (from -16.1 to 19.5)	0.84	9.2 (from -12.6 to 31.1)	0.40
Sleep	60.5 (54.4-66.6)	64.4 (58.5-70.3)	3.9 (from -0.5 to 8.4)	0.08	54.8 (49.3-60.3)	54.9 (49.8-60.0)	0.2 (from -5.38 to 6.2)	0.95	-3.7 (from -11.6 to 4.2)	0.32
Social support	72.8 (65.7-79.9)	68.6 (61.2-76.0)	-4.2 (from -11.3 to 2.9)	0.23	69.9 (63.6-76.2)	67.7 (61.4-74.0)	-2.2 (from -9.8 to 2.6)	0.56	2.0 (from -8.4 to 12.4)	0.70
Dialysis staff encouragement	72.2 (67.7-76.7)	73.5 (68.4-78.6)	1.3 (from -3.5 to 6.1)	0.59	76.6 (72.7-80.5)	74.2 (70.3-78.1)	-2.3 (from -7.3 to 2.6)	0.35	-3.6 (from -10.6 to 3.3)	0.29
Patients satisfaction	76.7 (68.9-84.5)	74.7 (67.3-82.1)	-1.9 (from -7.5 to 3.6)	0.48	74.2 (67.7-80.7)	70.1 (63.6-76.6)	-4.1 (from -12.2 to 4.1)	0.32	-2.1 (from -12.4 to 8.2)	0.67
Physical functioning	48.6 (38.0-59.2)	50.0 (39.6-60.4)	1.4 (from -5.7 to 8.5)	0.69	45.2 (37.6-52.8)	41.4 (33.6-49.2)	-3.8 (from -12.0 to 4.4)	0.36	-5.2 (from -16.2 to 5.8)	0.34
Role physical	52.3 (37.4-67.2)	35.1 (20.2-50.0)	-17.2 (from -32.4 to -1.9)	0.03	29.7 (17.4-42)	15.8 (6.6-25.0)	-13.8 (from -28.3 to 0.7)	0.06	3.4 (from -17.5 to 24.2)	0.75
Pain	54.8 (44.2-65.4)	59.5 (50.3-68.7)	4.7 (from -4.6 to 14.0)	0.31	56.0 (47.0-65.0)	51.6 (42.6-60.6)	-4.4 (from -16.3 to 7.5)	0.46	-9.1 (from -24.4 to 6.3)	0.23
General health	37.1 (30.6-43.6)	35.5 (30.0-41.0)	-1.5 (from -8.0 to 4.9)	0.63	34.1 (29.0-39.2)	29.6 (24.5-34.7)	-4.4 (from -10.3 to 1.4)	0.13	-2.9 (from -11.6 to 5.7)	0.50
Emotional well - being	57.7 (50.1-65.3)	59.3 (52.0-66.6)	1.5 (from -4.7 to 7.8)	0.62	61.2 (54.3-68.1)	57.1 (50.4-63.8)	-4.1 (from -11.7 to 3.4)	0.27	-5.7 (from -15.8 to 4.4)	0.24
Role emotional	63.6 (48.7-78.5)	53.5 (37.6-69.4)	-10.1 (from -24.1 to 3.9)	0.15	45.0 (30.9-59.1)	29.2 (18.2-40.2)	-13.8 (from -33.2 to 1.6)	0.07	-5.7 (from -28.4 to 16.9)	0.60
Social function	87.1 (79.8-94.4)	78.3 (69.7-86.9)	-8.8 (from -17.0 to -0.6)	0.04	84.1 (78.2-90.0)	80.7 (73.4-88.0)	-3.4 (from -9.7 to 2.9)	0.28	5.4 (from -4.6 to 15.4)	0.29
Energy/fatigue	46.5 (38.7-54.3)	41.2 (32.8-49.6)	-5.3 (from -12.6 to 2.0)	0.15	45.8 (38.9-52.7)	40.8 (33.7-47.9)	-5.0 (from -12.9 to 3.0)	0.22	0.34 (from -10.7 to 11.3)	0.95

Sei pazienti hanno riportato quattro sintomi, 12 hanno riportato tre sintomi, 14 hanno riportato almeno due sintomi e solo 6 hanno riportato un sintomo durante la sessione di esercizio.

Nel gruppo di controllo non è stato registrato alcun sintomo sistemico. Complessivamente, il programma di allenamento è stato ben tollerato infatti sono state ricevute soltanto 5 telefonate dal team di riabilitazione durante il trial.

9.9 Conclusioni:

L'analisi secondaria dell'EXCITE genera l'ipotesi che un programma di esercizio fisico personalizzato ed a bassa intensità migliora, nei pazienti in dialisi con età superiore a 65 anni, la prestazione fisica e la stabilizzazione delle funzioni cognitive. I pazienti in dialisi hanno livelli estremamente bassi di funzionalità fisica e capacità di esercizio e sono spesso fisicamente inattivi. Le linee guida NKF-KDOQI indicano che tutti i pazienti in dialisi dovrebbero essere consigliati e regolarmente incoraggiati dai nefrologi e dallo staff di dialisi al fine di incrementare il loro livello di attività fisica e che la valutazione della funzionalità fisica e l'incoraggiamento per la partecipazione all'attività fisica dovrebbe rientrare nella routine del piano di cura del paziente. Sulla base di queste raccomandazioni, abbiamo progettato ed eseguito in pazienti dializzati un trial clinico controllato, randomizzato e multicentrico, *EXerCise Introduction To Enhance* (EXCITE), testando che un programma di esercizio fisico personalizzato ed a bassa intensità migliora il grado di forma fisica e la qualità di vita. Nell'analisi primaria dell'EXCITE, cioè in una popolazione dialitica con un ampio range di età (dai 25 ai 91

anni), è già stato documentato che nei pazienti in dialisi un programma di esercizio fisico domiciliare gestito dallo staff di dialisi migliora la prestazione fisica e la qualità di vita. In particolare, durante un periodo di tempo di 6 mesi si è scoperto che il 6MWD migliorava di 39 metri nel gruppo di esercizio e solo di 3 metri nel gruppo di controllo e la differenza tra i gruppi era altamente significativa ($P < 0.001$). Allo stesso modo, il test 5STS migliorava nel braccio attivo (-2.3 secondi) mentre rimaneva virtualmente invariato nel braccio di controllo dello stesso trial (-0.7 secondi) e anche questa volta la differenza tra i gruppi era statisticamente significativa ($P = 0.001$). Nella presente analisi restrittiva per i pazienti ESRD con età superiore ai 65 anni, si è dimostrato che il miglioramento del braccio attivo per il 6MWD (+33 metri) e per il 5STS (-2.7 secondi) era della stessa importanza di quello del braccio attivo dell'analisi primaria del trial (Δ 6MWD: +39 metri; Δ 5STS: -2.3 secondi) mentre non è stato trovato alcun miglioramento della prestazione fisica nei pazienti anziani del gruppo di controllo (Δ 6MWD: -1 metri, Δ 5STS: -0.8 secondi). Questi risultati sono di grande importanza poiché è stato dimostrato per la prima volta che un programma di esercizio fisico personalizzato ed a bassa intensità per i pazienti anziani in dialisi ha un effetto che è comparabile a quello osservato nella popolazione generale in ESRD con un ampio range di età (dai 25 ai 91 anni). L'EXCITE ha anche previsto la valutazione della qualità di vita nei pazienti del braccio attivo e di controllo durante un periodo di tempo di 6 mesi. La funzione cognitiva è un importante componente della qualità di vita e dello stato di salute generale che riguarda attenzione, memoria, percezione, decisione e risoluzione dei

problemi. Il peso del danneggiamento cognitivo è maggiore nei pazienti in dialisi rispetto alla popolazione generale e rappresenta una condizione disabilitante perché compromette la qualità di vita, incrementa l'utilizzo delle risorse e risulta subottimale nella cura medica. In questa analisi secondaria dell'EXCITE, si è visto che la funzione cognitiva era significativamente ridotta nei pazienti del braccio di controllo ($P=0.04$) mentre rimaneva sostanzialmente invariata in quelli del braccio attivo ($P=0.78$) e la differenza tra i bracci era al limite della significatività (0.05). Questo risultato suggerisce che l'attività fisica regolare durante un periodo di 6 mesi potrebbe stabilizzare il declino cognitivo nei pazienti anziani in dialisi e genera l'ipotesi che nella popolazione dialitica l'esercizio fisico potrebbe controbilanciare il peggioramento della funzione cognitiva relativamente all'età. Tuttavia, quest'ultima ipotesi richiede di essere ricercata in maniera specifica in studi clinici opportunamente progettati. Un altro risultato ottenuto da questo studio afferma che il programma di esercizio fisico è sicuro e ben tollerato dai pazienti anziani in ESRD. Sintomi di moderata intensità come fatica, dolore alle gambe, dispnea e dolori articolari furono registrati nel 54% delle sessioni eseguite in 38 pazienti e solo 5 telefonate furono ricevute dal team di riabilitazione che supervisionava l'attività fisica dei pazienti e la sicurezza dell'intervento per problemi relativi alla tolleranza dell'esercizio. Inoltre, non si verificò in nessuno dei due gruppi analizzati episodi di angina o altri sintomi.

La principale limitazione di questo studio è che è un'analisi secondaria di un trial clinico randomizzato. Quindi, la ricerca necessita di essere

formalmente confermata in una randomizzazione clinica arruolando specificatamente pazienti anziani in dialisi.

In conclusione, questa analisi secondaria dell'EXCITE dimostra che un semplice programma di esercizio fisico personalizzato è ben tollerato dai pazienti anziani in ESRD e migliora la prestazione fisica e le funzioni cognitive. Questo trial rappresenta anche uno stimolo per i nefrologi per avviare studi clinici a lungo termine sull'aumento dell'esercizio fisico nei pazienti in dialisi che potrebbe ridurre il rischio di molte condizioni di salute avverse incrementando le aspettative e la qualità di vita in una popolazione ad alto rischio come quella dei pazienti in dialisi cronica.

BIBLIOGRAFIA

1. Barcellos FC, Santos IS, Umpierre D, Bohlke M, Hallal PC.

Effects of exercise in the whole spectrum of chronic kidney disease: a systematic review.

Clin Kidney J. 2015 Dec;8(6)

2. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ.

Lack of exercise is a major cause of chronic diseases.

Compr Physiol. 2012 Apr;2(2)

3. Cheema BS, Singh MA

Exercise training in patients receiving maintenance hemodialysis: A systematic review of clinical trials.

Am J Nephrol. 2005, 25.

4. Higging J, Green S.

Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions 5.0.1.

The Cochrane Collaboration, 2008, Chapter 8, Cochrane Database Systematic Reviews, 2016

5. K/DOQI Workgroup.

K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients.

Am J Kidney Dis. 2005 Apr;45

6. Koufaki P, Mercer TH, Naish PF.

Effects of exercise training on aerobic and functional capacity of end-stage renal disease patients.

Clin Physiol Funct Imaging. 2002 Mar;22(2)

7. Malagoni AM¹, Catizone L, Mandini S, Soffritti S, Manfredini R, Boari B, Russo G, Basaglia N, Zamboni P, Manfredini F.

Acute and long-term effects of an exercise program for dialysis patients prescribed in hospital and performed at home.

J Nephrol. 2008 Nov-Dec;21(6)

8. Manfredini F, Malagoni AM, Mascoli F, Mandini S, Taddia MC, Basaglia N, Manfredini R, Conconi F, Zamboni P.

Training rather than walking: the test in -train out program for home-based rehabilitation in peripheral arteriopathy.

Circ J. 2008 Jun;72(6)

9. Segura-Ortí E, Kouidi E, Lisón JF.

Effect of resistance exercise during hemodialysis on physical function and quality of life: randomized controlled trial.

Clin Nephrol. 2009 May;71(5)

10. Willey JZ, Moon YP, Kulick ER, Cheung YK, Wright CB, Sacco RL, Elkind MSV.

Physical Inactivity Predicts Slow Gait Speed in an Elderly Multi-Ethnic Cohort Study: The Northern Manhattan Study.

Neuroepidemiology. 2017;49(1-2)