

L'esercizio fisico nella malattia renale cronica: una vecchia storia da raccontare o un efficace intervento da attuare?

Editoriale

Yuri Battaglia¹, Nicola Lamberti², Giovanni Piva³, Fabio Manfredini^{2,4}, Alda Storari¹

1 Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara,

Via Aldo Moro 8, 44124 Ferrara, Italia

2 Dipartimento di Neuroscienze e Riabilitazione, Università degli studi di Ferrara,

Via Luigi Borsari 46, 44121 Ferrara, Italia

3 PhD program in Environmental Sustainability and Wellbeing, Università degli studi di Ferrara,

Via Paradiso 12, 44121 Ferrara, Italia

4 Unità Operativa di Medicina Riabilitativa, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara,

Via Aldo Moro 8, 44124 Ferrara, Italia



Yuri Battaglia

Corrispondenza a:

Yuri Battaglia, MD, PhD

Azienda Ospedaliero Universitaria Sant'Anna, Ferrara

Via A. Moro, 8 - 44124 Cona (Fe), Italia

E-mail: battagliayuri@gmail.com

ABSTRACT

La malattia renale cronica (MRC) è una patologia in costante incremento, con un crescente numero di pazienti esposti ad insufficienza renale terminale, elevato rischio cardio-vascolare, disabilità e mortalità. Il riconoscimento precoce della MRC e il miglioramento dello stile di vita sono elementi decisivi per il mantenimento e il recupero della funzione fisica e della qualità della vita. È noto infatti che la riduzione della sedentarietà, l'incremento dell'attività fisica e l'avvio di programmi di esercizio contrastino il rischio cardiovascolare e la fragilità, limitando il decondizionamento e la sarcopenia e migliorando la mobilità in assenza di rischi. Tali interventi, spesso richiesti dalle persone con MRC, risultano però scarsamente disponibili. Infatti è necessario identificare o formare specialisti dell'esercizio nella MRC e sensibilizzare medici e personale sanitario specialistico a stimolare i pazienti verso uno stile di vita attivo. Tuttavia, restano ancora da definire le modalità di intervento efficaci, sostenibili e in grado di superare le barriere all'esercizio dei pazienti.

Società scientifiche, team di ricercatori internazionali e amministratori devono evitare che l'esercizio fisico in ambito nefrologico continui a rappresentare una vecchia storia da raccontare, un interesse di nicchia privo di traslazione nella pratica clinica con mancato beneficio per la salute fisica e mentale delle persone con MRC.

PAROLE CHIAVE: malattia renale cronica, attività fisica, esercizio fisico, qualità della vita, sarcopenia, disabilità, funzione fisica, barriere.

Introduzione

La malattia renale cronica (MRC) è una delle principali patologie endemiche non trasmissibili in continua crescita [1]: circa il 10% della popolazione mondiale ne risulta affetto, ed è associata ad un elevato rischio di morbilità e mortalità [2]. Attualmente la MRC determina circa 1,2 milioni di decessi all'anno [3,4] e si stima che entro il 2040 diventi la quinta causa più frequente di morte al livello globale [4]. Le più frequenti cause identificate di MRC sono l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, le glomerulonefriti e le malattie cistiche [5], anche se alcune malattie genetiche rare, tra cui la malattia di Anderson-Fabry, si stanno riscontrando con una maggiore frequenza rispetto a quella attesa [6]. La prevalenza delle differenti eziologie varia tra le aree geografiche del globo ed in una percentuale ancora troppo elevata, pari al 20% dei casi, l'origine del danno renale cronico risulta sconosciuto [7]. I pazienti affetti da MRC spesso rimangono asintomatici fino a valori ridotti di filtrato glomerulare, quindi solo tardivamente si manifestano i segni e sintomi del danno renale, quali anemia, sovraccarico di volume, anomalie elettrolitiche e disturbi del metabolismo osseo. Tuttavia, una volta instauratosi il danno renale, la velocità di progressione dello stesso dipende non solo dall'eziologia ma anche dalla durata di esposizione al fattore causale ed alla tempestività del trattamento [8].

Alla luce di queste conoscenze risulta chiaro ormai che la precoce identificazione di persone affette da MRC è di primaria importanza per ridurre l'esponenziale incidenza di questa patologia e le sue complicanze spesso mortali. Da circa 15 anni un programma di informazione e screening in ambito nefrologico su scala globale, la Giornata Mondiale del Rene, è organizzato ogni anno in numerosi paesi, tra cui l'Italia [9]. La Società Italiana di Nefrologia e la Fondazione Italiana del Rene promuovono questo evento mediante numerosi progetti svolti nelle piazze e nelle scuole superiori italiane. Le persone sottoposte a screening compilano un questionario per la raccolta dei dati anamnestici e per la valutazione della conoscenza di alcuni termini utilizzati in ambito nefrologico, tra i quali proteinuria. Inoltre, è eseguito un esame standard urine mediante dipstick e una misurazione della pressione arteriosa [10,11]. Dai dati italiani pubblicati si evidenzia l'efficacia di questo strumento, dato che i valori di pressione arteriosa e l'esame delle urine sono risultati alterati rispettivamente nel 23% e nel 5% della popolazione adulta "sana" sottoposta a screening [12]. Negli studenti degli ultimi anni di scuola superiore, la proteinuria era addirittura riscontrata in circa il 15% del campione totale ed elevati valori di pressione arteriosa sistolica e/o diastolica nel 11% dello stesso [13]. Tuttavia, il rapporto costo/beneficio per uno screening sistematico di tutta la popolazione risulta ancora controverso, mentre è fortemente raccomandato un regolare controllo di albuminuria e filtrato glomerulare in popolazioni ad alto rischio (es. obesi, diabetici, ipertesi) [14].

Un ulteriore elemento fondamentale per ridurre il rischio di sviluppo e di rapida progressione del danno renale verso gli stadi avanzati che richiedono un trattamento sostitutivo, è l'adozione di uno stile di vita sano costituito da una ridotta assunzione di alcool, dall'abolizione del fumo, da una alimentazione con elementi ricchi di potassio e a basso contenuto di sodio, dallo svolgimento di un'adeguata attività fisica, dallo stretto controllo del peso corporeo, della pressione arteriosa e della glicemia [15–18].

Sebbene siano state proposte numerose strategie per favorire uno stile di vita sano, ad oggi non esistono trials randomizzati controllati (RCT) che valutino l'impatto di questo stile di vita sulla prevenzione primaria e secondaria della malattia renale cronica. Infatti, per condurre un valido RCT si dovrebbero affrontare notevoli problematiche spesso di difficile soluzione, quali la durata elevata dello studio, la consistenza ampia del campione, l'influenza dei fattori confondenti e l'idoneo disegno di studio [19]. Dati i limiti nel produrre livelli superiori di evidenza, le consistenti associazioni tra MRC e fattori di rischio dimostrate negli studi osservazionali possono essere considerate una

base scientifica solida su cui impostare programmi di sanità pubblica per prevenire l'ulteriore dilagare della MRC [20]. Di conseguenza, l'obiettivo da raggiungere per la MRC in prevenzione primaria consiste nel controllo dei principali fattori di rischio: fumo, alcool, ipertensione arteriosa, iperglicemia, obesità e ridotta attività fisica; in prevenzione secondaria e terziaria, l'obiettivo prefissato risulta il rallentamento della progressione del danno renale che dipende non solo dall'eziologia e dallo stadio della malattia, ma anche dall'apporto di adeguati approcci dietetici, farmacologici e sullo stile di vita [21].

Esercizio fisico e malattia renale cronica

L'attività fisica e più ancora l'esercizio fisico sono elementi potenzialmente efficaci nel ridurre il rischio di sviluppare patologie cardiache e vascolari periferiche con outcomes sfavorevoli [2,22,23].

Per questo motivo, negli anni, si sono succeduti indicazioni e inviti ad utilizzare l'esercizio fisico nella gestione del paziente con MRC [24–27]. L'interesse scientifico sul tema è progressivamente incrementato, con un numero di pubblicazioni più che triplicato negli ultimi 10 anni (Figura 1), ma l'impiego dell'esercizio nella MRC rimane limitato a fronte di certezze ma anche di dubbi e criticità tuttora presenti (Tabella I).

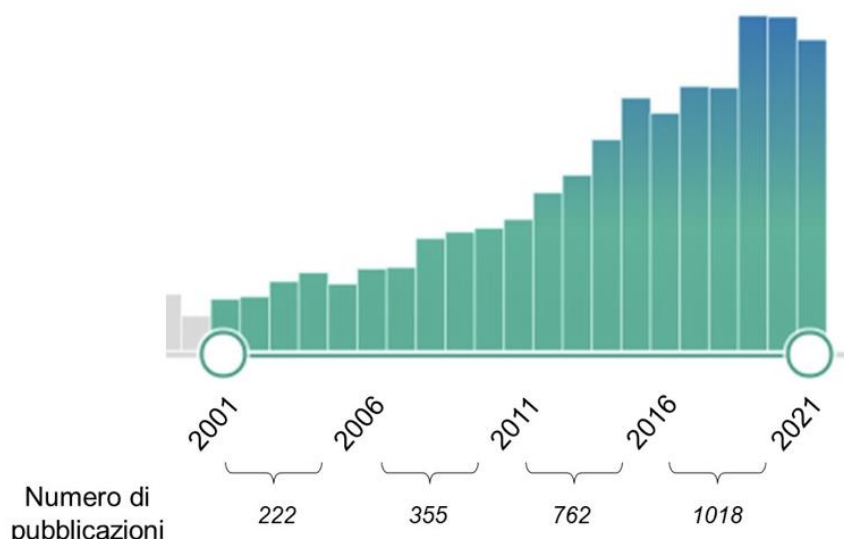


Figura 1: Numero di pubblicazioni indicizzate su Pubmed inerenti esercizio/attività fisica e malattia renale cronica negli ultimi 20 anni

Certezze	Dubbi	Criticità
<ul style="list-style-type: none"> ↑ Qualità della vita ↑ Mobilità e capacità funzionale ↑ Mood / outcome psicosociali Assenza di effetti collaterali Interesse prioritario da parte dei pazienti Interesse scientifico "di nicchia" 	<ul style="list-style-type: none"> Modalità e gestione degli interventi (intensità, sede, operatori) Identificazione di programmi ideali Benefici sulla funzionalità renale Benefici sull'efficienza dialitica Empowerment del paziente in preparazione alla dialisi e/o al trapianto renale 	<ul style="list-style-type: none"> Necessità di trials clinici con adeguato numero di pazienti Evidenze scientifiche ancora frammentarie specifiche per singoli outcomes Barriere alla partecipazione da parte di pazienti Condivisione da parte degli operatori sanitari Lenta traslazione operativa delle evidenze scientifiche

Tabella I: Stato dell'arte sul tema dell'esercizio fisico nella malattia renale cronica

Una certezza è che lo stile di vita attivo e l'esercizio fisico possono impattare contemporaneamente su rischio cardio-vascolare, disabilità e qualità della vita nella MRC [28–30]. A questi aspetti è infatti strettamente connessa sia in termini di causa che di effetto la sedentarietà del paziente, testimoniata da valori di attività fisica oggettiva o autoriportata inferiore a quella della popolazione anziana [31–34]. A ridotta attività fisica si associano bassi livelli di funzione fisica e di fitness cardiorespiratorio ed outcomes sfavorevoli in tutte le popolazioni affette da MRC, e in particolare negli stadi finali della patologia [30]. All'inattività fisica può inoltre seguire un progressivo decondizionamento, caratterizzato da ridotta efficienza vascolare e cardiovascolare, mancato controllo dei fattori di rischio e riduzione della massa muscolare. Si acquiscono inoltre il senso di fatica e il rischio di depressione, lo stato di fragilità e il rischio di disabilità [35–37]. In questo quadro l'esercizio, senza alcun effetto miracolistico ma in assenza di effetti collaterali [38], può contribuire a disinnescare il circolo vizioso perverso [35], invertendo gli effetti dell'inattività e determinando adattamenti fisiologici positivi riguardo capacità funzionale e qualità della vita [28,32,36,39–41]. Inoltre, anche se non vi è evidenza che l'esercizio possa ridurre il rate di mortalità del paziente, è vero che studi osservazionali che includevano pazienti con MRC hanno riportato una maggiore sopravvivenza, così come un minor numero di ospedalizzazioni, in funzione di livelli maggiori di attività fisica [30,42,43]. Tra le certezze va poi considerato l'elemento più importante, ovvero l'interesse manifestato dalle persone con MRC che, tra le proprie priorità, indicano il bisogno di attività riabilitative mirate a recuperare la funzione fisica per favorire attività quotidiane lavorative, viaggi e attività sociali [44,45].

La mancanza di alcune evidenze alimenta però dubbi o incertezze che rallentano il pieno sfruttamento delle potenzialità, anche ecologiche, derivanti dall'utilizzo costante dell'esercizio nella MRC [34]. Se l'interesse scientifico sui temi legati all'esercizio è cresciuto, l'attività scientifica appare in parte frammentaria, relativamente carente di trials randomizzati controllati, con limiti metodologici [30,44]. Rimane infatti da definire il possibile effetto dell'esercizio fisico sulla progressione della MRC nei pazienti critici [46], con possibile rallentamento dell'ingresso in dialisi o sull'efficienza del trattamento dialitico [34,47–49]. È inoltre da studiare se l'esercizio possa avere un ruolo chiave nell'empowerment della persona che si avvicina al trattamento dialitico ma anche in lista di attesa per un trapianto renale [50], considerando gli outcome sfavorevoli che si registrano nei primi mesi di terapia sostitutiva della funzionalità renale [51]. Tra i programmi di esercizio proposti, in supervisione in struttura o senza supervisione a domicilio, svolti al cicloergometro, o camminando, o contro-resistenza [28–30,52–54], restano da identificare quelli associati ad un maggior impatto sui diversi outcomes, pur in presenza di una generale risposta efficace in ogni forma [55].

La fattibilità dei diversi programmi su larga scala, il loro gradimento da parte dei pazienti e la possibilità che la scelta tra diversi programmi di rieducazione disponibili possa portare a una maggiore adesione all'esercizio da parte dei pazienti [56] devono essere verificati. Un ulteriore aspetto da definire è la dose ottimale da somministrare, in termini di frequenza, volume e intensità di esercizio. Se una frequenza superiore a un solo stimolo settimanale si è associata a una mortalità ridotta [57], miglioramenti aerobici sono riportati con maggiore efficacia a seguito di esercizio ad alta intensità [28], ma anche dopo esercizio a bassa intensità [53,58]. Anche a fronte di prescrizioni inferiori alla dose raccomandata dalle linee guida [44], programmi sostenibili modificati secondo le necessità individuali possono essere una chiave per introdurre in sicurezza e continuità all'esercizio pazienti fragili limitati dalla fatica.

Conclusioni

Gli aspetti precedentemente riportati, unitamente alla formazione di specialisti dell'esercizio fisico nelle malattie renali, potrebbero portare a un superamento delle note barriere all'esercizio [59–62]. Le resistenze nel personale sanitario devono invece essere superate attraverso la diffusione delle conoscenze relative ai benefici derivanti dall'esercizio e la chiara definizione dei compiti, come avviene per altre malattie croniche.

Poco però è cambiato in questi anni, nonostante gli appelli dei ricercatori e le indicazioni allo svolgimento dell'esercizio fisico presenti nelle linee guida [30,63]. Programmi per i dializzati, e ancor meno per i malati renali non dializzati, sono disponibili in pochi centri nazionali e internazionali [44]; bassa è l'attività di counseling all'esercizio del nefrologo e del personale sanitario, in genere troppo impegnato in attività specialistiche [64,65]. Infine, le recenti linee di indirizzo sull'attività fisica, che includono le raccomandazioni per specifiche patologie croniche, non menzionano la MRC [66].

L'impegno delle società scientifiche internazionali e nazionali e dei relativi gruppi dedicati all'esercizio fisico, l'azione di gruppi internazionali di ricercatori [44,61], le pressioni dei pazienti e la diversa sensibilità verso temi ecologici [34,45] possono spingere amministratori, sponsor e personale sanitario a sostenere la transizione dei pazienti con MRC verso uno stile di vita attivo. È necessario evitare che l'esercizio in ambito nefrologico continui a rappresentare un interesse di nicchia, senza traslazione nella pratica quotidiana, come spesso avviene [67]. È necessario fare sì che anni di studio sull'argomento non rimangano una vecchia storia da raccontare, ma diventino una fonte efficace per promuovere ed attuare concreti interventi nella pratica clinica quotidiana.

BIBLIOGRAFIA

1. De Nicola L, Minutolo R. Worldwide growing epidemic of CKD: fact or fiction? *Kidney Int* 2016; 90(3):482-484.
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.05.001>
2. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation* 2021; 143(11):1157-1172.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686>
3. Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int* 2018; 94(3):567-581.
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.04.011>
4. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet (London, England)* 2020; 395(10225):709-733.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3)
5. Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, Neuen BL, Perkovic V. Chronic kidney disease. *Lancet (London, England)* 2021; 398(10302):786-802.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00519-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00519-5)
6. Battaglia Y, Fiorini F, Azzini C, et al. Deficiency in the Screening Process of Fabry Disease: Analysis of Chronic Kidney Patients Not on Dialysis. *Front Med* 2021; 8:640876.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2021.640876>
7. Cockwell P, Fisher L-A. The global burden of chronic kidney disease. *Lancet (London, England)* 2020; 395(10225):662-664.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32977-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32977-0)
8. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet (London, England)* 2017; 389(10075):1238-1252.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5)
9. Galassi A, Battaglia Y, Andreucci V, Brancaccio D, Balducci A. [World Kidney Day 2013 and the Italian experience since 2006]. *G Ital di Nefrol* 2013; 30(2).
https://giornaleitalianodinefrologia.it/wp-content/uploads/sites/3/pdf/GIN_A30V2_00072_13.pdf
10. Russo D, Del Prete M, Battaglia Y, Russo L. Risk for chronic kidney disease in high school students: Italian report for World Kidney Day 2008-2009. *J Nephrol* 2011; 24(2):250-253.
<https://doi.org/10.5301/jn.2011.6370>
11. Battaglia Y, Russo L, Spadola R, Russo D. Awareness of kidney diseases in general population and in high school students. Italian report for World Kidney Days 2010-2011. *J Nephrol* 2012; 25(5):843-846.
<https://doi.org/10.5301/JN.2012.9486>
12. Esposito P, Battaglia Y, Caramella E, Russo D, Balducci A. [Report for the World Kidney Days in Italy 2015-2016]. *G Ital di Nefrol* 2017; 34(3):61-69.
<https://giornaleitalianodinefrologia.it/2017/06/report-sui-dati-raccolti-durante-la-giornata-mondiale-del-rene-in-italia-negli-anni-2015-2016/>
13. Battaglia Y, Esposito P, Corrao S, et al. Evaluation of Hypertension, Proteinuria, and Abnormalities of Body Weight in Italian Adolescents Participating in the World Kidney Days. *Kidney Blood Press Res* 2020; 45(2):286-296.
<https://doi.org/10.1159/000502547>
14. Komenda P, Ferguson TW, Macdonald K, et al. Cost-effectiveness of primary screening for CKD: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2014; 63(5):789-797.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.12.012>
15. Tonneijck L, Muskiet MHA, Smits MM, et al. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(4):1023-1039.
<https://doi.org/10.1681/ASN.2016060666>
16. Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional Management of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2017; 377(18):1765-1776.
<https://doi.org/10.1056/NEJMra1700312>
17. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013; 158(11):825-830. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007>
18. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2021; 99(3S):S1-S87. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.11.003>
19. Kelly JT, Su G, Carrero J-J. Lifestyle interventions for preventing and ameliorating CKD in primary and secondary care. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2021; 30(6):538-546.
<https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000745>
20. Provenzano M, Andreucci M, De Nicola L, et al. The Role of Prognostic and Predictive Biomarkers for Assessing Cardiovascular Risk in Chronic Kidney Disease Patients. *Biomed Res Int* 2020; 2020:2314128.
<https://doi.org/10.1155/2020/2314128>
21. Li PK-T, Garcia-Garcia G, Lui S-F, et al. Kidney health for everyone everywhere-from prevention to detection and equitable access to

- care. *Kidney Int* 2020; 97(2):226-232.
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.12.002>
22. Gregg LP, Hedayati SS. Management of Traditional Cardiovascular Risk Factors in CKD: What Are the Data? *Am J Kidney Dis* 2018; 72(5):728-744.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.12.007>
 23. Smilowitz NR, Bhandari N, Berger JS. Chronic kidney disease and outcomes of lower extremity revascularization for peripheral artery disease. *Atherosclerosis* 2020; 297:149-156.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.12.016>
 24. Cheema BSB. Review article: Tackling the survival issue in end-stage renal disease: time to get physical on haemodialysis. *Nephrology (Carlton)* 2008; 13(7):560-569.
<https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2008.01036.x>
 25. Bennett PN, Capdarest-Arest N, Parker K. The physical deterioration of dialysis patients – Ignored, ill-reported, and ill-treated. *Semin Dial* 2017; 30(5):409-412.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003236.pub2>
<https://doi.org/10.1111/sdi.12610>
 26. Manfredini F, Mallamaci F, Catizone L, Zoccali C. The burden of physical inactivity in chronic kidney disease: is there an exit strategy? *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(6):2143-2145. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs120>
 27. 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):235-243.
 28. Heiwe S, Jacobson SH. Exercise training for adults with chronic kidney disease. *Cochrane database Syst Rev* 2011; (10):CD003236.
 29. Zhao Q-G, Zhang H-R, Wen X, et al. Exercise interventions on patients with end-stage renal disease: a systematic review. *Clin Rehabil* 2019; 33(2):147-156.
<https://doi.org/10.1177/0269215518817083>
 30. Kirkman DL, Edwards DG, Lennon-Edwards S. Exercise as an Adjunct Therapy In Chronic Kidney Disease. *Ren Nutr Forum* 2014; 33(4):1-8.
 31. Clyne N, Anding-Rost K. Exercise training in chronic kidney disease-effects, expectations and adherence. *Clin Kidney J* 2021; 14(Suppl 2):ii3-ii14. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab012>
 32. Avesani CM, Trolonge S, Deléaval P, et al. Physical activity and energy expenditure in haemodialysis patients: an international survey. *Nephrol Dial Transpl* 2012; 27:2430-2434. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr692>
 33. Johansen KL, Chertow GM, Kutner NG, Dalrymple LS, Grimes BA, Kaysen GA. Low level of self-reported physical activity in ambulatory patients new to dialysis. *Kidney Int* 2010; 78(11):1164-1170.
<https://doi.org/10.1038/ki.2010.312>
 34. Beddhu S, Baird BC, Zitterkoph J, Neilson J, Greene T. Physical activity and mortality in chronic kidney disease (NHANES III). *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(12):1901-1906.
<https://doi.org/10.2215/CJN.01970309>
 35. Piccoli GB, Cupisti A, Aucella F, et al. Green nephrology and eco-dialysis: a position statement by the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol* 2020; 33(4):681-698.
<https://doi.org/10.1007/s40620-020-00734-z>
 36. Martens CR, Kirkman DL, Edwards DG. The Vascular Endothelium in Chronic Kidney Disease: A Novel Target for Aerobic Exercise. *Exerc Sport Sci Rev* 2016; 44(1):12-19.
<https://doi.org/10.1249/JES.0000000000000065>
 37. Gordon PL, Doyle JW, Johansen KL. Postdialysis fatigue is associated with sedentary behavior. *Clin Nephrol* 2011; 75(5):426-433.
 38. Pu J, Jiang Z, Wu W, et al. Efficacy and safety of intradialytic exercise in haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019; 9(1):e020633.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020633>
 39. Segura-Orti E, Johansen KL. Exercise in end-stage renal disease. *Semin Dial* 2010; 23(4):422-430. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2010.00766.x>
 40. Martins P, Marques EA, Leal D V, Ferreira A, Wilund KR, Viana JL. Association between physical activity and mortality in end-stage kidney disease: a systematic review of observational studies. *BMC Nephrol* 2021; 22(1):227. <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02407-w>
 41. Manfredini F, Lamberti N, Malagoni AM, et al. The Role of Deconditioning in the End-Stage Renal Disease Myopathy: Physical Exercise Improves Altered Resting Muscle Oxygen Consumption on behalf of the EXCITE Working Group. *Am J Nephrol* 2015; 41(4-5):329-336.
<https://doi.org/10.1159/000431339>
 42. MacKinnon HJ, Wilkinson TJ, Clarke AL, et al. The association of physical function and physical activity with all-cause mortality and adverse clinical outcomes in nondialysis chronic kidney disease: a systematic review. *Ther Adv Chronic Dis* 2018; 9(11):209-226.
<https://doi.org/10.1177/2040622318785575>
 43. Torino C, Manfredini F, Bolignano D, et al. Physical performance and clinical outcomes in dialysis patients: A secondary analysis of the excite trial EXCITE working group. *Kidney Blood Press Res* 2014; 39:205-211.
<https://doi.org/10.1159/000355798>
 44. Wilund K, Thompson S, Bennett PN. A Global Approach to Increasing Physical Activity and Exercise in Kidney Care: The International Society of Renal Nutrition and Metabolism Global Renal Exercise Group. *J Ren Nutr* 2019; 29(6):467-470.
<https://doi.org/10.1053/j.jrn.2019.08.004>
 45. Himmelfarb J, Vanholder R, Mehrotra R, Tonelli M. The current and future landscape of dialysis. *Nat Rev Nephrol* 2020; 16(10):573-

585. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0315-4>
46. Zhang L, Wang Y, Xiong L, Luo Y, Huang Z, Yi B. Exercise therapy improves eGFR, and reduces blood pressure and BMI in non-dialysis CKD patients: evidence from a meta-analysis. *BMC Nephrol* 2019; 20(1):398. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1586-5>
 47. Huang M, Lv A, Wang J, et al. The effect of intradialytic combined exercise on hemodialysis efficiency in end-stage renal disease patients: a randomized-controlled trial. *Int Urol Nephrol* 2020; 52(5):969-976. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02459-1>
 48. Vanden Wyngaert K, Van Craenenbroeck AH, Van Biesen W, et al. The effects of aerobic exercise on eGFR, blood pressure and VO₂peak in patients with chronic kidney disease stages 3-4: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018; 13(9):e0203662. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203662>
 49. Kirkman DL, Scott M, Kidd J, Macdonald JH. The effects of intradialytic exercise on hemodialysis adequacy: A systematic review. *Semin Dial* 2019; 32(4):368-378. <https://doi.org/10.1111/sdi.12785>
 50. McAdams-DeMarco MA, Ying H, Van Pilsum Rasmussen S, et al. Prehabilitation prior to kidney transplantation: Results from a pilot study. *Clin Transplant* 2019; 33(1):e13450. <https://doi.org/10.1111/ctr.13450>
 51. Wachterman MW, O'Hare AM, Rahman O-K, et al. One-Year Mortality After Dialysis Initiation Among Older Adults. *JAMA Intern Med* 2019; 179(7):987-990. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.0125>
 52. Greenwood SA, Koufaki P, Macdonald JH, et al. Randomized Trial-PrEscription of intraDialytic exercise to improve quAlity of Life in Patients Receiving Hemodialysis. *Kidney Int reports* 2021; 6(8):2159-2170. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.05.034>
 53. Manfredini F, Mallamaci F, D'Arrigo G, et al. Exercise in patients on dialysis: A multicenter, randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(4). <https://doi.org/10.1681/ASN.2016030378>
 54. Pike MM, Alsouqi A, Headley SAE, et al. Supervised Exercise Intervention and Overall Activity in CKD. *Kidney Int reports* 2020; 5(8):1261-1270. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.06.006>
 55. Matthew Clarkson XJ, Bennett PN, Fraser SF, Stuart Warmington XA. Exercise interventions for improving objective physical function in patients with end-stage kidney disease on dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Physiol Ren Physiol* 2019; 316:856-872. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00317.2018>
 56. Manfredini F, Lamberti N, Battaglia Y, et al. A Personalized Patient-Centered Intervention to Empower through Physical Activity the Patient in the Dialysis Center: Study Protocol for a Pragmatic Nonrandomized Clinical Trial. *Methods Protoc* 2020; 3(4). <https://doi.org/10.3390/mps3040083>
 57. Tentori F, Elder SJ, Thumma J, et al. Physical exercise among participants in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): correlates and associated outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(9):3050-3062. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq138>
 58. Baggetta R, D'Arrigo G, Torino C, et al. Effect of a home based, low intensity, physical exercise program in older adults dialysis patients: A secondary analysis of the EXCITE trial. *BMC Geriatr* 2018; 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0938-5>
 59. Delgado C, Johansen KL. Barriers to exercise participation among dialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 2012; 27:1152-1157. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr404>
 60. Capitanini A, Lange S, D'Alessandro C, et al. Dialysis exercise team: the way to sustain exercise programs in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res* 2014; 39(2-3):129-133. <https://doi.org/10.1159/000355787>
 61. Bennett PN, Kohzuki M, Bohm C, et al. Global Policy Barriers and Enablers to Exercise and Physical Activity in Kidney Care. *J Ren Nutr* 2021; in press. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2021.06.007>
 62. Wang CJ, Johansen KL. Are dialysis patients too frail to exercise? *Semin Dial* 2019; 32(4):291-296. <https://doi.org/10.1111/sdi.12786>
 63. Farrington K, Covic A, Aucella F, et al. Clinical Practice Guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3B or higher (EGFR <45 mL/min/1.73 m²). *Nephrol Dial Transplant* 2016; 32(May 2013):ii1-ii66. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw356>
 64. Regolisti G, Maggiore U, Sabatino A, et al. Interaction of healthcare staff's attitude with barriers to physical activity in hemodialysis patients: A quantitative assessment. *PLoS One* 2018; 13(4):e0196313. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196313>
 65. Delgado C, Johansen KL. Deficient counseling on physical activity among nephrologists. *Nephron Clin Pract* 2010; 116(4):c330-6. <https://doi.org/10.1159/000319593>
 66. VV. Linee di indirizzo sull'attività fisica. https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalmistero&id=5693 (ultimo accesso 10 novembre 2021).
 67. Lee K, Ding D, Grunseit A, Wolfenden L, Milat A, Bauman A. Many Papers but Limited Policy Impact? A Bibliometric Review of Physical Activity Research. *Transl J Am Coll Sport Med* 2021; 6(4): e000167. <https://doi.org/10.1249/TJX.0000000000000167>