



ATTIVITÀ FISICA NEI PAZIENTI CON TRAPIANTO DI RENE

Giovanni Mosconi¹, Giulio Sergio Roi², Alessandro Nanni Costa³, Sergio Stefoni¹

¹Unità Operativa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Policlinico Universitario S. Orsola, Bologna

²Education and Research Department Isokinetic Medical Group, Bologna

³Centro Nazionale Trapianti, Roma

Physical activity and renal transplantation

A sedentary lifestyle is an important risk factor leading to cardiovascular disease. Cardiovascular disease is particularly frequent in kidney transplant recipients, with a mortality rate of 38%. In this population, besides the classic risk factors (genetics, age, smoking, etc.) and disease-related factors (chronic renal failure, dialysis vintage) there are the side effects of immunosuppressive therapy such as diabetes and metabolic syndrome. Despite the general advice given on an appropriate lifestyle, most transplanted patients lead a sedentary life which may result in overweight. In this study the physiopathological effects of a sedentary lifestyle were analyzed with reference to the recent literature regarding the efficacy of physical activity in transplanted patients. Studies in the general population have demonstrated the beneficial effect of physical activity on the prevention of cardiovascular disease. There are only few studies within the kidney transplant population regarding regular physical activity and these studies were performed with heterogeneous protocols and different observation periods, and are therefore difficult to compare. Overall, positive results in terms of maximal aerobic capacity, muscle strength and perception of well-being have been obtained in the short and medium term (1 year). Further studies are necessary to verify the effect of physical activity on long-term patient and graft survival. In order to enhance physical activity in transplanted patients, local programs in collaboration with sports rehabilitation centers are to be recommended.

Conflict of interest: None

Financial support: The authors state that they have received no financial support for the preparation of the article or the execution of the study.

KEY WORDS:

Physical activity,
Physical exercise,
Fitness,
Muscle strength,
Aerobic capacity,
Kidney transplant

PAROLE CHIAVE:

Attività fisica,
Esercizio fisico,
Fitness,
Forza muscolare,
Potenza aerobica,
Trapianto renale

Indirizzo degli Autori:

Dr. Giovanni Mosconi
Unità Operativa di Nefrologia,
Dialisi e Trapianto (Pad. 15)
Policlinico S. Orsola
Via G. Massarenti 9
40138 Bologna
e-mail: g.mosconi@libero.it

INTRODUZIONE

Ippocrate (460-377 a.C.) affermava che "se potessimo dare ad ogni individuo la giusta quantità di nutrimento e di esercizio fisico, né troppo né poco, avremmo trovato la giusta strada per la salute". Relazioni tra ginnastica e salute sono state riprese da Galeno (129-201 d.C.), "la ginnastica rientra nell'ambito dell'igiene e le è sottoposta" e "il giudizio su questa arte (ginnastica) attiene al potere curativo che spetta al medico". Più vicino ai nostri tempi Mercuriale riportava che "la ginnastica giova alla salute...la giusta miscela di comportamenti corretti può prolungare lo stato di benessere delle persone". Emerge come, fin dai tempi

antichi, l'attività fisica fosse considerata parte integrante del concetto di salute. Nel corso dei secoli lo stile di vita si è significativamente modificato. La sedentarietà, tipica della nostra società, comporta un incremento della mortalità e della morbilità cardiovascolare, come sottolineato dal documento del 2002 "Reducing Risks, Promoting Healthy Life" della World Health Organization (1). L'inattività fisica, insieme al fumo di sigaretta, all'ipertensione arteriosa e alla dislipidemia, rientra tra i 4 principali fattori di rischio cardiovascolare con ricadute economiche in termini di spesa sanitaria. Esiste una relazione dose-risposta tra passaggio dalla sedentarietà a un'attività fisica moderata e beneficio per la salute. Negli ultimi anni molta attenzione è stata posta

al concetto di *fitness*, termine di difficile traduzione (letteralmente, idoneità, forma, convenienza, opportunità); la *fitness* può essere definita come "stato dinamico di benessere fisico, psicologico e sociale risultante dalla pratica di un'attività motoria adeguata alle capacità/possibilità e alle esigenze/preferenze di ciascun individuo" (*European Health Fitness Association*). Nel termine complessivo di "*physical fitness*" rientrano i concetti di *fitness* cardiorespiratoria (capacità aerobica), di *fitness* neuromuscolare (forza muscolare), di *fitness* metabolica (composizione corporea). Diverse metodologie sono disponibili per stimare i livelli di *fitness*. Il massimo consumo di O_2 (VO_{2max} oppure VO_{2peak}) è in relazione con la massima potenza aerobica, cioè con la massima energia ottenibile dai processi ossidativi nell'unità di tempo. Esiste una relazione lineare tra la potenza aerobica e la frequenza cardiaca sviluppata nel corso di un esercizio fisico incrementale. I valori di VO_{2max} si riducono progressivamente dopo i 30 anni, soprattutto nel soggetto sedentario. In rapporto con l'intensità dell'esercizio un altro parametro utilizzato è quello di soglia (aerobica e anaerobica); la soglia anaerobica indica l'intensità di esercizio al di sopra della quale si ha un incremento significativo del metabolismo anaerobico, determinabile attraverso misurazioni dirette (lattacidemia) o indirette (frequenza ventilatoria, frequenza cardiaca). La *fitness* neuromuscolare (in pratica forza e resistenza muscolari) è valutabile con la tecnica dinamometrica isometrica e isocinetica. Dai 30 ai 90 anni di età si registra una riduzione della massa muscolare di circa il 50%, favorita dall'inattività fisica. La *fitness* metabolica comprende parametri relativi alla composizione corporea (*body mass index*, grasso corporeo, massa magra, ecc.); in senso lato, rientrano in questo concetto anche alterazioni a livello ematico (assetto glucidico e lipidico). Tutti i parametri che rientrano nella definizione di *physical fitness* possono essere favorevolmente influenzati dal regola-

re svolgimento di un'attività fisica. Dal punto di vista terminologico, per attività fisica si intende "qualunque sforzo della muscolatura scheletrica che si traduce in un consumo di energia superiore a quello in condizioni basali". L'esercizio fisico consiste in "movimenti ripetitivi pianificati e strutturati, eseguiti specificatamente per migliorare il benessere e la salute". Il concetto di sport coinvolge il contesto di "situazioni di competizione governate da regole". Tra le diverse modalità per definire l'intensità di uno sforzo fisico la più usata attualmente è l'equivalente metabolico (*metabolic equivalent, MET*), definito come un multiplo del consumo di O_2 a riposo (metabolismo basale pari a circa $3.5 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ di O_2). In rapporto con il consumo energetico, l'intensità dell'attività fisica può essere classificata in lieve (<2.5 METs), moderata (>2.5-6 METs) e vigorosa (>6 METs) (Tab. I). Al crescere dell'intensità di un lavoro si ha un aumento del consumo di O_2 proporzionale all'aumento della gittata sistolica. Dopo un aggiustamento per età, la capacità massima di esercizio fisico costituisce il più significativo elemento predittivo di morte sia nella popolazione generale che nei pazienti con una patologia cardiovascolare; ogni incremento di 1 MET comporta un aumento del 12% della probabilità di sopravvivenza (2). In campo trapiantologico, la cultura di una regolare attività fisica non è adeguatamente sviluppata; il lavoro si propone di focalizzare l'attenzione sui rapporti tra esercizio fisico e trapianto di rene attraverso una revisione dei dati più recenti della letteratura.

EFFETTI FISIOPATOLOGICI DELLA SEDENTARIETÀ

La sedentarietà, che coinvolge circa il 60% della popolazione mondiale, è correlata con un'aumentata incidenza di patologie croniche degenerative e di morte prematura. È stimato che l'eliminazione del fattore di rischio sedentarietà potrebbe ridurre del 15-39% le

TABELLA I - TIPO DI ATTIVITÀ FISICA E RELATIVO DISPENDIO ENERGETICO (ESPRESSO IN MET)

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

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

malattie cardiache, del 33% gli *stroke*, del 22-33% il cancro del colon e del 18% le fratture ossee. Risulta, peraltro, difficile fare una puntuale analisi delle modificazioni che il passaggio dalla sedentarietà a una regolare attività fisica comporta nel singolo individuo; viene, spesso, sottolineata la difficoltà nel separare gli effetti sulla capacità cardiopolmonare dagli effetti metabolici. Molto dipende dalle condizioni basali del soggetto analizzato, dalla frequenza e dall'intensità dell'allenamento. L'attività fisica facilita la riduzione del peso in soggetti "sovrappeso" (esercizio fisico quotidiano) (3). Un'abituale attività fisica comporta una riduzione della massa grassa del 10%-21% (metabolizzazione dei depositi viscerali) e un miglioramento della sensibilità insulinica. Gli effetti dell'esercizio aerobico sono in relazione con la capacità del muscolo di metabolizzare glucosio e risultano indipendenti dalle variazioni di peso corporeo. Un interessante studio prospettico, condotto su una popolazione complessiva di 3234 pazienti con diabete di tipo 2, evidenzia come lo svolgimento di una regolare attività fisica costituisca il più efficace strumento di controllo glicemico con differenze statisticamente significative rispetto alla terapia con ipoglicemizzanti orali e al placebo (4). In una coorte omogenea di soggetti con ipertensione allo stadio I, è stata evidenziata la relazione tra uno stile di vita sedentario e lo sviluppo di un'ipertrofia ventricolare sinistra (LVH); l'impatto positivo dell'attività fisica risulta indipendente da fattori di confondimento, quali le modificazioni dei valori pressori e dell'indice di massa corporea (5). Diversi studi hanno dimostrato la riduzione dei *markers* infiammatori coinvolti nella progressione della patologia cardiovascolare, in seguito a variazioni comportamentali (esercizio fisico, regime dietetico) o dopo periodi di regolare attività fisica (6). La sedentarietà comporta l'accumulo di grasso viscerale e l'attivazione di uno stato di microinfiammazione subclinica che promuove l'insulino-resistenza, l'aterosclerosi, la neurodegenerazione e la crescita tumorale (7); nell'organismo, si instaura un'alterata relazione tra tessuto adiposo e muscolare che, in condizioni di equilibrio, è regolata dalle miochine secrete dal muscolo durante la contrazione. L'IL-6, definita come *exercise factor*, risulta in grado di mediare gli effetti metabolicamente favorevoli dell'esercizio; sia le fibre di tipo I che di tipo II esprimono l'IL-6 che aumenta in circolo durante l'attività, esercitando effetti paracrini nel muscolo scheletrico (aumento dell'ossidazione lipidica e dell'*uptake* del glucosio) ed effetti endocrini sul fegato (aumento della produzione di glucosio) e sugli adipociti (aumento della lipolisi). Anche l'aumento dei livelli circolanti di IL-15 si correla con la riduzione del grasso corporeo e con l'incremento del contenuto minerale osseo. Il *Brain Derived Neural Factor* (BDNF), che aumenta all'interno delle cellule muscolari dopo l'eser-

cizio fisico, gioca un ruolo importante nella riduzione dell'insulino-resistenza e nel mantenimento del bilancio energetico. Complessivamente, le miochine sembrano in grado di giustificare molte delle correlazioni esistenti tra inattività e alterazioni del metabolismo lipidico e glucidico (8). È stato proposto di valutare i recettori ormonali nucleari (*Nuclear Receptors*, NRs) a livello del muscolo scheletrico come *targets* terapeutici delle alterazioni metaboliche; la loro attivazione dipende da vari segnali fisiologici, tra cui la contrazione muscolare, e comporta un'ipertrofia delle fibre ossidative e un incremento della risposta all'insulina. Gli effetti dell'attività fisica si esprimono anche a livello dell'endotelio vascolare sotto il profilo strutturale e funzionale. L'attività fisica comporta adattamenti cardiovascolari, mediati da variazioni della forza meccanica frizionale (*shear stress*); soggetti con un'alterata funzione endoteliale (insufficienza cardiaca, ipertensione, diabete, obesità, ipercolesterolemia) sono maggiormente predisposti a un miglioramento della funzione vascolare indotto dall'attività fisica (9).

LA SEDENTARIETÀ NEI PAZIENTI CON ESKD

L'aspettativa di vita dei pazienti in emodialisi è ridotta di 4 volte rispetto alla popolazione generale, soprattutto a causa di eventi cardiovascolari; in questa popolazione, la patologia cardiovascolare si correla con un alterato livello di *fitness*; è presente una ridotta capacità aerobica associata a una perdita di massa muscolare. L'atrofia muscolare costituisce, nei pazienti in dialisi, un fattore predittivo indipendente di mortalità (10); concorrono alla sua determinazione diversi elementi (acidosi, infiammazione sistemica, alterato stress ossidativo, tossine uremiche, anoressia, citochine proinfiammatorie, alterazioni endocrine) che comportano uno *shift* in senso proteolitico del metabolismo delle cellule muscolari scheletriche con una progressiva perdita di massa magra (11). Nel corso degli anni, sono stati proposti programmi di attività fisica per cercare di ridurre la perdita di massa muscolare e per migliorare la capacità aerobica e muscolare; i primi studi (anni '70) evidenziavano un incremento del massimo consumo di ossigeno dopo periodi di *training* di 8-12 mesi, svolti al di fuori delle sedute dialitiche. Nel 1986 Painter (12) ha condotto il primo studio sull'esercizio fisico nel corso di una seduta dialitica (14 pazienti, 30 minuti di esercizi aerobici per 3 volte alla settimana durante la seconda o la terza ora di dialisi), evidenziando un incremento del picco di consumo d'ossigeno dopo un periodo di *training* di 3 mesi, con un ulteriore adattamento cardiovascolare dopo 6 mesi (+23% di VO_{2peak}). Gli effetti positivi dell'esercizio fisico sono stati successivamente confermati (13); la *compliance* è risultata

superiore nei *trainings* svolti nel corso delle sedute dialitiche (14). Cheema ha segnalato che l'esercizio fisico è in grado di ridurre i fattori di rischio primari indipendenti per mortalità precoce (atrofia muscolare scheletrica, flogosi sistemica, *fitness* cardiovascolare) (15). Nonostante i risultati positivi, una regolare attività fisica rimane di scarsa applicazione nella gestione clinica dei pazienti con un'insufficienza renale cronica (problemi di tempo, trasporto, motivazione). Nell'ottica di una più capillare diffusione della cultura dell'attività fisica nel paziente in dialisi, è stato recentemente istituito, nell'ambito della Società Italiana di Nefrologia, uno specifico Gruppo di Studio; è stato, inoltre, avviato un protocollo di studio (EXCITE) che prevede, nei pazienti dializzati con una comorbidità vascolare, un'attività fisica a bassa intensità aerobica (20 minuti di cammino) nei giorni interdialitici. La *fitness* dei pazienti in dialisi ha importanti ripercussioni anche sui programmi di trapianto; l'allungamento dei tempi di attesa in lista, fattore predittivo di mortalità e morbilità, contribuisce a facilitare l'insorgenza di disabilità nel post-trapianto, soprattutto nella popolazione più anziana. Kutner, in un'analisi retrospettiva su 366 pazienti con un trapianto di rene, segnala che il livello di attività fisica nel periodo di permanenza in lista di attesa è un indice predittivo di morbilità e mortalità post-trapianto (16). Analoghi dati sono riportati da Yang in 64 pazienti trapiantati di età superiore ai 60 anni (17). Hartmann, valutando 26 pazienti con ESKD di età superiore ai 60 anni, evidenzia una capacità fisica ridotta rispetto ad altre popolazioni di pazienti con patologie croniche (insufficienza cardiaca, broncopneumopatia, pazienti con comorbidità cardiovascolare); propone, nel corso della valutazione per l'inserimento in lista, l'esecuzione di un *test* di valutazione della capacità fisica (*Short*

Physical Performance Battery) (18). Correlazioni tra capacità aerobica (*Six-Minute Walking Test*) e mortalità post-trapianto sono state riportate nel trapianto di cuore, di fegato e di polmone. L'utilizzazione di parametri oggettivi di *fitness* (capacità aerobica, forza muscolare) potrebbe permettere di individuare i pazienti a maggior rischio di complicanze anche nei programmi di trapianto del rene.

LA SEDENTARIETÀ NEI PAZIENTI CON TRAPIANTO DEL RENE

Nei pazienti con trapianto del rene, l'elevata incidenza di una patologia cardiovascolare (38% delle cause di morte) risulta multifattoriale; ai classici fattori di rischio si aggiungono quelli legati alla storia nefrologica e dialitica (insufficienza renale, durata del periodo di dialisi) e gli effetti collaterali della terapia immunosoppressiva (alterazioni metaboliche) (Tab. II). L'obesità, la dislipidemia e il diabete costituiscono fattori di rischio sia per patologie cardiovascolari che per la disfunzione cronica del trapianto. L'incremento ponderale post-trapianto, favorito dalla ridotta attività fisica, si associa a un'aumentata resistenza insulinica a livello periferico ed epatico. L'incidenza del diabete nel primo anno post-trapianto si situa intorno al 15%. La sindrome metabolica costituisce un "comune evento epidemiologico" con un'incidenza che arriva fino al 63% dopo 6 anni dal trapianto (19). Nel paziente con un trapianto renale è presente uno stato infiammatorio, che si protrae dal periodo del trattamento dialitico e a cui contribuisce la sedentarietà. Le alterazioni muscolari (decremento del volume miofibrillare e aumento del contenuto lipidico e della densità dei mitocondri subsarcolemmali)

TABELLA II - FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEI PAZIENTI CON TRAPIANTO DI RENE

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

*Fattori di rischio potenziati dalla terapia immunosoppressiva.

tendono a permanere dopo il trapianto, se non adeguatamente controbilanciate da programmi di riabilitazione. Dati della letteratura evidenziano uno *shift* da fibre ossidative aerobiche a fibre glicolitiche anaerobiche con un incremento relativo delle fibre di tipo II, analogamente a quanto osservato in condizioni di inattività nella popolazione generale. La terapia steroidea presenta un'azione inibitoria sugli enzimi glicolitici (riduzione della disponibilità di glucosio per il metabolismo anaerobico) e facilita alterazioni funzionali dei citocromi mitocondriali (riduzione della capacità ossidativa muscolare, precoce attivazione del metabolismo anaerobico) (20). Le alterazioni delle cellule muscolari possono essere correlate anche con altre terapie immunosoppressive (inibitori delle calcineurine, mTOR) attraverso diversi meccanismi a livello delle cellule muscolari (21); alterazioni di tipo neuropatico possono contribuire alla persistenza della miopatia. Nella popolazione generale, molte delle alterazioni metaboliche possono essere corrette da programmi di esercizio fisico; non risulta metodologicamente corretta l'automatica trasferibilità degli effetti positivi dell'attività fisica ai pazienti con un trapianto, che costituiscono una coorte con caratteristiche peculiari (calcificazioni vascolari, metabolismo calcio/fosforo, anni di dialisi, terapia immunosoppressiva), come recentemente sottolineato da Sharif (22). Nella pratica clinica, indipendentemente dagli aspetti fisiopatologici, resta indispensabile, fin dalle prime fasi dell'insufficienza renale, la gestione ottimale di tutti quei fattori di rischio potenzialmente modificabili (fumo, sedentarietà, sovrappeso, ipertensione arteriosa, alterazioni metaboliche) (23); in analogia con altre categorie di pazienti con comorbidità cardiovascolare, sono possibili delle correzioni dei fattori di rischio mediante dei cambiamenti dello stile di vita. Le difficoltà per una diffusione dell'attività fisica sono molteplici (timore di danneggiare l'organo trapiantato, atteggiamento di iperprotezione da parte della famiglia); da parte del personale sanitario si registrano remore a proporre lo svolgimento di un'attività fisica in base alla radicata convinzione che questa costituisca un aspetto marginale e rischioso nel *follow-up* del paziente trapiantato. Al momento, i pazienti impegnati in attività fisiche o sportive lo fanno per motivazioni personali e, per la maggior parte, rientrano in una categoria con una migliore gestione complessiva del proprio stato di salute (24).

ATTIVITÀ FISICA E TRAPIANTO DI RENE - REVISIONE DELLA LETTERATURA (ANNI 2000-2010)

Sono state analizzate le pubblicazioni scientifiche degli ultimi 10 anni, relative a programmi di attività fisica in pazienti sottoposti a un trapianto renale (parole chiave, *physical fitness, physical activity, physical exercise associate a kidney transplant*). Sono stati analizzati lavori

con correlazioni ben definite tra attività fisica e *fitness*, con un rapido cenno ai dati relativi alla popolazione pediatrica (complessivamente 28 studi di cui 18 osservazionali, 9 interventistici, 1 review). La maggior parte degli studi osservazionali riporta casistiche relativamente ridotte (11-92 pazienti) e un solo lavoro presenta un prolungato periodo di osservazione (5 anni). Il livello di attività fisica viene definito solo in base a questionari (durata di impegno giornaliero o settimanale); nessun lavoro utilizza strumenti di misurazione oggettiva del livello di attività fisica (p. es., contapassi). Nei 9 studi interventistici (4 senza gruppo di controllo sovrapponibile, 5 randomizzati), il numero dei pazienti in trattamento varia da 15 a 54. Complessivamente, i lavori risultano difficilmente confrontabili per l'eterogeneità dei dati, la tipologia dell'esercizio fisico e la durata del periodo di trattamento (da un mese a un anno). Nessuno studio interventistico riporta risultati a lungo termine (periodi di studio da 8 settimane a 12 mesi); i dati relativi al *drop-out* sono riportati solo in due lavori (rispettivamente 42% e 10%). 3 dei 9 lavori interventistici riportano i dati di una riabilitazione precoce (entro i primi due mesi). Complessivamente, i lavori analizzati confermano i dati riportati negli studi precedenti il 2000 (miglioramento del livello di *fitness* che non raggiunge, tuttavia, quello della popolazione generale di pari età). In particolare, a un anno, vengono evidenziati miglioramenti della massima potenza aerobica e della forza muscolare con ripercussioni positive sulla percezione del benessere; i periodi di osservazione non permettono di definire gli effetti a lungo termine (mortalità e morbilità dei pazienti, sopravvivenza dell'organo trapiantato).

Studi osservazionali

Per quanto riguarda attività fisica e *fitness*, Nielens ha valutato il livello di attività fisica a 3-6-12-60 mesi dal trapianto in 32 pazienti (questionari Baecke e *Five-City Project*). Dopo un'iniziale riduzione (primo mese), viene segnalato un aumento dell'attività fisica intorno al 30% a un anno dal trapianto; nei successivi 5 anni non vengono evidenziate ulteriori variazioni; nessun paziente era inserito in programmi specifici di esercizio. Il lavoro di Nielens è l'unico che riporta un prolungato periodo di osservazione, ma la mancanza di dati oggettivi relativi alla *fitness* cardiorespiratoria (massimo consumo di O_2) costituisce un limite metodologico di rilievo (25).

Painter, nel 2003, ha riportato i dati relativi alla *fitness* in 23 pazienti trapiantati (14 in terapia steroidea, 9 senza steroide). Al 3° e al 12° mese successivi al trapianto venivano determinati il consumo di O_2 nel corso di una prova da sforzo, la forza del quadricipite e la composizione corporea e veniva somministrato il questionario SF-36. I pazienti senza prednisone hanno mostrato un maggiore incremento del VO_{2peak} ($p < 0.05$), della mas-

sima forza sviluppata dal quadricipite ($p < 0.05$) e dello score del questionario SF-36. Lo studio ha evidenziato incrementi ponderali e del grasso corporeo in entrambi i gruppi, senza differenze significative. Dopo 1 anno, tutti i pazienti presentavano una *fitness* inferiore rispetto a 15 soggetti sedentari non sottoposti al trapianto ($p < 0.01$). Painter conclude affermando che la terapia steroidea può concorrere a limitare la *fitness* fisica, senza interferire sull'incremento ponderale. Segnala l'importanza dell'esercizio fisico per migliorare le alterazioni che si sono sviluppate nel corso del periodo di dialisi e che non si modificano con il solo trapianto (26).

Van den Ham, in un lavoro del 2000, ha valutato la variazione della composizione corporea (DEXA e plicometria) in rapporto con l'attività fisica (questionario Baecke) e con il regime dietetico (calorimetria indiretta in condizioni basali, diario alimentare) in 77 trapiantati di rene. Ha individuato una relazione tra livelli di attività fisica e percentuale di massa magra (proporzionalità diretta) e massa grassa (proporzionalità inversa); il dato rimane significativo dopo la regressione lineare multipla. Non viene evidenziato un effetto della posologia della terapia steroidea (dosaggi fino a 10 mg di prednisone) sulla composizione corporea (27). In un lavoro del 2005, ha confrontato 35 pazienti con trapianto renale mediamente da 7 anni con 16 pazienti in emodialisi e 21 soggetti sani. Nei trapiantati, la VO_{2peak} e la forza muscolare erano significativamente ridotte rispetto ai controlli; non differivano significativamente da quelle dei pazienti in dialisi. La forza muscolare e il livello di attività fisica sono risultati significativamente associati ai valori di VO_{2peak} . La funzione renale costituiva un parametro predittivo della massa magra, della forza muscolare e della capacità di esercizio. L'Autore sottolinea l'importanza di programmi di riabilitazione e di esercizio fisico post-trapianto per il mantenimento di un'adeguata massa magra (28). L'importanza della massa muscolare viene confermata da Oterdoom che evidenzia, in 604 pazienti con trapianto di rene, una correlazione inversa tra l'escrezione urinaria di creatinina (indice di massa muscolare) e la mortalità dei pazienti e la sopravvivenza dell'organo trapiantato. Il dato risulta indipendente dal livello della funzionalità renale e dal grado di insulino-resistenza; l'Autore enfatizza l'importanza dell'attività fisica quale provvedimento, associato a un adeguato apporto energetico e a una riduzione della terapia steroidea, idoneo a conservare la massa muscolare (29). Armstrong ha valutato la relazione tra *fitness* cardiorespiratoria e specifici fattori di rischio cardiovascolare (sindrome metabolica, inattività fisica, ischemia miocardica, segni ecografici di aterosclerosi) in 71 pazienti con un trapianto di rene con intolleranza glucidica. Ha utilizzato, come gruppo di controllo, 25 pazienti trapiantati con un normale metabolismo glucidico. Il 63% dei pa-

zienti con un'intolleranza glucidica presentava anche una sindrome metabolica (criteri del *National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III*); questa era, invece, presente solo nel 20% del gruppo di controllo. La *fitness* cardiorespiratoria (VO_{2peak}) è risultata significativamente più bassa del previsto in base al sesso e all'età ($p < 0.001$). I pazienti con sindrome metabolica erano significativamente meno attivi e presentavano livelli di *fitness* cardiorespiratoria inferiori. L'Autore segnala la necessità di ulteriori studi per definire se l'incremento dell'attività fisica e la modificazione dei fattori di rischio metabolici siano in grado di ridurre l'incidenza della patologia cardiovascolare nei trapiantati di rene (30).

Zakliczynski ha evidenziato, in 16 pazienti a 48 mesi dal trapianto, una capacità di esercizio fisico (VO_{2max}) ridotta rispetto a un gruppo di 7 soggetti sani. Un cattivo controllo pressorio e l'ipertrofia ventricolare sinistra influenzavano negativamente una completa ripresa della *fitness*; il lavoro non specifica il livello di attività fisica svolto dai pazienti (31).

Habedank ha esaminato, in 25 pazienti con un trapianto di rene da donatore vivente, le variazioni a 1-3-12 mesi della capacità cardiorespiratoria (VO_{2peak}) e della composizione corporea (DEXA). Nessuno dei pazienti studiati era inserito in programmi di esercizio fisico. In tutti i pazienti a un mese dal trapianto è stata riscontrata una riduzione della capacità cardiorespiratoria. A un anno, sono stati evidenziati un aumento della percentuale di grasso corporeo e una riduzione della massa magra; la capacità cardiorespiratoria risultava sovrapponibile rispetto ai valori pre-trapianto. L'Autore sottolinea un miglioramento qualitativo dell'apparato muscolare (rapporto fra picco di consumo di ossigeno e massa magra) senza essere in grado di specificarne le basi fisiopatologiche (32).

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

confermava un indice predittivo indipendente di rischio per intolleranza glucidica (33).

Relativamente al rapporto tra *attività fisica e funzione renale*, Corpeleijn, in un lavoro del 2009, riporta come l'attività fisica possa giocare un ruolo importante nella prevenzione della progressione dell'insufficienza renale (glomerulopatia legata all'obesità, trapianto) e cita, tra le possibili cause, le alterazioni emodinamiche renali indotte dall'insulina, costantemente più elevate nei pazienti obesi (34). Analogamente, Porcini, in uno studio multicentrico condotto su 202 pazienti trapiantati non diabetici, evidenzia una correlazione fra livelli di insulina (valutata dopo 3 e 12 mesi) e variazioni della *clearance* calcolata della creatinina. Valori più elevati di insulina sono stati riscontrati nei soggetti con maggiore incremento ponderale; secondo l'Autore, l'iperinsulinemia può facilitare l'instaurarsi precoce di alterazioni emodinamiche (iperfiltrazione), negative per il *follow-up* a lungo termine (35). Risulta evidente l'importanza dell'esercizio fisico aerobico, che è in grado di migliorare la sensibilità all'insulina (36). La relazione tra attività fisica e funzione renale è stata valutata anche in uno studio longitudinale di Gordon (88 pazienti con un trapianto di rene da almeno 6 settimane). A un'analisi multivariata a 12 mesi, una maggiore attività fisica, l'astensione dal fumo e la razza bianca risultavano indici predittori di un migliore andamento funzionale (filtrazione glomerulare calcolata). Il lavoro non specifica il peso specifico relativo dei diversi stili di vita (37). Lo stesso Autore, in un lavoro del 2010, sottolinea come il 76% dei pazienti con un trapianto di rene abbia uno stile di vita sedentario e ribadisce l'importanza di identificare i pazienti con comportamenti non adeguati, per impostare specifici programmi educazionali (38).

Mancano lavori consolidati nella popolazione trapiantata circa *attività fisica e controllo della pressione arteriosa* (relazione che, nella popolazione generale, si associa a una riduzione dei valori della pressione sistolica e di quella diastolica). La molteplicità dei fattori che influiscono sui valori pressori non permette, su piccole casistiche, di scindere gli effetti legati all'attività fisica da quelli legati ad altri interventi sullo stile di vita (dieta, calo ponderale). Analogamente, non sono disponibili studi osservazionali circa il rapporto tra esercizio fisico e *funzione immunitaria* (piccoli studi sono riportati nel capitolo relativo agli studi interventistici). Per quanto riguarda *attività fisica e osteodistrofia*, tutte le principali Linee Guida indicano, in analogia con quanto riscontrato in altre popolazioni ad alto rischio di complicanze ossee, l'importanza dell'esercizio fisico. Sono disponibili lavori degli anni '90 che segnalavano un minore livello di demineralizzazione nei pazienti più attivi (39, 40).

Per quanto riguarda *l'attività fisica nella popolazione pediatrica*, la letteratura evidenzia che la *fitness* cardiorespiratoria migliora dopo il trapianto, anche se

non raggiunge i livelli di soggetti di pari età. Viene enfatizzato il ruolo dell'attività fisica in considerazione della spiccata predisposizione, in questi pazienti, alla sedentarietà, all'incremento ponderale e allo sviluppo di alterazioni della composizione corporea (aumento della massa grassa). Molta attenzione viene posta sulla qualità della vita, che migliora significativamente in coloro che svolgono un regolare esercizio fisico o che praticano un'attività sportiva (41, 42).

Studi interventistici senza un gruppo di controllo sovrapponibile

Uno studio di Surgit del 2001 ha valutato 16 pazienti (12 trapianti di rene, 4 di fegato) dopo 8 settimane di esercizio di tipo aerobico sotto supervisione (45 minuti 3 volte alla settimana). I pazienti erano stati sottoposti a un trapianto da 1-2 anni. L'Autore ha evidenziato un incremento della VO_{2max} dell'11% ($p < 0.01$), un incremento del numero di *T-helper* ($p < 0.01$), del rapporto $CD4+/CD8+$ ($p < 0.01$) e dell'attività dei *natural killer* ($p < 0.01$) e un incremento dei livelli di IgG e di IgM sieriche. Non ha evidenziato alterazioni funzionali a carico degli organi trapiantati o episodi di rigetto. (43).

Violan ha studiato 21 pazienti (12 trapiantati, 9 in dialisi) sottoposti a un programma di esercizio fisico aerobico (*stretching*, cammino, *jogging*, esercizi aerobici) di 50 minuti per 3 volte alla settimana per 6 mesi sotto supervisione. Il tempo medio intercorso dal trapianto era di 74 mesi. Nel primo mese, l'attività fisica è stata svolta al 60% della frequenza cardiaca massima e, successivamente, è stata incrementata (non specificato il livello massimo). Nel gruppo dei trapiantati, sono stati evidenziati un incremento del VO_{2max} del $18 \pm 9\%$, una riduzione del picco della frequenza cardiaca da 158 ± 21 a 150 ± 22 e un incremento della capacità massima ventilatoria da 61 ± 17 a 70 ± 17 litri al minuto; vengono riportate variazioni significativamente inferiori nel gruppo dei dializzati. Secondo l'Autore, il fattore maggiore che limita la capacità fisica è costituito da un *deficit* periferico (muscolare) più che centrale (cardiorespiratorio); non viene definita la causa di tale disfunzione (alterazioni morfofunzionali, terapie, pregresse patologie, livello di esercizio fisico) (44).

Van den Ham, in un *trial* controllato del 2007, ha valutato l'effetto dell'attività fisica sulla capacità aerobica (VO_{2peak}), sulla forza muscolare (*isokinetic quadriceps strength*), sulla composizione corporea (impedenziometria) e sulla struttura e sulla composizione delle fibre muscolari (biopsia muscolare, attività enzimatica). Sono stati studiati 35 pazienti trapiantati (mediamente a 86 mesi dall'intervento), 16 pazienti in trattamento dialitico e 21 soggetti sani. È stato seguito un *training* di 12 settimane (esercizi di resistenza combinati con il

potenziamento muscolare per almeno 2 ore alla settimana). Al termine dello studio, nei pazienti trapiantati, la potenza aerobica aumentava del 20% e la forza dei quadricipiti del 10%; i dati risultavano inferiori rispetto al gruppo di controllo che era l'unico a presentare un significativo incremento della massa magra. Le caratteristiche istologiche delle fibre muscolari e il profilo metabolico cellulare (enzimi ossidativi e glicolitici) non risultavano significativamente differenti fra i vari gruppi. Nei pazienti dializzati, la risposta anabolica all'allenamento è risultata correlata a modificazioni del sistema IGF (*Insulin Growth Factor*). L'Autore conclude affermando che l'esercizio fisico migliora la capacità aerobica e muscolare; l'attività enzimatica cellulare non appare responsabile della disfunzione muscolare presente nei pazienti trapiantati e in quelli in dialisi. Il lavoro ripropone il problema della metodologia per un corretto confronto dei dati (sovrapponibilità dei protocolli per durata e tipo di allenamento) (45).

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

glucidico. Il lavoro non risulta in grado di definire lo specifico ruolo svolto dall'attività fisica rispetto alle modificazioni dietetiche (46).

Trials randomizzati

Un *trial* clinico randomizzato (1 anno di durata) di Painter del 2002 ha riportato gli effetti dell'esercizio fisico in 97 pazienti con un trapianto di rene che hanno completato un *follow-up* di 12 mesi (inizialmente selezionati 167 pazienti, *drop-out* 42%). A partire dal primo mese post-trapianto, i pazienti sono stati divisi in due gruppi; 54 pazienti partecipavano a un *training* di attività fisica personalizzato (camminata o ciclismo per 30 minuti almeno quattro volte alla settimana, iniziale intensità del 60-65% incrementata, poi, fino al 75-80% della massima frequenza cardiaca) e 43 pazienti seguivano le usuali indicazioni comportamentali post-trapianto. I risultati basali, rivalutati a 6 e a 12 mesi dal trapianto, comprendevano misurazione di VO_{2peak} , forza muscolare, composizione corporea e questionario SF-36. A 1 anno dal trapianto, il 67% dei pazienti inseriti nel programma di esercizio fisico risultava regolarmente attivo rispetto al 36% del gruppo di controllo. Un incremento del VO_{2max} è stato documentato in entrambi i gruppi dopo 6 mesi (mediamente +16%). A 12 mesi, il gruppo con una regolare attività fisica mostrava un ulteriore incremento (+25% rispetto al basale), mentre, nel gruppo senza specifiche prescrizioni, si assisteva a una flessione (+8% rispetto al basale) ($p < 0.016$). In entrambi i gruppi si registrava un aumento della forza dei quadricipiti, ma con differenze statisticamente significative a un anno (+32% vs +19%, $p < 0.003$). In entrambi i gruppi si registravano un incremento ponderale e un aumento della massa grassa, senza sostanziali differenze. I valori di VO_{2peak} risultavano correlabili all'età, alla massa grassa ($r = 0.45$; $p < 0.001$), alla percentuale di grasso totale ($r = 0.51$; $p < 0.001$), alla forza muscolare, all'ematocrito e al livello di attività fisica (47). Un analogo lavoro dello stesso Autore ha esaminato gli effetti dell'attività fisica sul profilo di rischio cardiovascolare secondo Framingham. 96 pazienti con un trapianto di rene, a distanza di 1 mese dal trapianto, sono stati suddivisi in 2 gruppi: a 51 pazienti veniva prescritto a domicilio un *training* di attività fisica (esercizi di tipo aerobico per 30 minuti, quattro volte/settimana) e a 45 pazienti venivano fornite le usuali indicazioni comportamentali. All'inizio dello studio e a distanza di 12 mesi dal trapianto, sono stati eseguiti test sul nastro trasportatore e la valutazione dei fattori di rischio cardiovascolare. Tutti i pazienti hanno evidenziato un incremento dei livelli di colesterolo totale, HDL-C e BMI. Il gruppo con una regolare attività fisica ha presentato la tendenza a un maggiore incremento dei livelli di HDL-C, con un

miglioramento del rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL. Dopo 1 anno dal trapianto, il rischio calcolato di sviluppare una patologia cardiovascolare entro i successivi 10 anni non risultava variato (alto rischio). Secondo l'Autore, l'attività fisica nel breve periodo non risulta in grado di ridurre significativamente i fattori di rischio cardiovascolare; vengono proposti studi con interventi più prolungati nel tempo (48).

Juskowa, in un lavoro del 2006, segnala l'importanza della riabilitazione fisica nell'immediato post-trapianto. A partire dal secondo giorno post-intervento 69 pazienti con un trapianto di rene sono stati randomizzati in due gruppi: al primo (32 pazienti) veniva prescritto un programma fisioterapico giornaliero (15-30 minuti) e al secondo (37 pazienti) venivano praticate le cure usuali senza un supporto fisioterapico. Sono stati valutati gli indici funzionali renali, i *markers* di rischio aterosclerotico, la forza degli arti inferiori e le prove funzionali respiratorie. Dopo un mese, è stata documentata una correlazione positiva tra miglioramento funzionale renale e forza muscolare nel gruppo in fisioterapia e non in quello di controllo ($p < 0.05$). È stata trovata una correlazione inversa tra valori di omocisteina e di IL-18 con una forza muscolare e un picco di flusso espiratorio. Il breve periodo di osservazione non ha permesso di evidenziare altri effetti positivi (49).

Korabiewska, in un lavoro randomizzato, ha valutato, in 67 pazienti trapiantati (35 con un programma di esercizio fisico e 32 di controllo), la forza, la flessibilità muscolare e il picco di flusso espiratorio. L'attività fisica, iniziata a un mese dal trapianto, consisteva in ginnastica isometrica, esercizi di rilasciamento ed esercizi respiratori. Dopo un anno di osservazione, nel gruppo dei pazienti in terapia fisica, veniva evidenziato un maggiore incremento della forza muscolare (16% vs 6%), della capacità di flessione (23% vs 10%) e del picco di flusso espiratorio (23% vs 10%) (50).

You, in uno studio randomizzato del 2008, ha utilizzato il *Dan Jeon Exercise Program* (ginnastica respiratoria) in 15 pazienti con un trapianto di rene; i dati sono stati confrontati con un gruppo di altri 14 trapiantati non trattati. La durata del programma è stata di 9 settimane (4-6 sedute alla settimana). L'Autore segnala, nel gruppo trattato, un maggiore rafforzamento della stima personale ($p < 0.01$) e della percezione dello stato di benessere ($p < 0.001$) e un miglioramento della forza muscolare e della flessibilità muscolare ($p < 0.001$). Non vengono riportati risultati a lungo termine (51).

Review

Macdonald, in una review del 2009, ha analizzato i lavori degli ultimi 20 anni relativi all'attività fisica dopo il trapianto di rene. Ha selezionato 21 studi (6 osservazionali, 15 interventistici); l'Autore mette in evidenza la

difficile sovrapposibilità dei lavori per l'eterogeneità dei periodi di osservazione e della modalità di impostazione e di verifica dell'esercizio. Una critica metodologica è legata alla valutazione del livello di attività fisica determinata sempre mediante questionari. Negli studi interventistici, l'allenamento era prevalentemente di tipo aerobico, con un'intensità variabile fra il 60 e l'80% della massima frequenza cardiaca; pochi lavori hanno valutato gli effetti di un allenamento specifico sulla massa muscolare. Complessivamente, dalla review, emergono effetti positivi su outcomes intermedi, quali forza muscolare (incremento 10-22%) e potenza aerobica (incremento 10%-114%), che si ripercuotono positivamente sulla percezione della qualità della vita; si evince che uno stile di vita sedentario si associa a una maggiore incidenza di alterazioni metaboliche (52).

RISCHI CONNESSI ALL'ESERCIZIO FISICO

Un'esatta quantificazione dei problemi riscontrati nel corso dell'esercizio fisico nei pazienti con un trapianto risulta difficile, in considerazione della scarsa disponibilità dei dati relativi al *drop-out* (40, 44, 47). Sono stati riportati problemi muscolo-tendinei e articolari (contratture, distorsioni, tendinopatie) soprattutto nelle persone che hanno partecipato a programmi di intenso esercizio fisico senza un'adeguata preparazione; una maggiore incidenza di problemi muscolo-tendinei è riportata nei pazienti in terapia steroidea. Viene segnalato un sanguinamento spontaneo sottocapsulare renale dopo un'intensa e prolungata attività fisica (episodio di oliguria risolto con l'evacuazione dell'ematoma). In considerazione delle mutate difese anatomiche (p. es., trapianto di rene) sono sconsigliati sport di contatto con un elevato rischio di traumatismo. Non sono stati segnalati problemi cardiaci acuti di rilievo. Questo specifico aspetto merita, peraltro, alcune considerazioni. Nella popolazione generale, gli studi epidemiologici indicano che, nel corso di un'attività fisica o sportiva, l'incidenza annua di eventi coronarici acuti e/o di morte improvvisa (prevalentemente su base aritmica) è più bassa di quella che si riscontra negli individui sedentari; la probabilità di insorgenza risulta minore nei soggetti che praticano con regolarità un'attività fisica di intensità lieve-moderata. L'intensità dello sforzo fisico costituisce un importante elemento discriminante; un'intensità <80% di quella massima raggiungibile da un individuo non sembra esporre a un incremento del rischio (3). Una valutazione preliminare, con indagini cardiologiche ed ergometriche, può consentire una riduzione della probabilità di eventi avversi (individuazione di eventuali cardiopatie silenti), una stratificazione del rischio (53) e una personalizzazione dei carichi di lavoro (Fig. 1). In tutti i pazienti, è importante impo-

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

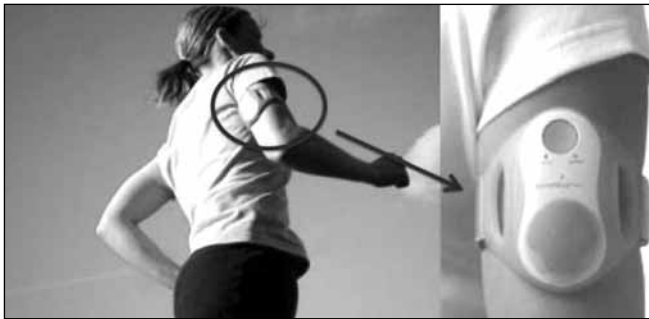
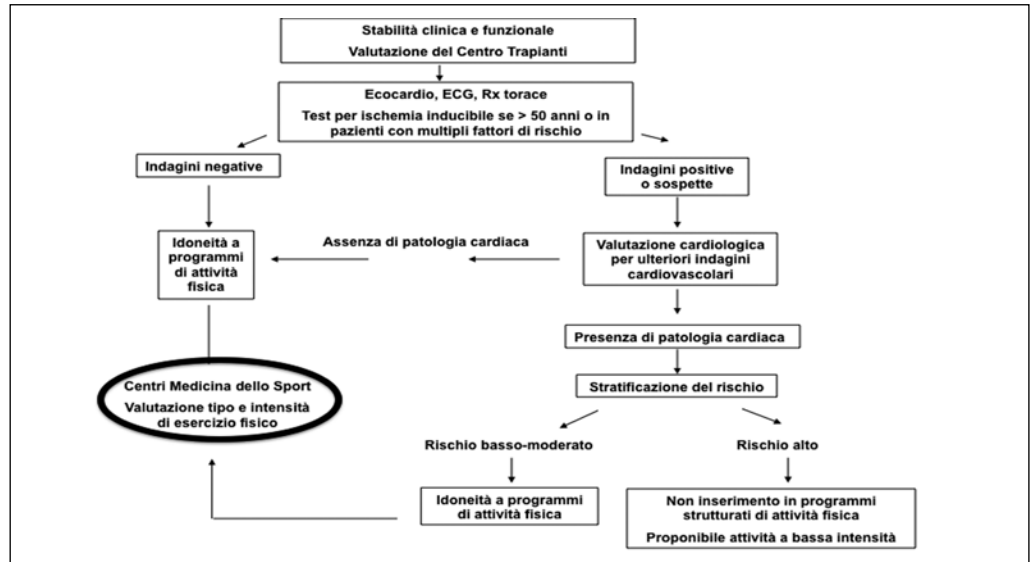


Fig. 2 - Sensore portatile (Sensewear Armband®) per la misurazione del dispendio energetico, del livello di attività fisica e del numero di passi giornalieri.

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

TRAPIANTO E SPORT - ESPERIENZA ITALIANA

Sono note, anche attraverso i media, le esperienze di campioni ritornati a svolgere attività professionistiche ad alti livelli dopo un trapianto di rene: Jonah Lomu (*rugby*), Alonzo Mourning (*basket*), Ivan Klasnic (*calcio*). Pazienti con un trapianto di fegato hanno scalato vette di seimila metri e pazienti con un trapianto di cuore hanno completato manifestazioni di alto impegno agonistico, quali l'*Ironman Triathlon* (3,8 km di nuoto, 180 km di ciclismo, 42,2 km di corsa) (54). Annualmente, vengono organizzate manifestazioni sportive quali i Campionati Nazionali o i Campionati Mondiali dei Trapiantati. Nell'ambito dei pazienti trapiantati che partecipavano agli *U.S. Transplant Games* del 1996 Painter ha evidenziato un livello di *fitness* cardiorespi-

atoria (VO_{2peak}) prossimo a quello previsto nella popolazione generale di pari età ($94,7 \pm 32,5\%$) (55). A partire dalla fine del 2008, il Centro Nazionale Trapianti, in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità, con la Facoltà di Medicina dell'Università di Bologna e con il Gruppo Medico Isokinetic di Bologna, ha dato vita al programma "Trapianto... e adesso sport" che si propone di favorire la diffusione della cultura dell'attività sportiva nella popolazione di pazienti trapiantati. Una prima fase è consistita nella valutazione funzionale e psicologica dei pazienti trapiantati, già impegnati in un'attività sportiva, che partecipavano ai Campionati Nazionali Italiani organizzati da ANED Sport (anni 2009-2010). Mediante sensori portatili (Sensewear Armband), in grado di definire il dispendio energetico (Fig. 2), si è dimostrata, in 20 pazienti con un trapianto di rene da 103 ± 79 mesi, la capacità di mantenere livelli di attività fisica >3 METs per un prolungato periodo di tempo (>3 ore); la durata e l'intensità dell'esercizio dipendono, come nella popolazione generale, dall'età e dal grado di allenamento (56, 57). Nel corso di una competizione di sci alpino, in 16 pazienti trapiantati (11 rene, 4 fegato, 1 cuore), è stata evidenziata una correlazione tra la *performance* sportiva e la forza esplosiva degli arti inferiori (*jumping test*), oltre che con i livelli di lattacidemia post-competizione; i dati sono sovrapponibili a quelli della popolazione generale che pratica un'attività sportiva amatoriale (58). Sempre nell'ambito del programma "Trapianto... e adesso sport" è stato realizzato il primo *Italian Transplant Trekking* che ha visto la partecipazione di 6 pazienti con un trapianto di rene da 10 ± 4 anni (Fig. 3) a un trekking nel deserto (altitudine 1500-1700 m sul mare) della durata di 5 giorni, con escursioni giornaliere di 15-20 km. I pazienti hanno



Fig. 3 - Pazienti trapiantati che hanno partecipato al trekking nel deserto insieme a un Tuareg.

mostrato una capacità di adattamento cardiocircolatorio del tutto sovrapponibile a quella del gruppo degli accompagnatori (8 persone). L'insieme dei dati sulle *performances* sportive nei pazienti trapiantati porta a riflessioni circa l'importanza di un buon livello di attività fisica pre-trapianto (campioni sportivi) e le potenzialità di miglioramento legate a un allenamento regolare e personalizzato (atleti amatoriali). La seconda fase del programma "Trapianto...e adesso sport" prevede la diffusione di programmi di attività fisica in tutta la popolazione dei pazienti trapiantati. Un protocollo di studio, già in fase di attivazione nelle Regioni Veneto ed Emilia-Romagna (inizio arruolamento Ottobre 2010), vede l'attivo coinvolgimento delle strutture di Medicina dello Sport nella prescrizione dell'esercizio fisico quale terapia nel *follow-up* del paziente trapiantato. Lo studio prevede l'arruolamento di almeno 120 pazienti con un trapianto di organo solido; tutti i pazienti eseguiranno valutazioni funzionali ed ergometriche basali. A un gruppo di 60 pazienti, sulla base delle caratteristiche individuali, i Centri di Medicina dello Sport prescriveranno tipologia e intensità dell'esercizio fisico; al secondo gruppo, che servirà come controllo, saranno date le usuali indicazioni comportamentali. Gli esercizi consisteranno in 30 minuti di condizionamento aerobico seguiti da altri 30 di potenziamento muscolare (2 serie di 20 ripetizioni su 5 gruppi muscolari di ogni emisoma), con una frequenza di tre volte alla settimana presso palestre certificate (presenza di Laureati in Scienze Motorie). I pazienti saranno seguiti per un anno; i *tests* ergometrici e funzionali saranno ripetuti dopo 6 e 12 mesi sia nei pazienti in trattamento con un'attività fisica che nel gruppo di controllo. Lo studio sarà preceduto da Corsi di Formazione per Medici dello Sport e Laureati in Scienze Motorie, nell'ottica di una diffusione sul territorio della prescrizione dell'attività fisica nei pazienti trapiantati.

CONCLUSIONI

Le attuali conoscenze scientifiche evidenziano l'efficacia di una regolare attività fisica nella prevenzione primaria e secondaria della patologia cardiovascolare, sia nella popolazione generale che nei pazienti con una comorbidità cardiovascolare (3, 59, 60). Tali risultati positivi non sono automaticamente trasferibili nei pazienti trapiantati che costituiscono una coorte non omogenea con peculiari caratteristiche fisiopatologiche (eziologia, calcificazioni vascolari, anni di dialisi, terapia); i dati disponibili sono, peraltro, stimolanti. Al momento, in questa popolazione di pazienti, è ben documentata, a breve-medio termine (1 anno), l'efficacia dell'esercizio fisico relativamente alla massima potenza aerobica (indice prognostico di mortalità), al miglioramento della forza muscolare, alla percezione dello stato di benessere e all'incidenza delle alterazioni metaboliche; per definire quanto uno stile di vita attivo possa incidere sulla sopravvivenza del paziente e dell'organo trapiantato, sono necessari ulteriori studi prospettici a lungo termine. La prescrizione dell'attività fisica costituisce una possibilità terapeutica, oggi spesso sottostimata, in una popolazione con una spiccata tendenza alla sedentarietà; in questo contesto, risulta auspicabile una maggiore sensibilizzazione dei pazienti e delle famiglie, oltre che del personale sanitario, relativamente ai benefici che uno stile di vita attivo comporta. Per quanto riguarda il tipo di esercizio fisico, sembra emergere l'opportunità di associare attività aerobica di resistenza a esercizi di potenziamento muscolare con un ritmo di 3-4 volte/settimana, di una durata di 40-60 minuti e con un'intensità del 60-80% della frequenza cardiaca massima stimata con *tests* ergometrici. In mancanza di specifici programmi strutturati, un'attività aerobica a bassa intensità (passeggiata a piedi o in bicicletta) per 20-60 minuti può costituire un utile punto di riferimento. Uno studio preliminare cardiologico permette una personalizzazione dei programmi di lavoro che devono sempre essere gradualità. Per una più ampia diffusione sul territorio dell'esercizio fisico nei pazienti trapiantati sono necessari il coinvolgimento e la collaborazione, culturale e operativa, di altre figure professionali quali Medici dello Sport, Laureati in Scienze Motorie e Fisioterapisti. Grande importanza riveste lo sviluppo di programmi di attività fisica anche per i pazienti in attesa di un trapianto, soprattutto per quelli a maggior rischio di disabilità per età o per comorbidità.

TEST DI VERIFICA**1) Una regolare attività fisica:**

- a. Migliora lo stato nutrizionale (facilita la riduzione del sovrappeso)
- b. Riduce i *markers* di flogosi
- c. Migliora il controllo del diabete
- d. Favorisce il controllo della sindrome metabolica
- e. Tutte le precedenti risposte sono corrette.

2) I livelli dell'attività fisica vengono espressi in MET:

- a. I MET sono un parametro del dispendio energetico nell'unità di tempo
- b. I MET sono un parametro impedenziometrico
- c. Valori di MET inferiori a 3 sono indici di un'attività fisica vigorosa
- d. I MET medi giornalieri nella popolazione generale sono superiori a 7
- e. Il dispendio energetico è indipendente dal livello di attività fisica.

3) Quale di queste affermazioni è vera?

- a. Il muscolo scheletrico agisce come un organo endocrino
- b. Il tessuto muscolare nei pazienti in trattamento dialitico è nella norma
- c. Il tessuto muscolare nei pazienti trapiantati è nella norma
- d. Il tessuto adiposo viscerale è inerte dal punto di vista metabolico
- e. È sempre necessaria la normalizzazione del BMI per un miglioramento dei parametri metabolici.

4) È documentato che la *fitness* cardiorespiratoria dopo il trapianto:

- a. Non migliora
- b. Può migliorare già nei primi mesi post-trapianto
- c. Migliora con il passare degli anni anche senza l'esercizio fisico
- d. Si correla con la terapia immunosoppressiva
- e. L'esercizio fisico non è in grado di influenzare il grado di *fitness*.

5) Nei pazienti con un trapianto di rene l'attività fisica e/o sportiva può essere proposta:

- a. Mai
- b. Solo in presenza di una forte motivazione
- c. Solo in presenza di alterazioni del metabolismo glucidico
- d. Sempre, dopo un'adeguata valutazione del quadro cardiologico
- e. Solo in caso di incremento ponderale e con un BMI >30.

6) L'esercizio fisico consigliabile nella popolazione dei pazienti trapiantati è:

- a. Esclusivamente di tipo aerobico
- b. Esclusivamente di potenziamento muscolare
- c. Di tipo competitivo/agonistico in assenza di un pericolo di traumatismo
- d. Un'associazione di allenamento aerobico e di potenziamento muscolare
- e. Di intensità massima protratta per almeno 90-120 minuti al giorno.

7) Tra i principali problemi legati all'esercizio fisico nei pazienti trapiantati vengono riportati:

- a. Un'aumentata incidenza di eventi cardiovascolari
- b. Problemi muscolo-tendinei, soprattutto nei pazienti in terapia steroidea
- c. Non sono segnalati eventi avversi
- d. Crisi ipoglicemiche
- e. Crisi ipotensive.

8) Nei principali lavori della letteratura, lo svolgimento dell'attività fisica nei pazienti trapiantati:

- a. Si correla con un aumento della massima potenza aerobica
- b. Si correla con un aumento della forza muscolare
- c. Mancano dati sull'efficacia a lungo termine (sopravvivenza del paziente e dell'organo)
- d. Si correla con un miglioramento della percezione dello stato di salute
- e. Tutte le precedenti risposte sono corrette.

9) I lavori che parlano dei benefici dell'attività fisica nella popolazione generale:

- a. Sono automaticamente trasferibili nella popolazione dei pazienti trapiantati
- b. Costituiscono un importante punto di riferimento per ulteriori studi
- c. Non vanno analizzati
- d. Indicano che, nei pazienti trapiantati, è necessario un consumo energetico massimale
- e. Indicano che, nei pazienti trapiantati, è necessario un elevato apporto calorico giornaliero.

RIASSUNTO

La sedentarietà costituisce un importante fattore di rischio per le patologie cardiovascolari. Eventi cardiovascolari sono particolarmente frequenti nei pazienti con trapianto di rene (38% delle cause di morte); in questa popolazione, ai classici fattori di rischio (genetica, età, fumo, ecc.) e a quelli legati alla malattia (insufficienza renale cronica, anni di dialisi) si associano gli effetti collaterali della terapia immunosoppressiva che predispone allo sviluppo di alterazioni metaboliche (diabete, sovrappeso,

sindrome metabolica). Nonostante le raccomandazioni circa adeguati stili di vita post-trapianto, nella realtà la maggior parte dei pazienti conduce una vita sedentaria. Nel lavoro, vengono analizzati gli effetti fisiopatologici della sedentarietà e viene riportata la letteratura più recente relativa all'efficacia dell'esercizio fisico nei pazienti con un trapianto di rene. Pur in presenza di lavori numericamente ridotti ed eterogenei per tempi e modalità di intervento, esiste una concordanza di dati circa un miglioramento a breve-medio termine (un anno) della "fitness" cardiorespiratoria e neuromuscolare (capacità aerobica, forza muscolare), legato all'esercizio fisico, con positive ripercussioni sulla percezione dello stato di benessere. Si rendono necessari ulteriori studi per verificare a lungo termine l'impatto dell'attività fisica sulla prevenzione delle patologie cardiovascolari e sulla sopravvivenza dei

pazienti e dell'organo trapiantato. In questa fase, è auspicabile lo sviluppo di programmi di esercizio fisico sul territorio in collaborazione con i Centri di Medicina Sportiva.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo o per lo svolgimento dello studio.

BIBLIOGRAFIA

- Guilbert JJ. The world health report 2002 - reducing risks, promoting healthy life. *Educ Health* (Abingdon) 2003; 16 (2): 230.
- Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002; 346 (11): 793-801.
- Giada F, Biffi A, Agostoni P, et al. Exercise prescription for the prevention and treatment of cardiovascular diseases: part I. *J Cardiovasc Med* (Hagerstown) 2008; 9 (5): 529-44.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346 (6): 393-403.
- Palatini P, Visentin P, Dorigatti F, et al. Regular physical activity prevents development of left ventricular hypertrophy in hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30 (2): 225-32.
- Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. *Nature* 2008; 454 (7203): 463-9.
- Olsen RH, Krogh-Madsen R, Thomsen C, Booth FW, Pedersen BK. Metabolic responses to reduced daily steps in healthy nonexercising men. *JAMA* 2008; 299 (11): 1261-3.
- Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev* 2008; 88 (4): 1379-406.
- Green DJ. Exercise training as vascular medicine: direct impacts on the vasculature in humans. *Exerc Sport Sci Rev* 2009; 37 (4): 196-202.
- Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B. Wasting, but not malnutrition predicts cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (9): 2181-3.
- Siew ED, Pupim LB, Majchrzak KM, Shintani A, Flakoll PJ, Ikizler TA. Insulin resistance is associated with skeletal muscle protein breakdown in non-diabetic chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 71 (2): 146-52.
- Painter PL, Nelson-Worel JN, Hill MM, et al. Effects of exercise training during hemodialysis. *Nephron* 1986; 43 (2): 87-92.
- Bohm CJ, Ho J, Duhamel TA. Regular physical activity and exercise therapy in end-stage renal disease: how should we move forward? *J Nephrol* 2010; 23 (3): 235-43.
- Fuhrmann I, Krause R. Principles of exercising in patients with chronic kidney disease, on dialysis and for kidney transplant recipients. *Clin Nephrol* 2004; 61 (Suppl. 1): S14-25.
- Cheema B, Abas H, Smith B, et al. Progressive exercise for anabolism in kidney disease (PEAK): a randomized, controlled trial of resistance training during hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (5): 1594-601.
- Kutner NG, Zhang R, Bowles T, Painter P. Pretransplant physical functioning and kidney patients' risk for posttransplantation hospitalization/death: evidence from a national cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1 (4): 837-43.
- Yango AF, Gohh RY, Monaco AP, et al. Excess risk of renal allograft loss and early mortality among elderly recipients is associated with poor exercise capacity. *Clin Nephrol* 2006; 65 (6): 401-7.
- Hartmann EL, Kitzman D, Rocco M, et al. Physical function in older candidates for renal transplantation: an impaired population. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4 (3): 588-94.
- de Vries AP, Bakker SJ, van Son WJ, et al. Metabolic syndrome is associated with impaired long-term renal allograft function; not all component criteria contribute equally. *Am J Transplant* 2004; 4 (10): 1675-83.
- Ekstrand A, Schalin-Jääntti C, Löfman M, et al. The effect of (steroid) immunosuppression on skeletal muscle glycogen metabolism in patients after kidney transplantation. *Transplantation* 1996; 61 (6): 889-93.
- Yardimci N, Colak T, Sevmis S, Benli S, Zileli T, Haberal M. Neurologic complications after renal transplant. *Exp Clin Transplant* 2008; 6 (3): 224-8.
- Sharif A. Metabolic syndrome and solid-organ transplantation. *Am J Transplant* 2010; 10 (1): 12-7.
- Scolari MP, La Manna G, Cianciolo G, et al. I fattori di progressione della malattia cardiovascolare dopo il trapianto renale. [Factors determining cardiovascular disease progression after kidney transplant]. *G Ital Nefrol* 2009; 26 Suppl. 46: 30-43.

24. Gordon EJ, Prohaska T, Siminoff LA, Minich PJ, Sehgal AR. Needed: tailored exercise regimens for kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45 (4): 769-74.
25. Nielsens H, Lejeune TM, Lalaoui A, Squifflet JP, Pirson Y, Goffin E. Increase of physical activity level after successful renal transplantation: a 5 year follow-up study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (1): 134-40.
26. Painter PL, Topp KS, Krasnoff JB, et al. Health-related fitness and quality of life following steroid withdrawal in renal transplant recipients. *Kidney Int* 2003; 63 (6): 2309-16.
27. van den Ham EC, Kooman JP, Christiaans MH, van Hooff JP. Relation between steroid dose, body composition and physical activity in renal transplant patients. *Transplantation* 2000; 69 (8): 1591-8.
28. van den Ham EC, Kooman JP, Schols AM, et al. Similarities in skeletal muscle strength and exercise capacity between renal transplant and hemodialysis patients. *Am J Transplant* 2005; 5 (8): 1957-65.
29. Oterdoom LH, van Ree RM, de Vries AP, et al. Urinary creatinine excretion reflecting muscle mass is a predictor of mortality and graft loss in renal transplant recipients. *Transplantation* 2008; 86 (3): 391-8.
30. Armstrong K, Rakhit D, Jeffriess L, et al. Cardiorespiratory fitness is related to physical inactivity, metabolic risk factors, and atherosclerotic burden in glucose-intolerant renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1 (6): 1275-83.
31. Zakliczynski M, Spiechowicz U, Krynicka A, et al. Fluctuations of exercise capacity in patients after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2009; 41 (1): 184-7.
32. Habedank D, Kung T, Karhausen T, et al. Exercise capacity and body composition in living-donor renal transplant recipients over time. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (12): 3854-60.
33. Orazio L, Hickman I, Armstrong K, Johnson D, Banks M, Isbel N. Higher levels of physical activity are associated with a lower risk of abnormal glucose tolerance in renal transplant recipients. *J Ren Nutr* 2009; 19 (4): 304-13.
34. Corpeleijn E, Bakker SJ, Stolk RP. Obesity and impaired renal function: potential for lifestyle intervention? *Eur J Epidemiol* 2009; 24 (6): 275-80.
35. Porrini E, Bayes B, Diaz JM, et al. Hyperinsulinemia and hyperfiltration in renal transplantation. *Transplantation* 2009; 87 (2): 274-9.
36. de Vries AP, Bakker SJ, van Son WJ, et al. Insulin resistance as putative cause of chronic renal transplant dysfunction. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (4): 859-67.
37. Gordon EJ, Prohaska TR, Gallant MP, et al. Longitudinal analysis of physical activity, fluid intake, and graft function among kidney transplant recipients. *Transpl Int* 2009; 22 (10): 990-8.
38. Gordon EJ, Prohaska TR, Gallant MP, et al. Prevalence and determinants of physical activity and fluid intake in kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 2010; 24 (3): E69-81.
39. Grotz WH, Munding FA, Rasenack J, et al. Bone loss after kidney transplantation: a longitudinal study in 115 graft recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (11): 2096-100.
40. Kempeneers G, Noakes TD, van Zyl-Smit R, et al. Skeletal muscle factors limits the exercise tolerance of renal transplant recipients: effects of a graded exercise training program. *Am J Kidney Dis* 1990; 16 (1): 57-65.
41. Feber J, Dupuis JM, Chapuis F, et al. Body composition and physical performance in children after renal transplantation. *Nephron* 1997; 75 (1): 13-9.
42. Hamiwka LA, Cantell M, Crawford S, Clark CG. Physical activity and health related quality of life in children following kidney transplantation. *Pediatr Transplant* 2009; 13 (7): 861-7.
43. Surgit O, Ersoz G, Gursel Y, Ersoz S. Effects of exercise training on specific immune parameters in transplant recipients. *Transplant Proc* 2001; 33 (7-8): 3298.
44. Violan MA, Pomes T, Maldonado S, et al. Exercise capacity in hemodialysis and renal transplant patients. *Transplant Proc* 2002; 34 (1): 417-8.
45. van den Ham EC, Kooman JP, Schols AM, et al. The functional, metabolic, and anabolic responses to exercise training in renal transplant and hemodialysis patients. *Transplantation* 2007; 83 (8): 1059-68.
46. Sharif A, Moore R, Baboolal K. Influence of lifestyle modification in renal transplant recipients with postprandial hyperglycemia. *Transplantation* 2008; 85 (3): 353-8.
47. Painter PL, Hector L, Ray K, et al. A randomized trial of exercise training after renal transplantation. *Transplantation* 2002; 74 (1): 42-8.
48. Painter PL, Hector L, Ray K, et al. Effects of exercise training on coronary heart disease risk factors in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (2): 362-9.
49. Juskowa J, Lewandowska M, Bartłomiejczyk I, et al. Physical rehabilitation and risk of atherosclerosis after successful kidney transplantation. *Transplant Proc* 2006; 38 (1): 157-60.
50. Korabiewska L, Lewandowska M, Juskowa J, Białoszewski D. Need for rehabilitation in renal replacement therapy involving allogeneic kidney transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39 (9): 2776-7.
51. You HS, Chung SY, So HS, Choi SJ. Effect of a DanJeon Breathing Exercise Program on the quality of life in patients with kidney transplants. *Transplant Proc* 2008; 40 (7): 2324-6.
52. Macdonald JH, Kirkman D, Jibani M. Kidney transplantation: a systematic review of interventional and observational studies of physical activity on intermediate outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis* 2009; 16 (6): 482-500.
53. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104 (14): 1694-740.
54. Haykowsky M, Taylor D, Kim D, Tymchak W. Exercise training improves aerobic capacity and skeletal muscle function in heart transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 (4): 734-9.
55. Painter PL, Luetkemeier MJ, Moore GE, et al. Health-related fitness and quality of life in organ transplant recipients. *Transplantation* 1997; 64 (12): 1795-800.
56. Roi GS, Parigino M, Pisoni D, et al. Energy expenditure during a day of sport competitions in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2010; 90 (10): 1136-7.
57. Mosconi G, Panicali L, Corsini S, et al. Physical activity in solid organ transplant recipients. *Transplant Int* 2009; 22 (2): 175-76.
58. Roi GS, Mosconi G, Capelli I, et al. Alpine skiing and anaerobic performance in solid organ transplant recipients. *Transplant Proc* 2010; 42 (4): 1029-31.
59. Stefanovi V, Milojkovi M. Effects of physical exercise in patients with end stage renal failure, on dialysis and renal transplantation: current status and recommendations. *Int J Artif Organs* 2005; 28 (1): 8-15.
60. Sarto P, Merlo L, Pasqueto G, et al. Competitive sport after coronary angioplasty: suggested eligibility criteria for moderate-high intensity sport. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008; 9 (6): 631-5.