

Volume 35 | Number 1 | January-December 2023

# GCND

Giornale di  
Clinica  
Nefrologica e  
Dialisi



ABOUTSCIENCE

Il **Giornale di Clinica Nefrologica e Dialisi** è da oltre 30 anni un punto di riferimento per la comunità nefrologica italiana. Con la visione di essere di supporto alla multiprofessionalità in nefrologia, GCND si è affermato come punto di incontro e di scambio tra specialisti in nefrologia, dialisi e trapianto e importanti associazioni di professionisti e di pazienti. GCND si caratterizza per i suoi contenuti specifici tra i quali cardionefrologia, epidemiologia e statistica, clinical management e social media, fondamenti del trapianto renale, umanizzazione delle cure, nefrologia di genere, nefrologia narrativa. In aggiunta, grande rilevanza viene riservata ad articoli di nefrologia infermieristica (in collaborazione con SIAN), a contributi specifici per la patologia del rene policistico (in collaborazione con AIRP) e a contributi dedicati al paziente nefrologico (in collaborazione con ANED).

#### Indicizzazione

CNKI Scholar  
CrossRef  
DOAJ  
Ebsco Discovery Service  
Embase  
Google Scholar  
J-Gate  
OCLC WorldCat  
Opac-ACNP (Catalogo Italiano dei Periodici)  
Opac-SBN (Catalogo del servizio bibliotecario nazionale)  
ROAD (Directory of Open Access Scholarly Resources)  
Scilit  
Transpose

#### Processo editoriale

Peer review  
Gli articoli presentati al GCND vengono pubblicati dopo aver completato con esito positivo il processo di peer-review.

#### Tempi di pubblicazione

Dalla sottomissione alla decisione finale: 6-8 settimane  
Dall'accettazione alla pubblicazione: 2 settimane

#### Costi

I costi per la pubblicazione di articoli in modalità open access (Article Processing Charges - APC) sono a carico dell'autore e sono richiesti solo all'accettazione del manoscritto. Non ci sono costi di sottomissione o per articoli rifiutati, né costi aggiuntivi per lunghezza del manoscritto, presenza di figure a colori o file supplementari, inclusi i video. I costi di pubblicazione sono soggetti ad IVA in base alla normativa vigente.

#### Open access e copyright

Gli articoli accettati sono pubblicati con licenza Creative Commons Attribution Non-Commercial (CC-BY-NC 4.0),

Per istruzioni agli autori complete e per l'invio dei manoscritti visitare il sito [www.aboutscience.eu](http://www.aboutscience.eu)

#### COMITATO EDITORIALE

##### Editor in Chief

**Marco Lombardi**  
*Ospedale del Mugello e S.M. Annunziata - Firenze, Italy*

##### Coordinatori di sezione

**Franco Bergesio** | GCND per il pianeta  
*Firenze, Italy*

**Francesco Burrai** | Umanizzazione delle cure  
*Sassari, Italy*

**Adamasco Cupisti** | Nutrizione renale  
*Pisa, Italy*

**Anteo Di Napoli** | Epidemiologia e Statistica  
*Roma, Italy*

**Anna Laura Fantuzzi** | Nefrologia di genere  
*Modena, Italy*

**David Mariani** | Sane abitudini  
*Montecatini, Italy*

**Giuseppe Quintaliani** | Clinical Management and Social Media  
*Perugia, Italy*

**Maurizio Salvadori** | Fondamenti di trapianto renale  
*Firenze, Italy*

##### Collaborazioni scientifiche

**AIRP • Associazione Italiana Rene Policistico**  
**Alessandra Boletta** - *Milano, Italy*  
**Francesco Scolari** - *Montichiari, Brescia, Italy*  
**Luisa Sternfeld Pavia** - *Milano, Italy*

**ANED Associazione Nazionale Emodializzati Onlus**  
**Patrizia Babini** - *Perugia, Italy*  
**Giuseppe Vanacore** - *Milano, Italy*

**SIAN Società Infermieri Area Nefrologica**  
**Mara Canzi** - *Pordenone, Italy*  
**Cinzia Fabbri** - *Bologna, Italy*

## ABOUTSCIENCE

Aboutscience Srl  
Piazza Duca d'Aosta, 12 - 20124 Milano (Italy)

#### Disclaimer

The statements, opinions and data contained in this publication are solely those of the individual authors and contributors and do not reflect the opinion of the Editors or the Publisher. The Editors and the Publisher disclaim responsibility for any injury to persons or property resulting from any ideas or products referred to in the articles or advertisements. The use of registered names and trademarks in this publication does not imply, even in the absence of a specific statement, that such names are exempt from the relevant protective laws and regulations and therefore free for general use.

Informazioni editoriali  
[gcnd@aboutscience.eu](mailto:gcnd@aboutscience.eu)

Informazioni commerciali, supplementi e reprints  
Lucia Steele - email: [lucia.steele@aboutscience.eu](mailto:lucia.steele@aboutscience.eu)

Dati di pubblicazione  
eISSN: 2705-0076  
Pubblicazione continua  
Il volume 35 è pubblicato in data 31 Dicembre 2023  
Reg. Trib. Milano, 433 - 24/6/1988



- 1 Health Technology Assessment in nephrology and dialysis  
*Stefano Cabula, Elisabetta Frongia, Francesco Burrari, Francesca Mura, Maurizio Marcias*
- 9 TikTok e l'informazione sanitaria  
*Giuseppe Quintaliani, Maria Rinaldi Miliani, Claudia Savignani*
- 13 Non perdiamo tempo prezioso  
*Franco Bergesio, Anna Maria Ciciani, Marco Lombardi, Gabriele Cerini, Alessandra Petrioli, Giuseppe Curciarello, Monica Pierattelli, Neri Pucci, Alfredo Zuppiroli, Leonardo Mari, Pietro Claudio Dattolo*
- 16 Una mail  
*Leonardo Mari*
- 17 Abstracts 41° Congresso Nazionale SIAN ITALIA: Gestione del rischio e sicurezza delle cure in ambito nefrologico
- 22 Renal transplant patients: Review of Italian legislation  
*Patrizia Babini, Marco Lombardi, Vito Sparacino, Giuseppe Vanacore*
- 26 Are human health and environmental health inextricably linked?  
*David Mariani*
- 29 #insiemePerLaVita  
*Luisa Sternfeld Pavia*
- 32 Maurizio, Giovanna ...e tanto amore!  
*Luisa Sternfeld Pavia*
- 34 Diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) for quantifying cyst volume and characterizing non-cystic tissue in polycystic kidney disease: the Mario Negri experience  
*Ariela Benigni*
- 36 #... insiemePerLaVita...#  
*Luisa Sternfeld Pavia*
- 37 Rete del Ma.Re. 2023... ciak ARPKD: sorelle a confronto  
*Luisa Sternfeld Pavia*
- 38 The crucial role of the nephrologist in the management of pregnancy in women with adult autosomal dominant polycystic kidney disease  
*Francesca Tunesi, Liliana Italia De Rosa, Martina Catania, Marta Vespa, Kristiana Kola, Giuseppe Vezzoli, Donatella Spotti, Micaela Petrone, Marco Simonini, Chiara Livia Lanzani, Maria Teresa Sciarrone Aliprandi*
- 45 Renal transplant: gender differences  
*Anna Laura Fantuzzi, Elisa Berri, Lida Tartaglione, Rossella Giannini, Sara Dominjanni, Silvia Porreca*
- 51 Gender and sex in the development and progression of renal diseases  
*Marcora Mandreoli*
- 58 The effects of music on anxiety and depression in adult patients undergoing haemodialysis: a literature review  
*Annalisa Nava, Cristiano Magnaghi, Francesco Burrari, Nadia Pennacchio, Stefania Rinaldi, Elena Brioni*
- 66 Sex and gender disparities in lupus nephropathy and kidney transplantation  
*Marcora Mandreoli*
- 73 Inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 in pazienti sottoposti a trapianto renale  
*Aris Tsalouchos*
- 82 DIANA: una profonda esplorazione narrativa sull'anemia da malattia renale cronica



# Health Technology Assessment in nefrologia e dialisi

Stefano Cabula<sup>1</sup>, Elisabetta Frongia<sup>1</sup>, Francesco Burrai<sup>2</sup>, Francesca Mura<sup>1</sup>, Maurizio Marcias<sup>1</sup>

<sup>1</sup>S.C. Technology Assessment. ARES Sardegna. Cagliari - Italy

<sup>2</sup>Dipartimento di Prevenzione, ASL n. 1 di Sassari, Sassari - Italy

## Health Technology Assessment in nephrology and dialysis

The nephrology and dialysis sector is characterized by a high technological content, considerable technological and digital complexity, continuous innovation within the care processes and a strong economic impact on the national and regional health system. The purpose of this article is to illustrate the application of the Health Technology Assessment (HTA) methodology in the evaluation of technological innovations in the nephrology and dialysis field. In particular, the evaluation steps of the multidimensional and multidisciplinary process applied to the nephrodialysis field will be described, specifically a device to be used in patients with chronic kidney disease, also considering important comorbidities such as cardiomyopathies and arrhythmias, which often require implantation of electronic cardiac implantable devices in renal patients. The HTA uses a rigorous scientific methodology, and today represents an essential tool for a governance of the modern health system, in which every innovative technological element that significantly modifies the organization must be evaluated. For this strategic reason, HTA becomes an important intervention for the dialysis sector, where technological innovations are a fundamental sector. For a precise understanding of the function of HTA in dialysis, a complete example of the application of HTA for the evaluation of a resorbable antibacterial device for the prevention of infections from cardiac implantable electronic devices on patients with high infectious risk has been shown, such as patients with chronic kidney disease.

**Keywords:** Dialysis, Digital health, Governance, Health Technology Assessment, Innovation, Nephrology

## Introduzione

Nel corso degli anni, la Health Technology Assessment (HTA) ha esteso e incluso le prospettive dei pazienti, le dimensioni organizzative e altri aspetti sociali nel processo di valutazione concettuale e metodologica dei risultati clinici e del rapporto costo-efficacia dei farmaci (1,2). In parallelo, il ruolo della tecnologia nell'assistenza sanitaria si è gradualmente esteso da un orientamento biomedico a un approccio più olistico, che include dispositivi medici come strumenti di imaging, robotica e soluzioni sanitarie digitali.

La problematica strategica che emerge è legata ai processi di valutazione, vale a dire stabilire quali siano le metodologie

scientifiche di valutazione sistematica dei servizi di sanità elettronica e tecnologica, capaci di produrre informazioni utili e di supporto per il processo decisionale a livello della politica sanitaria e della pratica clinica prima della loro implementazione sul campo assistenziale (3). Questa tematica è influenzata anche dalla rapida evoluzione delle proprietà tecnologiche e dai sistemi e dai processi di interconnessione tra le tecnologie sanitarie e gli aspetti comportamentali, culturali e organizzativi (4) ed è ad essi connessa.

Le tecnologie sanitarie producono un impatto a livello ambientale, dell'ecosistema, dell'economia sanitaria e delle pratiche ingegneristiche sanitarie ed è in questo contesto che la HTA con i suoi framework sviluppa metodi e processi orientati alla trasparenza, alla ripetibilità e all'integrazione con il sistema sanitario (5).

La HTA Core Model® è un framework metodologico per la produzione e la condivisione delle informazioni della HTA. Il modello è strutturato su tre componenti, ognuna delle quali ha uno specifico scopo:

- 1) un set standardizzato di domande di HTA che consente agli utenti di definire specifiche domande di ricerca all'interno di una struttura gerarchica;

**Received:** October 24, 2022

**Accepted:** January 18, 2023

**Published online:** February 9, 2023

### Indirizzo per la corrispondenza:

Francesco Burrai  
Dipartimento di Prevenzione  
ASL n. 1 di Sassari  
Via Rizzeddu 21b  
07100 Sassari - Italy  
francesco.burrai@aslsassari.it





- 2) una guida metodologica che supporta nella formulazione delle domande di ricerca;
- 3) un reporting strutturato per la presentazione dei risultati attraverso un format standardizzato (6).

La HTA interessa svariati settori della sanità: 1) epidemiologico, con un'analisi sulla significatività epidemiologica della condizione clinica interessata; 2) clinico, con aspetti connessi agli outcome clinici tra cui l'efficacia, il benessere e la sicurezza; 3) tecnico, con aspetti legati alle caratteristiche tecniche del servizio; 4) economico, con gli aspetti di costo e rapporto costo-efficacia; 5) organizzativo, con gli aspetti di natura organizzativa quali formazione, risorse, procedure; 6) etico e legale, collegati sia ai benefici attesi in termini di qualità di vita e sostenibilità delle cure sia ad aspetti legali come la protezione dei dati; 7) bisogni, con tutti quegli aspetti che definiscono i bisogni degli stakeholder rispetto al servizio tecnologico sanitario oggetto di valutazione.

Consequentemente, la metodologia HTA trova campi utili di applicazione nei più svariati ambiti clinico-assistenziali, soprattutto in quei settori caratterizzati da elevato contenuto tecnologico, notevole complessità e necessità di innovazione all'interno dei processi di cura e da un forte impatto economico sul Sistema Sanitario Nazionale e Regionale.

Il settore della nefrologia e della dialisi racchiude tutti questi aspetti in quanto, da un lato, i trattamenti sostitutivi della funzione renale sono molteplici e in costante evoluzione tecnologica con costi in continua espansione e, dall'altro, il paziente nefropatico costituisce il tipico esempio di cronicità della malattia che richiede una strutturazione adeguata e innovativa dei processi di cura (7). Infatti, in considerazione dell'elevato numero di soggetti a rischio di contrarre e sviluppare una malattia renale cronica (MRC) e della consapevolezza che le velocità di progressione sono estremamente variabili, è necessario valutare l'introduzione di nuovi modelli assistenziali che permettano di intercettare un gran numero di pazienti assegnando a ognuno un grado di sorveglianza appropriato (8). Inoltre la HTA è coinvolta nei percorsi clinico-assistenziali i quali devono essere valutati in termini di impatto innovativo e di miglioramento degli outcome con l'obiettivo finale di migliorare la qualità della prestazione sanitaria e di garantire un risparmio nell'impiego di risorse (8).

Dunque, considerata l'alta prevalenza della MRC, il suo contributo al rischio cardiovascolare e le sue implicazioni organizzative ed economiche, metodologie valutative quali la HTA possono fornire un grosso contributo per l'individuazione delle migliori tecnologie e dei percorsi di cura per i pazienti con MRC, garantendo al contempo una gestione appropriata delle risorse disponibili.

## Background

La sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) e dei vari Sistemi Sanitari Regionali (SSR) necessita di

un'architettura organizzativa e gestionale imperniata su un utilizzo appropriato delle risorse umane, finanziarie e tecnologiche. Fattori non governabili, come l'invecchiamento della popolazione, con il conseguente aumento della cronicità e della comorbidità, e l'incremento delle aspettative di salute dei cittadini, associati a fattori invece governabili, quali il contemporaneo lievitare dei costi del sistema sanitario generato dalla spinta incessante all'innovazione tecnologica, richiedono un assessment da condurre con metodologia scientifica per una corretta e appropriata allocazione delle risorse finanziarie.

Per il conseguimento degli obiettivi della Governance, quali gestione appropriata delle risorse e programmazione strategica, la HTA rappresenta uno strumento fondamentale in quanto si caratterizza per i seguenti fattori: 1) valutazione integrata multidimensionale connessa alle seguenti dimensioni: problema di salute e uso della tecnologia corrente, descrizione delle caratteristiche tecniche della tecnologia, sicurezza, efficacia clinica, valutazione economica e dei costi, aspetti etici, aspetti organizzativi, aspetti sociali e dei pazienti e aspetti legali (9); 2) valutazione eseguita con il contributo di differenti attori, dunque multidisciplinare; 3) valutazione di tecnologie che hanno impatto significativo sulle dimensioni di valutazione indicate al punto 1.

Nell'ambito clinico-assistenziale della nefrologia e della dialisi, le tecnologie per la sostituzione dell'attività renale attualmente utilizzate consentono l'erogazione delle prestazioni sia in ambito ospedaliero che in ambito extra-ospedaliero, offrendo un'ampia flessibilità nell'organizzazione dei modelli di offerta assistenziale (10). In considerazione dell'elevata gamma di proposte dialitiche, se si vogliono realmente individuare la tecnologia e i percorsi terapeutici più adeguati in termini di risposta clinico-assistenziale e di ottimizzazione delle risorse, diviene strategico proporre una valutazione multidimensionale. Infatti, la gestione del paziente con MRC comporta ingenti costi per la società sia di tipo diretto che di tipo indiretto. *“La valorizzazione dei costi diretti “SANITARI” deve tenere in considerazione le seguenti voci: personale medico, materiali, ammortamento attrezzature, manutenzione, service, farmaci e diagnostica; invece, la valorizzazione dei costi diretti “NON SANITARI” deve considerare: personale non medico, servizio alberghiero, servizi generali e servizio di trasporto. Alle suddette voci bisognerebbe aggiungere per completezza un ulteriore parametro dei costi “INDIRETTI” vale a dire: assenza di lavoro in termini di giornate perse e ricorso al caregiver e al personale di assistenza, esclusi familiari/amici”* (8).

Dunque, la corretta gestione del paziente con MRC ha un forte impatto anche sulla sua sfera sociale ed etica, aspetto che merita di essere preso in considerazione in un'ottica di valutazione multidimensionale della presa in carico del paziente con MRC.

Inoltre bisogna tenere presente che la MRC è una condizione clinica pericolosa in quanto amplifica il rischio di complicanze cardiovascolari (CV) (8). Dalle evidenze emerge



che la MRC rappresenta un fattore di comorbilità rilevante e costituisce un coefficiente di amplificazione del rischio di malattie cardiovascolari e di altre condizioni cliniche ad alta prevalenza nella popolazione generale.

Dal punto di vista dell'innovazione tecnologica, la nefrologia e la dialisi rappresentano due dei settori a più ampia prospettiva di sviluppo nell'ambito della sanità digitale. "Nel 2016, in Italia, il Ministero della Salute ha pubblicato il Piano Nazionale delle Cronicità, nel quale si introduceva il concetto di monitoraggio da remoto per determinate patologie croniche, inclusa l'insufficienza renale cronica terminale in trattamento dialitico domiciliare" (11). Più recentemente, la Missione 6 salute (M6) del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) all'interno della componente "M6C1 – Reti di prossimità, strutture e telemedicina per l'assistenza sanitaria territoriale" prevede una serie di interventi a titolarità del Ministero della Salute tra cui l'implementazione e lo sviluppo della "Telemedicina per un migliore supporto ai pazienti cronici", come i pazienti in trattamento dialitico.

Dunque, considerata la rilevanza della patologia e delle comorbilità, considerato che le tecnologie, i farmaci e i percorsi terapeutici per i pazienti con MRC impattano fortemente sull'efficacia, sulla sicurezza e sugli aspetti sociali ed etici correlati alla vita di questi pazienti e delle loro famiglie, e preso atto delle forti ricadute in termini economici delle corrette e appropriate gestione e introduzione di nuove tecnologie e di nuovi processi, la metodologia della HTA grazie al suo approccio multidimensionale e multidisciplinare si configura come strumento strategico che i decisori sanitari dovrebbero adottare per il conseguimento della governance.

## La metodologia HTA

La metodologia HTA consiste in un processo di valutazione multidimensionale che prevede il coinvolgimento di un team multidisciplinare composto da medici, farmacisti, infermieri, ingegneri clinici/biomedici e controller. La metodologia di valutazione particolarmente efficace e rigorosa è quella del Core Model EUnetHTA®, che è caratterizzata da un insieme di domande che accompagnano il processo valutativo e che organizza le informazioni in nove Dimensioni, ognuna suddivisa in criteri con ogni criterio articolato in sub-criteri o problemi (9).

La sopraccitata metodologia è di tipo operativo e ha lo scopo di proporre un modello, con i relativi strumenti e quesiti valutativi, con l'obiettivo di supportare i *decision maker* nella corretta allocazione delle risorse per l'eventuale acquisizione di una tecnologia innovativa biomedica frequentemente a elevato costo.

L'attività di valutazione si articola in 3 fasi: a) Fase di Prioritizzazione; b) Fase di Assessment; c) Fase di Appraisal (fase di appropriatezza).

Un processo di valutazione comparativa ha come oggetto diversi fattori: la descrizione della popolazione target e la

significatività epidemiologica della malattia, la procedura, la tecnologia biomedica, il livello di efficacia e di sicurezza mostrato dalle evidenze di letteratura, l'impatto economico e organizzativo della nuova tecnologia sui percorsi diagnostici terapeutici assistenziali (PDTA) e l'impatto etico, sociale, legale e strategico.

## Fase di prioritizzazione

Le dimensioni oggetto di valutazione nel processo HTA devono essere sottoposte a una determinazione di assegnazione di priorità, definita prioritizzazione. La prioritizzazione delle dimensioni deve essere condotta avvalendosi di professionisti esperti in qualità di decisori.

I criteri che caratterizzano il livello di importanza di ognuna delle dimensioni sono identificati da una scala che varia in base alle dimensioni selezionate e seguono una logica mutuamente esclusiva. Dai punteggi espressi dai decisori, successivamente si procede al calcolo della Media del Giudizio e al calcolo del Giudizio Normalizzato, come illustrato nella Tabella seguente. La Tabella I fornisce un esempio di valutazione numerica dei decisori per le quattro dimensioni nel processo di prioritizzazione.

TABELLA I - Prioritizzazione espressa dai decisori

	Prioritizzazione delle dimensioni della valutazione				
	1° Decisore	2° Decisore	3° Decisore	Media del Giudizio	Giudizio normalizzato
<b>Sicurezza</b>	4	4	4	4	0,40
<b>Efficacia</b>	1	1	1	1	0,10
<b>Impatto economico e finanziario</b>	2	3	3	2,7	0,27
<b>Impatto organizzativo</b>	3	2	2	2,3	0,23

In questo esempio, il ranking del risultato fornito dagli esperti evidenzia che l'importanza delle dimensioni è attribuita come mostrato dalla Tabella II, dove il valore più basso è quello di maggiore importanza.

TABELLA II - Ranking per dimensione

Dimensione	Ranking
Efficacia	<b>1</b>
Impatto organizzativo	<b>2</b>
Impatto economico e finanziario	<b>3</b>
Sicurezza	<b>4</b>

## Fase di assessment

Per ciascuna tecnologia sanitaria considerata di interesse prioritario per l'azienda sanitaria, conseguentemente alla fase di prioritizzazione delle dimensioni e dei relativi pesi assegnati, si procede con la fase di *assessment* e infine con l'*appraisal*, che si completa con l'indicazione del valore dell'indicatore di appropriatezza d'uso. Tali fasi si esplicano in coerenza con un modello che comprende i seguenti criteri valutativi di appropriatezza e sostenibilità.

In linea generale, la rilevanza delle tecnologie sanitarie con maggiore impatto dovrebbe essere riconosciuta a tecnologie che si applicano a malattie severe e/o comuni o con numerosi bisogni non soddisfatti e che sono raccomandate nelle Linee Guida istituzionali e professionali e che hanno dimostrato di produrre miglioramenti rispetto agli *standard of care* in termini di efficacia, sicurezza e tollerabilità.

L'attività di produzione del report di valutazione presuppone una ricerca esaustiva delle prove e degli studi disponibili, pubblicati o meno, relativi alla specifica tecnologia sanitaria oggetto di valutazione. La scelta di quali fonti consultare e di come effettuare la ricerca può introdurre involontariamente dei bias nell'analisi, per cui si procede con la definizione del PICO (Popolazione-Intervento-Comparator-Outcome). Vengono prese in considerazione le ricerche che hanno le seguenti caratteristiche: 1) Periodo di pubblicazione (ultimi 5 anni); 2) Pubblicazioni in lingua inglese; 3) Ricerca limitata agli studi su essere umani; 4) Disegno dello studio: revisioni sistematiche, RCT, studi osservazionali e sperimentali. La produzione del report di valutazione presuppone una ricerca esaustiva delle prove e degli studi disponibili.

Nell'analisi delle dimensioni, la valutazione dell'efficacia clinica ha come interesse le evidenze tratte dalla letteratura analizzata e le informazioni relative ai possibili eventi. La valutazione sull'impatto economico illustra il processo di confronto tra la nuova tecnologia e quelle in uso, evidenziando la relativa valorizzazione, in termini di costo, in funzione delle risorse impiegate nonché della rimborsabilità da parte del SSR. La valutazione sull'impatto organizzativo prodotto dall'introduzione della nuova tecnologia considera aspetti quali le azioni rivolte alla stabilizzazione dell'assetto organizzativo, la necessità di formare gli operatori, la costituzione di gruppi di lavoro ad hoc, la definizione dei PDTA per l'introduzione della nuova tecnologia ed eventualmente il supporto di strumenti di Project Management per l'inserimento della nuova tecnologia nei processi organizzativi.

## Fase di appraisal

In base alla documentazione e alla valutazione prodotta nella fase di assessment si procederà alla fase di appraisal, che consiste nella valutazione dell'appropriatezza d'uso espressa mediante punteggi da parte di un team multiprofessionale che è composto da medici, farmacisti, ingegneri

e infermieri. I valutatori in base alle evidenze emerse esprimono per ciascuna dimensione in esame un punteggio che varia da 0 a 4, per cui:

- 0: corrisponde all'assenza di informazioni;
- 1: indica un valore peggiorativo della nuova tecnologia;
- 2: esprime un valore sovrapponibile rispetto all'attuale standard;
- 3-4: indica un miglioramento lieve o elevato rispetto allo standard di riferimento che trova impiego nella comune pratica clinica.

Le dimensioni valutative soddisfano i più importanti requisiti di metodo per l'utilizzo di un'analisi decisionale a dimensioni multiple. Infatti l'applicazione di questa metodologia è garanzia di una valutazione in cui le dimensioni non sono duplicate, il punteggio è indipendente da quello assegnato alle altre dimensioni e sono comprese tutte le dimensioni veramente necessarie per stabilire il vero valore intrinseco in possesso di una tecnologia.

I punteggi espressi da ciascuna componente verranno incrociati con il valore dei pesi per ottenere così un indice di appropriatezza, il cui valore determina poi il giudizio favorevole o contrario all'acquisizione.

## Metodologia HTA in ambito dialitico

In questo paragrafo descriviamo un esempio di applicazione della metodologia HTA su un dispositivo antibatterico riassorbibile, per la prevenzione delle infezioni sui dispositivi elettronici impiantabili cardiaci (CIED) in pazienti ad alto rischio infettivo, quali i pazienti con patologia renale cronica.

I pazienti con malattia renale cronica sono pazienti ad aumentato rischio di comorbidità cardiovascolari, comprese le cardiomiopatie e le aritmie, che spesso richiedono l'impianto con CIED. La prevalenza riportata dell'uso di CIED nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD) sottoposti a emodialisi è compresa tra il 7% e il 10% (12).

Una complicazione molto grave che deriva dall'impianto dei CIED è rappresentata dalla comparsa di infezioni. La percentuale di infezioni da CIED all'anno oscilla tra lo 0,6% e il 4% del totale delle ICA, le quali producono il 34% del totale dei decessi per infezione ospedaliera e, nei casi più gravi, l'infezione conduce alla morte del 20% circa dei pazienti entro un anno dall'infezione e del 50% circa entro 3 anni (13).

È importante sottolineare che la popolazione di pazienti con malattia renale mostra tassi più elevati di infezione a livello del dispositivo, dovuti a frequenti accessi vascolari e a cateteri permanenti per dialisi, condizioni che producono l'aumento dell'incidenza di batteriemia e alterazioni immunitarie con disfunzione renale progressiva (12).

In caso di presenza di infezione, il trattamento preferenziale è quello di rimuovere completamente il dispositivo, condizione che può provocare un tasso di mortalità a 12 mesi del



30% in caso di infezione endovascolare e del 10% in caso di infezione limitata alla sola tasca (13).

Sebbene l'estrazione dell'elettrocattetero e del dispositivo che presentino un'infezione da CIED abbia un'indicazione di classe I nelle Linee Guida sulla gestione clinica, i dati del Renal Data System degli Stati Uniti mostrano invece che tale raccomandazione viene poco seguita, con solo un 28% di estrazione del dispositivo nei pazienti con ESRD che presentano infezione da CIED. Ciò potrebbe essere attribuito alle preoccupazioni sui rischi di espianto percepite in questa popolazione (12).

Sarebbe opportuno adottare delle soluzioni che permettano di prevenire l'infezione e i rischi correlati, evitando di dover arrivare all'espianto del dispositivo. Un trattamento addizionale alla profilassi antimicrobica intra-operatoria negli interventi di impianto e sostituzione di CIED è rappresentato da un involucro sterile, antibatterico, completamente riassorbibile progettato per stabilizzare il CIED quando viene impiantato, riducendone il deterioramento e la migrazione batterica. È composto da una rete biorassorbibile a maglia larga rivestita da polimero che rilascia agenti antimicrobici, come per esempio la Minociclina e Rifampicina con concentrazione di 102 ug/cm<sup>2</sup> ognuna per 7 giorni circa e viene scomposto e assorbito dall'organismo in circa 9 settimane.

I pazienti eleggibili all'uso di questo dispositivo sono quelli ad alto rischio di infezione.

Si riporta la Tabella presentata dalla Medtronic (14) che riprende gli elaborati del CRDM dell'Emilia Romagna (13) sui fattori di rischio e sulla loro probabilità di sviluppare un'infezione da CIED (Fig. 1 a sinistra) e su quelli di mortalità con un'infezione da CIED in atto (Fig. 1 a destra). Lo score finale del paziente è dato dalla somma degli Odds Ratio (OR), che dipendono dal tipo di procedura, dal percorso farmacologico

e dalle caratteristiche del paziente. In base al lavoro dei ricercatori di Medtronic (14) gli score finali suddividono il rischio infettivo a sei mesi nelle seguenti 4 fasce:

- < 3 = 1,0% rischio di infezione a sei mesi;
- 3-6 = 2,4%-3,4% rischio di infezione a sei mesi;
- 7-15 = 3,4%-11,1% rischio di infezione a sei mesi;
- >15 = 11,1-30% rischio di infezione a sei mesi.

Come mostrato nella Figura 1, i pazienti sottoposti a dialisi (OR = 13,39) hanno una probabilità compresa tra il 3,4% e l'11,1% di contrarre un'infezione entro i sei mesi dall'impianto. I pazienti in fase predialitica (OR = 11,97) rientrano nella stessa fascia di rischio dei pazienti dializzati. I pazienti con insufficienza renale (OR = 5,46) presentano un rischio di infezione a sei mesi dall'impianto tra il 2,4% e il 3,4%.

Considerati i valori dell'Odds Ratio e le fasce di rischio collegate, la struttura SC Technology Assessment di Ares Sardegna ha condotto un'analisi a dimensioni multiple secondo la metodologia HTA per valutare l'introduzione del suddetto dispositivo all'interno della pratica clinica del Sistema Sanitario Regionale. La valutazione è stata effettuata attraverso un'analisi delle evidenze della letteratura clinica relativamente alle dimensioni di valutazione riportate nella Tabella riportata in Figura 2.

La metodologia utilizzata è stata quella del Core Model EUnetHTA®, semplificata per esigenze temporali, riducendo il numero delle dimensioni e selezionando soltanto quelle ritenute scientificamente esaustive e soddisfacenti per un assessment completo in questo specifico caso, in analogia con il modello di MiniHTA di matrice danese, già utilizzato a livello internazionale, che prevede una selezione delle dimensioni rispetto al Core Model EUnetHTA® (15).

**ODDS RATIO FOR DEVELOPING A CIED INFECTION**

PATIENT PROCEDURES		
Early Reintervention		15.04
CRT-D vs ICD/PM (heavier device)		7.57
>2 Leads in Place (longer procedures)		5.41
Device Replacement /Revision		3.67
Temporary Pacing Wire		2.46
PATIENT MEDICATIONS		
Corticosteroids		13.90
Oral Anticoagulant		2.82
PATIENT CHARACTERISTICS		
Dialysis-Dependent		13.39
Renal Failure		11.97
Fever <24hr Prior to Implantation		5.83
Renal Insufficiency		5.46
Diabetes		3.50
Congestive Heart Failure		2.57
Male Gender		2.23

**HAZARD RATIO FOR MORTALITY WITH A CIED INFECTION**

PATIENT MEDICATIONS		
Corticosteroids		1.97
PATIENT CHARACTERISTICS		
Systemic Embolization		7.11
Abnormal Right Ventricle Function		3.59
Abnormal Renal Function		2.98
Heart Failure		2.01
Acute Renal Failure		1.94

**Fig. 1** - A sinistra, fattori di rischio e relativa "probabilità" di sviluppare un'infezione da CIED. A destra, fattori di rischio e relativa mortalità con un'infezione da CIED in atto.



<b>D1</b>	Rilevanza generale della patologia
<b>D2</b>	Caratteristiche della tecnologia
<b>D3</b>	Efficacia clinica
<b>D4</b>	Sicurezza del paziente
<b>D5</b>	Impatto economico
<b>D6</b>	Impatto organizzativo
<b>D7</b>	Aspetto strategico (implicazioni etiche, legali, sociali)

Fig. 2 - Dimensioni di valutazione selezionate per il dispositivo in oggetto.

Prima di procedere con la valutazione, le dimensioni selezionate sono state sottoposte a prioritizzazione, cosa che consente di definirne l'importanza relativa tramite l'espressione di una pesatura specifica. I pesi sono stati successivamente utilizzati nel calcolo finale per il giudizio di appropriatezza. Si riportano nella Figura 3 seguente la prioritizzazione delle dimensioni selezionate effettuata per il dispositivo in oggetto e nella Figura 4 la rappresentazione grafica della distribuzione dei pesi assegnati.

PESI (valori mutuamente esclusivi: da 1-minore importanza a 7-maggiore importanza)				Pesi Normalizzati
valutatore 1	valutatore 2	valutatore 3	valutatore 4	
4	7	3	6	0,18
3	4	7	2	0,14
7	6	5	7	0,22
6	5	6	5	0,20
5	3	2	3	0,12
2	2	4	4	0,11
1	1	1	1	0,04
28	28	28	28	

Fig. 3 - Prioritizzazione delle dimensioni selezionate.

Come mostrato nella Figura 3 si evince dai pesi normalizzati che i 4 valutatori hanno ritenuto che la dimensione dell'efficacia clinica (0,22) e quella della sicurezza del paziente (0,20) rappresentano le due dimensioni maggiormente impattanti nella valutazione complessiva della tecnologia.

Per quanto riguarda la valutazione delle dimensioni selezionate, gli strumenti utilizzati sono stati i seguenti: 1) i principali portali di letteratura scientifica biomedica (p. es., PubMed, Cochrane Library); 2) la Biblioteca Scientifica Regionale (BSR) che, nella sezione "Ricerche per la Sanità", fornisce materiale utile per le ricerche di letteratura in ambito clinico; 3) il portale ABACO per avere informazioni sull'attività ambulatoriale e ospedaliera (prestazioni, ricoveri, ecc.). Inoltre è stata adottata la metodologia PICO per formulare in maniera strutturata il quesito sanitario specifico (foreground question).

Dall'analisi effettuata è emerso che la comparsa di infezioni è una complicazione molto grave che deriva dall'impianto di

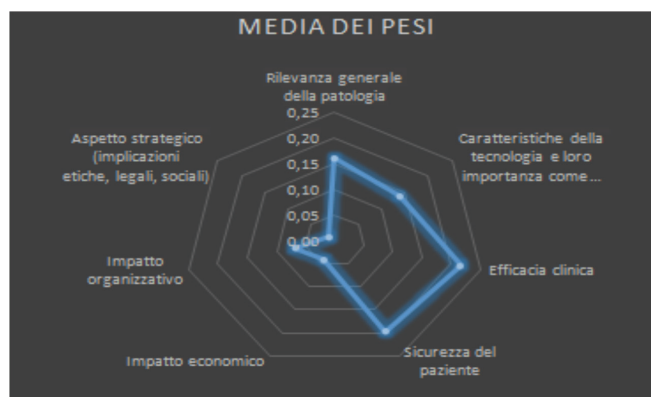


Fig. 4 - Rappresentazione grafica della distribuzione dei pesi assegnati.

CIED. Su un totale di 600.000 pazienti CIED in Italia, all'anno circa 2.570 sono i casi di morte accertati correlati a un'infezione da CIED.

I benefici attesi del dispositivo sulla mortalità e sulla gravità della malattia sono direttamente correlati alla sua capacità di prevenire le infezioni da CIED. Il target di pazienti con cui utilizzare il dispositivo è tra quelli ad alto rischio infettivo, tra i quali ricadono i pazienti con malattia renale cronica. Tutti gli studi selezionati hanno evidenziato che utilizzando l'involucro sia nella sua versione precedente non riassorbibile che in quella attuale biorassorbibile, l'involucro abbassa il rischio di infezione con una percentuale del 40% circa.

Relativamente alla sicurezza del paziente, in nessuno studio si è rilevata l'insorgenza di effetti collaterali o reazioni allergiche dovuti alle componenti "rete, polimero, antibiotici" dell'involucro.

Per quanto riguarda l'impatto economico, si è concluso che il rapporto costo-efficacia per l'adozione del dispositivo è vantaggioso nel momento in cui vengono rispettati i criteri di eleggibilità in modo da circoscrivere il target dei pazienti a quelli che hanno il rischio infettivo più alto.

L'analisi multidimensionale e multidisciplinare descritta è stata tradotta in un Report di Mini-HTA e le evidenze raccolte sono state successivamente presentate in commissione di valutazione HTA composta da esperti nell'ambito della tecnologia oggetto di valutazione. Alla luce delle evidenze presentate e del proprio background di conoscenze e competenze, ogni membro della commissione ha espresso un punteggio da 0 (assenza di informazioni o netto peggioramento) a 4 (caratteristica molto importante o netto miglioramento), come mostrato nella legenda punteggi (Fig. 5) per ciascuna delle dimensioni. Si precisa che i membri della commissione erano 7 con profili professionali differenti rispetto a quelli che hanno espresso i valori dei pesi in fase di prioritizzazione.

Dopo aver espresso pesi e punteggi, è stato calcolato l'indice di appropriatezza tramite l'applicazione di uno strumento di analisi decisionale a dimensioni multiple (Fig. 5). Considerato l'indice di appropriatezza ottenuto pari a 0,83, la commissione

PUNTEGGI (da 0 a 4)							Punteggi Normalizzati
Valutatore FM	Valutatore MM	Valutatore DCMcG	Valutatore MEF	Valutatore EB	Valutatore LR	Valutatore VS	
4	3	3	4	4	3	4	0,89
4	3	4	4	4	4	4	0,96
4	4	4	4	4	4	3	0,96
4	4	4	4	4	4	4	1,00
4	1	1	1	2	1	0	0,36
2	3	2	3	3	3	2	0,64
2	0	2	0	2	2	1	0,32
24	18	20	20	23	21	18	

Fig. 5 - Punteggi assegnati dai valutatori alle dimensioni selezionate e legenda dei punteggi.

LEGENDA PUNTEGGI	
0:	assenza di informazioni o netto peggioramento
1:	caratteristica poco rilevante o peggiorativa
2:	caratteristica equivalente
3:	caratteristica moderatamente rilevante o migliorativa
4:	caratteristica molto importante o netto miglioramento

D1	Rilevanza generale della patologia
D2	Caratteristiche della tecnologia
D3	Efficacia clinica
D4	Sicurezza del paziente
D5	Impatto economico
D6	Impatto organizzativo
D7	Aspetto strategico (implicazioni etiche, legali, sociali)

di valutazione ha dato parere positivo all’acquisto del dispositivo per tutti i pazienti che effettivamente presentano un elevato rischio infettivo “CIED correlato” opportunamente selezionati, tra cui i pazienti con malattia renale cronica.

Come mostrato in figura 6 e figura 7, l’indice di appropriatezza deriva da una combinazione lineare tra i pesi e i punteggi ed esprime il grado di appropriatezza per l’acquisizione della tecnologia in esame. Considerato che il cut-off dell’indice di appropriatezza è di 0,5, il valore di 0,83 è considerato positivo per l’acquisizione della tecnologia (16).

ESITO DELLA VALUTAZIONE		
PESI normalizzati x PUNTEGGI normalizzati		
D1	Rilevanza generale della patologia	0,16
D2	Caratteristiche della tecnologia	0,14
D3	Efficacia clinica	0,22
D4	Sicurezza del paziente	0,20
D5	Impatto economico	0,04
D6	Impatto organizzativo	0,07
D7	Aspetto strategico (implicazioni etiche, legali, sociali)	0,01
<b>RISULTATO (INDICE DI APPROPRIEZZA)</b>		<b>0,83</b>

Fig. 6 - Esito della valutazione.

### Conclusioni

In un contesto di invecchiamento della popolazione, di crescita di aspettativa di vita in buona salute e di bisogni, diviene strategica l’applicazione di una metodologia



Fig. 7 - Calcolo dell’indice di appropriatezza.



scientifico e rigorosa per valutare l'introduzione di una tecnologia innovativa e ad alto costo nei percorsi di cura del paziente. La metodologia valutativa HTA, multidimensionale e multidisciplinare, rappresenta per i *decision maker* e per i sanitari uno strumento strategico per garantire l'introduzione delle migliori tecnologie innovative nei PDTA delle patologie croniche.

Uno dei settori che presenta l'esigenza di garantire una particolare sensibilità alle proposte di innovazione tecnologica è proprio rappresentato dalla nefrologia e dalla dialisi. In questo lavoro è stato illustrato il percorso valutativo della HTA articolato nelle 3 fasi (prioritizzazione, assessment e appraisal), che si conclude con l'indicazione di un indice di appropriatezza. Inoltre, considerato che i pazienti con malattia renale cronica sono pazienti ad aumentato rischio di comorbidità cardiovascolari che spesso richiedono l'impianto di CIED, nel presente lavoro è stato presentato un modello di applicazione della metodologia HTA su un dispositivo antibatterico riassorbibile per la prevenzione delle infezioni da CIED su pazienti ad alto rischio infettivo quali i pazienti con patologia renale cronica.

È importante sottolineare che la popolazione di pazienti con malattia renale mostra tassi più elevati di infezione del dispositivo, che possono essere attribuiti all'aumento dell'incidenza di batteriemia da frequenti accessi vascolari e cateteri permanenti per dialisi, così come alterazioni immunitarie con disfunzione renale progressiva. In caso di presenza di infezione, il trattamento preferenziale consiste nel rimuovere completamente il dispositivo. Tuttavia i dati del Renal Data System degli Stati Uniti hanno mostrato un allarmante basso tasso di estrazione del dispositivo nei pazienti con ESRD con infezione da CIED, probabilmente a causa delle preoccupazioni circa i rischi di espianto percepite in questa popolazione.

In un'ottica di potenziamento della prevenzione del processo di infezione, al trattamento addizionale che consiste nella profilassi antimicrobica intra-operatoria negli interventi di impianto e sostituzione di un CIED, si può aggiungere l'impiego di un involucro sterile, antibatterico e completamente riassorbibile, progettato per stabilizzare il CIED quando viene impiantato.

## Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.  
 Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.  
 Authors contribution: All Authors contributed equally to this manuscript.

## Bibliografia

1. Draborg E, Gyrd-Hansen D, Poulsen PB, Horder M. International comparison of the definition and the practical application of health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care*. 2005;21(1):89-95. [CrossRef PubMed](#)
2. Banta D, Jonsson E. History of HTA: introduction. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009;25(S1)(suppl 1):1-6. [CrossRef PubMed](#)
3. Lancet T; The Lancet. Is digital medicine different? *Lancet*. 2018;392(10142):95. [CrossRef PubMed](#)
4. May C, Finch T, Mair F, et al. Understanding the implementation of complex interventions in health care: the normalization process model. *BMC Health Serv Res*. 2007;7(1):148. [CrossRef PubMed](#)
5. Polisena J, De Angelis G, Kaunelis D, Gutierrez-Ibarluzea I. Environmental impact assessment of a health technology: a scoping review. *Int J Technol Assess Health Care*. 2018;34(3):317-326. [CrossRef PubMed](#)
6. Eunetha. HTA Core Model®. [Online](#) (Accessed January 2023).
7. Burrai F, Othman S, Brioni E, et al. Effects of Virtual Reality in Patients Undergoing Dialysis: study Protocol. *Holist Nurs Pract*. 2019;33(6):327-337. [CrossRef PubMed](#)
8. Ministero della Salute. Documento di indirizzo per la malattia renale cronica. 2014. [Online](#) (Accessed January 2023).
9. Eunetha. HTA Core Model®. EUnethHTAJA2 WP8 DELIVERABLE. [Online](#) (Accessed January 2023).
10. Gillespie F, Amicosante AMV, Lo Scalzo A, et al. Cerbo M-Agenas – HTA Report Adaptation – “Valutazione HTA delle Modalità di dialisi in Italia”, Roma, Ottobre 2015. [Online](#) (Accessed January 2023).
11. Fantuzzi AL, Berri E, Tartaglione L, et al. Telemedicina tra clinica e nutrizione nella Malattia Renale Cronica (MRC): appunti di esperienze al femminile. *G Clin Nefrol Dial*. 2021; 33:12-19. [CrossRef](#)
12. Barakat AF, Wazni OM, Tarakji KG, et al. Transvenous Lead Extraction in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients With Infected Cardiac Devices. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018 Jan;11(1):e005706. [CrossRef PubMed](#)
13. Regione Emilia-Romagna. Scheda di Valutazione del dispositivo medico TYRX™ involucro antibatterico riassorbibile. [Online](#) (Accessed January 2023).
14. Medtronic TYRX. UC201405268gEN. [Online](#) (Accessed January 2023).
15. Ehlers L, Vestergaard M, Kidholm K, et al. Doing mini-health technology assessments in hospitals: a new concept of decision support in health care? *Int J Technol Assess Health Care*. 2006;22(3):295-301. [CrossRef PubMed](#)
16. Delibera 173 del 28/02/2019. ATS Sardegna. Linee di indirizzo per le health technology assessment e modalità di funzionamento della relativa commissione nella ATS Sardegna. [Online](#) (Accessed January 2023).

# TikTok e l'informazione sanitaria

Giuseppe Quintaliani<sup>1</sup>, Maria Rinaldi Miliani<sup>2</sup>, Claudia Savignani<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Nefrologo. Master in comunicazione istituzionale della scienza - Italy

<sup>2</sup>Social Media Manager, Perugia - Italy

<sup>3</sup>Nefrologo SC Nefrologia e Dialisi Terni - Italy

## TikTok and health information

We explore the utility of social media platforms as educational tools, providing a summary of how these sites are used by the public and demonstrating ways these findings may be applied for educational purposes.

Over half of the world's population utilizes social media platforms. More recently, these platforms have increasingly been used for educational purposes. In the field of health, a large portion of the educational content is coming from users with no formal medical or dermatologic training.

In nephrology field there are not TikTok accounts. It would be useful to have an institutional account to provide serious, correct and appropriate information before others spread incorrect information.

**Keywords:** TikTok, social media, health communication, social communication

TikTok è entrato prepotentemente nelle case di tutti noi dopo che la politica si è accorta dell'esistenza di questa piattaforma così particolare e di successo.

Cos'è? È un'applicazione gratuita, disponibile in 150 Paesi del mondo, che, al 2022, parla ben 75 lingue (1).

TikTok è un social che consente di creare e condividere brevi video. È usato essenzialmente per intrattenimento, ma può avere anche aspetti di divulgazione. Questa piattaforma si può utilizzare per creare e condividere filmati brevi, ai quali è possibile aggiungere effetti e filtri anche molto particolari, per esprimere le proprie idee e la propria creatività.

La caratteristica principale di TikTok infatti è proprio quella di avere come formato fondamentale i filmati brevi (ora fino a 10 minuti al massimo), spesso ironici o divertenti. Altri social possono avere caratteristiche diverse: FB ha come aspetto fondamentale l'utilizzo dei testi e YouTube ha filmati, ma spesso piuttosto lunghi ed esaustivi (molto usato per contenuti scientifici); Instagram è forse l'unico che ha aspetti simili a TikTok.

Un esempio davvero esauriente dell'efficacia dei video di questo tipo sono i filmati di Khaby Lame, il *Tiktoker* più

seguito al mondo, diventato da poco cittadino italiano (non per i suoi video su TikTok). La sua fortuna sono stati proprio i filmati brevi e satirici, nei quali prende in giro con maestria e ironia, ma anche con semplicità disarmante, le stranezze che si vedono sui social e nel web in generale.

Sappiamo poi che TikTok, ultimamente, ha cominciato a essere utilizzato, per la sua forte penetrazione soprattutto tra i giovani, di solito avulsi dalla politica, anche dai politici italiani.

Non entriamo nel particolare della discussione, ma l'uso dei social è una vera e propria scienza. Ogni social ha le sue regole comunicative e i suoi *follower* con le loro specifiche caratteristiche preponderanti, per cui per ogni uso è necessario adattare lo stile comunicativo scelto allo strumento, anche se i due terzi di chi usa l'applicazione hanno un'età compresa fra i 10 e i 29 anni.

È necessario tenere conto che l'intero mondo social si sta spostando sui filmati (uno dei motivi della crisi di Facebook. Meta, per ovviare al problema, ha attivato i cosiddetti *reels* anche su questa piattaforma social). I filmati brevi sono ormai molto diffusi. Il video sta diventando, forse, il principale metodo di comunicazione con aspetti positivi e negativi che sono oltre lo scopo di questa disamina.

Un'indagine di *Pew Research Center* tra i ragazzi americani tra i 13 e i 17 anni evidenzia come il 67% sia registrato alla piattaforma TikTok, più del doppio di quelli presenti su Facebook (32%), diventato ormai quasi un canale di comunicazione obsoleto, sebbene sia ancora il social con più iscritti al mondo.

TikTok stimola la creatività e la capacità di sintetizzare in un breve filmato concetti e idee nonostante la cosa non sia

**Received:** January 18, 2023

**Accepted:** February 27, 2023

**Published online:** March 23, 2023

## Indirizzo per la corrispondenza:

Dr. Giuseppe Quintaliani  
Via Maturanzio, 31  
06124, Perugia - Italy  
quintaliani@yahoo.it





certamente facile da fare. Il problema è che, con i filmati, i messaggi subliminali, i sottomessaggi inespressi e le possibili malinterpretazioni sono più frequenti e possibili. Tutto ciò che viene mostrato senza troppe spiegazioni oppure che si nasconde dietro ciascun filmato ha un enorme potere su chi guarda, senza che l'osservatore ne sia pienamente consapevole. Persino le pubblicità, che alle volte sono esplicite, possono essere manipolate e nascoste. Tale aspetto è tipico nei film o nei vari programmi TV e ha portato, per norma, a dichiarare la presenza di richiami pubblicitari (tipico esempio la bottiglia di acqua minerale nei tavoli durante le interviste).

Rimane famoso il gesto di Cristiano Ronaldo che, durante la conferenza post gara del match vinto con l'Ungheria dal Portogallo, ha tolto dal tavolo due bottiglie di Coca Cola (2), consigliando di bere acqua. Le azioni della famosa bevanda sono crollate di miliardi di dollari.

Eppure le potenzialità di TikTok sono innegabili, soprattutto le potenzialità di coinvolgimento della popolazione giovane del paese, quindi educative (3).

Viene pertanto spontaneo chiedersi: è possibile usare in sicurezza TikTok per la prevenzione e l'informazione sanitaria? Esistono già dei casi studio da prendere come esempio?

La risposta è sì.

### Profili TikTok ed educazione medica e sanitaria

Come detto sopra, TikTok, ad appena 6 anni dalla sua nascita avvenuta nel 2016, è stato ed è usato già in medicina con buoni risultati.

A dicembre 2022, sono circa 160 gli articoli recensiti su Pubmed riguardanti TikTok, con circa 10 review.

Molti medici hanno intuito la potenzialità della piattaforma da molto tempo, costruendo canali personali dall'aspetto professionale ma contemporaneamente conforme allo stile della piattaforma (4):

- Carlo Esposito @dr.carlo, Follower 42 K, nella vita è un medico laureato con lode all'Università Tor Vergata di Roma che ha iniziato a usare TikTok con l'intento di avvicinare i più giovani alle tematiche della salute, parlando la loro lingua sui canali da loro frequentati e raggiungendo numeri da influencer (più di 50.000);
- Chiara Di Pietro @unaginecologaperamica, Follower 826 K, è una ginecologa di Roma, attiva su Instagram e TikTok con il profilo "Una ginecologa per amica". Su TikTok conta 560.000 follower e quasi nove milioni di "Mi piace". Nei suoi video affronta numerosi aspetti della salute femminile, focalizzandosi su specifici problemi, paure e dubbi delle giovani donne;
- Claudio Olivieri @doc.claudio, Follower 350 K, chirurgo pediatrico con oltre 255.000 follower e quasi 5 milioni di "Mi piace", è noto come Doc Claudio. Sfrutta l'ironia e la vicinanza per la salute dei più piccoli. I suoi video si

caratterizzano, infatti, per lo stile simpatico e giocoso creato tramite l'utilizzo di musica, effetti video e parlato. Tutti i video sono mixati in modo efficace con un uso marcato della mimica facciale e della gestualità;

- Claudio Brancelli @medicina\_cb, Follower 168 K, specializzando in urologia, conta attualmente oltre 135.000 follower e quasi 3 milioni di "Mi piace". La maggior parte dei suoi video si caratterizza per il ritmo incalzante, ottenuto attraverso un efficace mix di musica, testo, effetti e frequenti cambi di inquadratura, mentre il gesto finale di saluto e il sorriso con cui chiude ogni video contribuiscono a rendere riconoscibile e memorabile il suo profilo. Sulla scia del gesto finale ironico che ha reso noto Khaby Lame, ha creato un video virale dedicato alle disfunzioni sessuali nell'uomo;
- molto utile per i giovani, l'account di Giovanni Martinotti @Giovannimartinotti\_md, Follower 45 K, psichiatra, che ha scelto TikTok quale canale privilegiato di dialogo con i giovani. In ogni video lo vediamo inquadrato in studio, in genere in piedi davanti a una libreria, a ricordare l'approccio (allora su YouTube) del Montemagno degli albori. Giovanni Martinotti parla molto dei problemi relativi all'uso e all'abuso di sostanze con un linguaggio comprensibile ai giovani ed empatico. Tra i più apprezzati vi è un suo video relativo al disturbo istrionico della personalità;
- Antonella Conte @dr.antonellaconte, Follower 38K, è un'odontoiatra che su TikTok si presenta come "la dentista che ti svela le curiosità sui denti". Attraverso brevi pillole-video affronta diversi aspetti della salute orale strutturati secondo la formula "come fare per": come sconfiggere l'afelitosi? Come scoprire se hai una carie? E così via.

Si potrebbe continuare molto a lungo, dato che sono circa 5,4 milioni, stando alle ultime stime, gli utenti italiani iscritti alla piattaforma TikTok (Stime Shopify).

Tuttavia, per quanto finora detto, non si può affermare che TikTok sia una piattaforma sicura e senza rischi che possa o addirittura debba essere sfruttata immediatamente e senza riflessione per l'educazione sanitaria, destinata soprattutto ai più giovani. Tra i rischi dei social media in generale e ancora di più di quelli basati su filmati, ci sono le fake news scientifiche e mediche (5). La notizia falsa è dietro l'angolo e anche una notizia comunicata a fin di bene, se non adeguatamente preparata e studiata, anche nei suoi possibili significati nascosti, può trasformarsi in una falsità, se non si pone la giusta attenzione. Inoltre è sempre molto difficile dibattere nei commenti di un video o spiegare che cosa si intendeva dire qualora non si fossero analizzate tutte le possibili conseguenze, mentre il filmato rimane e conserva sempre la sua potenza di impatto.

Vi sono poi i casi di deliberata malafede.

I video di buona qualità medico-scientifica su TikTok spesso si mescolano ad altri filmati che suggeriscono i rimedi

più disparati per mantenersi in forma o per risolvere piccoli disturbi di salute, consigliati da utenti di dubbia qualifica. Alcuni propongono soluzioni al limite del buonsenso, altri ancora propongono rimedi assurdi o addirittura dannosi che possono persino diventare virali, con una conseguente visualizzazione da parte di milioni di persone. Tali filmati possono così innescare, prevalentemente nel pubblico più giovane, se si parla di TikTok, spesso non adeguatamente tutelato, voglia di emulazione o promuovere una vera e propria disinformazione.

Vediamo un esempio particolare.

*BMJ Global Health*, qualche tempo fa, ha cercato di valutare l'impatto della visione di filmati provenienti da TikTok sull'alimentazione basata su cibi poco salutari (zuccheri, grassi e sale) (6).

Molte aziende hanno infatti utilizzato TikTok per pubblicizzare i loro prodotti. Ricordiamo però che TikTok è essenzialmente "abitato" da giovani, pertanto le pubblicità presenti su questa piattaforma hanno su tale fascia di pubblico un impatto molto forte. Lo studio ha registrato la massiccia organizzazione di imponenti campagne con immagini del brand alimentare (87% dei video) oppure di prodotti che si intendeva promuovere (85%) oltre al fatto che spesso le campagne sfruttavano volti di influencer per sponsorizzare questo o quel cibo (25%).

Gli Autori dello studio hanno preso in considerazione 16 account di importanti marchi di alimenti e bevande analcoliche e hanno scoperto che in totale avevano pubblicato nel periodo di studio (2019-2021) 539 video, il 3% (17) diffuso nel 2019 (primo anno di pubblicazione), il 37% (198) nel 2020 e il 60% (324) nei primi 6 mesi del 2021. È del tutto ovvio che questi video potenzialmente hanno potuto condizionare negativamente il comportamento alimentare dei più giovani inducendoli a diventare ambasciatori social del cibo spazzatura, alimentando cattive abitudini con danni sanitari.

Quello che si rimproverava alla TV è ora moltiplicato a dismisura sui social con il supporto, ad ogni modo ancora presente, delle televisioni.

Il problema è tanto vasto che dal gennaio 2023 la legislazione del Regno Unito vieterà il marketing online a pagamento di cibi e bevande per le piattaforme di networking (7). È fondamentale evitare di influenzare in negativo le preferenze alimentari, gli acquisti, le richieste e il consumo di "cibo spazzatura".

Notevole è il caso del video presente su TikTok nel quale viene consigliato, come rimedio alla cellulite, di aggiungere una manciata di bicarbonato di sodio e una di sale dell'Himalaya ad ogni bicchiere d'acqua bevuto durante la giornata, per sconfiggere la cellulite e perdere peso. Tale video ha ottenuto su TikTok migliaia e migliaia di visualizzazioni nonostante l'evidente antiscientificità del consiglio, che risulta oltremodo rischioso.

Altro caso è quello di Heater Dunn, un'influencer statunitense con 25.000 follower su TikTok. In un video che ha

raggiunto 2,5 milioni di visualizzazioni, ha spiegato che i suoi denti erano bianchissimi perché aveva utilizzato per pulirli olio di cocco e una spugna in schiuma melaminica, riconoscendo in ogni caso la follia e la pericolosità della sua pratica, ma promuovendo la sua efficacia. Il video è stato rimosso, ma i danni non sono stati pochi.

Un capitolo a sé riguarda poi la disinformazione sul COVID-19, problematica che ha peraltro coinvolto anche tutti gli altri social media (8).

Altri filmati ancora, di dubbio valore medico, hanno avuto come oggetto il cancro alla prostata (9).

### **Quindi TikTok è utile o è dannoso e non può essere sfruttato per l'informazione sanitaria?**

Come in molti casi, quando si parla di social media, la risposta è: "dipende".

Esistono differenti pareri. Eugenio Santoro, direttore del "Laboratorio di informatica" dell'Istituto Mario Negri, ha realizzato un video su come TikTok possa aiutare a comunicare con i giovani, dimostrando come sia possibile fornire un'informazione attendibile, corretta e non misinterpretabile (10).

Tuttavia, un gruppo di studenti della West Virginia University e della George Washington University ha realizzato uno studio che mostra come una percentuale considerevole dei video che su TikTok offrono consigli su come gestire l'ipertensione non si basi su evidenze scientifiche (11). Lo stesso vale per i video sul dolore mestruale.

È del tutto ovvio, come riporta *Medscape*, che non è lo strumento TikTok ad avere problemi, ma chi lo usa. La competenza e la credibilità degli Autori sono le uniche possibilità di difesa e, di conseguenza, la presenza di medici formati e certificati è necessaria a controbilanciare gli effetti della video-disinformazione. Ciò, ad ogni modo, come magari sarà possibile vedere in un successivo articolo, ha sempre riguardato anche tutti gli altri social media.

Nell'articolo apparso l'estate scorsa sul Giornale Italiano di Nefrologia, "Social media for continuing education in nephrology", intitolato "Myth or reality?" (12), i nefrologi italiani raccontano di come siano stati sviluppati esempi di aggiornamento scientifico all'interno di organizzazioni universitarie e di associazioni di pazienti proprio attraverso i social media sia per l'aggiornamento professionale che per l'aggiornamento per i pazienti. Come? Attraverso un'attenta pianificazione dei contenuti e la collaborazione in un team multidisciplinare anche con il supporto di esperti di comunicazione, social media manager e social media strategist, capaci di analizzare i vari aspetti positivi e negativi di un contenuto pubblicato e di correggerne le caratteristiche fino a ottenerne un'efficacia ottimale.

Insomma, TikTok, come altri social, può essere uno strumento da utilizzare per veicolare informazioni corrette in campo sanitario. Tuttavia, probabilmente, è un mezzo scarsamente fruibile da parte di pazienti affetti da malattie

croniche, poiché questi ultimi hanno, nella maggior parte dei casi e soprattutto in nefrologia, un'età avanzata e quindi possono incontrare difficoltà nell'uso di questa App, sulla quale non sono talvolta neppure presenti.

## Conclusioni

Prudenza e attenzione a ciò che si vede e si ascolta possono fare la differenza. Sebbene ci si trovi all'interno di una piattaforma non troppo impegnativa prevalentemente votata allo svago e alla leggerezza, la mente deve essere costantemente attenta, anche se aperta a possibili informazioni davvero valide.

D'altra parte, l'aggiornamento attraverso social è ormai una realtà; si deve semplicemente insegnare ai pazienti a scegliere adeguatamente le organizzazioni, i siti e soprattutto i professionisti a cui affidarsi.

Numerosi lavori indicano che ci sono benefici e rischi nell'utilizzo dei social media e che è necessario includere professionisti della salute nel loro uso per l'informazione medica (13). Questo è un punto fondamentale di cui tenere sempre conto. I professionisti spesso fuggono dai social ritenendoli frivoli, poco attendibili e poco consoni allo status di professionista. Molti ritengono utile avere un proprio sito web, una mail. Questi sono strumenti superati, almeno per un uso da parte di un singolo professionista, e poco utili alla comunicazione quotidiana. È necessario che i professionisti entrino in questi media per offrire un'intermediazione attendibile e controbattere alcune fake news che girano in rete. Più si lascia campo libero più le inesattezze possono essere dannose e moltiplicarsi.

L'intermediazione dell'informazione, infatti, non può che passare attraverso gatekeeper qualificati e certificati. I medici devono quindi essere in prima linea per poter selezionare, indicare e consigliare.

Potrebbero essere varie associazioni tra cui l'Ordine dei Medici, le società scientifiche o gruppi Onlus a certificare, in un apposito elenco, gli account attendibili, anche se resta difficoltoso, al momento, immaginare come e secondo quali parametri tale certificazione potrebbe essere accordata o negata.

## Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.  
Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.  
Authors contribution: All Authors contributed equally to this manuscript

## Bibliografia

1. TikTok celebra il primo anniversario italiano. 4/11/2019. [Online](#). (Accessed January 2023)
2. Corriere dello sport. "Coca-cola crollata in Borsa per il gesto di Ronaldo: ecco quanto ha perso". 15/6/2021. [Online](#) (Accessed January 2023)
3. Fiallos A, Fiallos C and Figueroa S. Tiktok and Education: Discovering Knowledge through Learning Videos. 2021 Eighth International Conference on eDemocracy & eGovernment (ICEDEG). 2021, pp. 172-176. [Online](#). (Accessed January 2023)
4. Fratticci S. Medici su TikTok: 5 esempi da seguire. Agenda digitale. 21/3/2022. [Online](#) (Accessed January 2023)
5. A. Nanni. Ora il junk food lo consiglia Tik Tok. E non si limita a quello. La Repubblica. 3/8/2022. [Online](#) (Accessed January 2023)
6. Brooks R, Christidis R, Carah N, Kelly B, Martino F, Backholer K. Turning users into 'unofficial brand ambassadors': marketing of unhealthy food and non-alcoholic beverages on TikTok. *BMJ Glob Health*. 2022 Jun;7(6):e009112. [CrossRef PubMed](#)
7. New advertising rules to help tackle childhood obesity. Gov. UK. 24/6/2021. [Online](#). (Accessed January 2023)
8. Martindale JM, Mink JW. The Rise of Functional Tic-Like Behaviors: What Do the COVID-19 Pandemic and Social Media Have to Do With It? A Narrative Review. *Front Pediatr*. 2022 Jul 11;10:863919. [CrossRef PubMed](#)
9. Xu AJ, Taylor J, Gao T, Mihalcea R, Perez-Rosas V, Loeb S. TikTok and prostate cancer: misinformation and quality of information using validated questionnaires. *BJU Int*. 2021 Oct;128(4):435-437. [CrossRef PubMed](#)
10. Santoro Eugenio. Come comunicare la salute ai giovanissimi? Christina Da Rold. [Online](#) (Accessed January 2023)
11. Napoli N. TikTok Videos about High Blood Pressure Often Lack Scientific Basis. 23/3/2022. [Online](#) (Accessed January 2023)
12. Montinaro V, Gallieni M, Montinaro A et al. Social media for continuing education in nephrology. Myth or reality? *Giornale Italiano di nefrologia* 2020;38: [Online](#) (Accessed January 2023)
13. Vukušić Rukavina T, Viskić J, Machala Poplašen L, Relić D, Marelić M, Jokic D, Sedak K. Dangers and Benefits of Social Media on E-Professionalism of Health Care Professionals: Scoping Review. *J Med Internet Res*. 2021 Nov 17;23(11):e25770. [CrossRef PubMed](#)

# Non perdiamo tempo prezioso

Franco Bergesio<sup>1</sup>, Anna Maria Ciciani<sup>2</sup>, Marco Lombardi<sup>3</sup>, Gabriele Cerini<sup>4</sup>, Alessandra Petrioli<sup>5</sup>, Giuseppe Curciarello<sup>6</sup>,  
Monica Pierattelli<sup>7</sup>, Neri Pucci<sup>8</sup>, Alfredo Zuppiroli<sup>9</sup>, Leonardo Mari<sup>10</sup>, Pietro Claudio Dattolo<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Presidente Associazione Medici per l'Ambiente (ISDE), Firenze - Italy

<sup>2</sup>Segretaria ISDE, Firenze - Italy

<sup>3</sup>Editor in Chief, Giornale di Clinica Nefrologica e Dialisi, Firenze - Italy

<sup>4</sup>Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva, Università degli studi di Firenze - Italy

<sup>5</sup>Internista, Medicina Interna 2 Policlinico di Careggi, Firenze - Italy

<sup>6</sup>Ematologo-Coordinatore Terapie domiciliari ALL (Associazione Italiana contro Leucemie-Linfomi-Mieloma), Firenze - Italy

<sup>7</sup>Pediatra di famiglia, ASL Toscana Centro, Firenze - Italy

<sup>8</sup>Pediatra, Firenze - Italy

<sup>9</sup>Cardiologo, Firenze - Italy

<sup>10</sup>Farmacista, Scarperia (FI) - Italy

<sup>11</sup>Presidente Ordine dei Medici di Firenze, Firenze - Italy

Se i richiami al cambiamento climatico sono ormai costanti e pressoché quotidiani sui principali media nazionali, scarse e poco chiare sono le informazioni sulle conseguenze che questi eventi hanno sulla nostra salute e sul nostro benessere. E questo vale non solo per la stragrande maggioranza della società civile, ma anche e soprattutto per i medici e l'intero mondo sanitario, pressoché ignari o indifferenti a queste problematiche, a dispetto della grande mole di letteratura scientifica prodotta negli ultimi 20 anni sull'argomento (1-3).

È questa la ragione che ci ha spinto a promuovere, insieme all'Ordine dei Medici di Firenze, la campagna "Aria Nova" per sensibilizzare e informare i medici e, attraverso di loro, tutti i cittadini sui danni derivanti alla nostra salute dall'inquinamento atmosferico e dai cambiamenti climatici.

Nell'ambito di questo progetto, abbiamo ritenuto di farne uno specifico rivolto agli studenti degli ultimi due anni degli istituti secondari superiori della provincia di Firenze, ormai prossimi al completamento dei loro studi e dunque a entrare a pieno titolo nel mondo degli adulti con i relativi diritti e doveri. È stato quindi realizzato un progetto che ha coinvolto 8 istituti secondari della provincia di Firenze per un totale di 16 classi e circa 400 studenti. Il progetto, pensato su due anni, ha previsto per il primo anno un incontro di 2 ore con

le classi partecipanti in cui due medici si sono alternati a parlare di inquinamento atmosferico e di cambiamento climatico, due facce della stessa medaglia, per arrivare a descrivere i principali inquinanti dell'aria e il loro meccanismo di danno soffermandosi in particolare sul periodo compreso tra il concepimento e l'adolescenza, periodo in cui l'organismo umano è particolarmente esposto e sensibile a tali agenti.

È stato quindi promosso un concorso tra tutte le classi partecipanti per selezionare il manifesto che esprimesse meglio la drammaticità dell'attuale emergenza climatica e dei rischi che corriamo, manifesto da distribuire poi in tutte le scuole della provincia per sensibilizzare e responsabilizzare i ragazzi nei confronti del "problema" ambientale.

"Non perdere tempo" è l'incisiva esortazione che compare sul manifesto vincitore e l'immagine dell'orologio che scandisce il tempo che ci resta è emblematica dell'urgente necessità di affrontare il problema (Fig. 1).

L'esortazione è indirizzata a ciascuno di noi e sottolinea, se ce ne fosse bisogno, il ruolo che ognuno di noi è chiamato a svolgere se vogliamo che il cambiamento che tutti aspettiamo si realizzi davvero (4,5). I manifesti sono stati distribuiti a tutti gli istituti secondari, pubblici e privati, della provincia di Firenze e hanno l'obiettivo di sensibilizzare i ragazzi alle conseguenze per la nostra salute e per l'ambiente che ci circonda, mondo vegetale e animale compresi, del cambiamento climatico e dell'inquinamento atmosferico in primis. Ma vogliono anche essere un forte richiamo affinché i ragazzi acquisiscano la piena consapevolezza che la nostra salute dipende da quella dell'ambiente in cui viviamo e che quest'ultima passa anche dalle nostre piccole scelte quotidiane.

Siamo orgogliosi di condividere tutti gli elaborati proposti dagli studenti che hanno partecipato a questo progetto (Fig. 2).

Received: February 28, 2023

Accepted: March 3, 2023

Published online: March 27, 2023

## Indirizzo per la corrispondenza:

Franco Bergesio

Via del Pino 17

50137 Firenze - Italy

francobergesio@gmail.com







Fig. 1 - Manifesto vincitore.

La sensazione che se ne ricava è quella di una situazione drammatica dove scarso è il tempo che abbiamo davanti per affrontarla e riuscire in qualche modo a mitigarla. Del resto il problema dell'eco-ansia è un problema emergente di cui si fanno carico soprattutto le nuove generazioni (6). Noi vogliamo sottolineare come la divulgazione scientifica nelle scuole possa contribuire efficacemente da un lato a recuperare il gap di relazione/informazione tra il medico e i giovani e dall'altro a rendere il medico pienamente consapevole del suo ruolo educativo e sociale.

Questa esperienza ha evidenziato la necessità di un'informazione fondata su una solida documentazione scientifica di cui i medici possono e devono farsi interpreti verso tutti i cittadini e le nuove generazioni in particolare (7). Nello stesso tempo questa esperienza rivela un altro aspetto del ruolo del medico, quello di "docente", dottore appunto nel senso etimologico del termine, vale a dire divulgatore di conoscenze scientifiche e di consigli in grado di aiutare i cittadini a proteggersi dall'inquinamento atmosferico e dai cambiamenti climatici e ad acquisire stili di vita più sani e più sostenibili. Si tratta in fondo di recuperare un ruolo "sociale" del medico che non lo confini ai soli, anche se necessari, doveri di prescrizione di farmaci e/o di certificazione dello stato di salute, ma che ne faccia una figura "super partes" a tutela della salute e del benessere dei cittadini attraverso la difesa della casa comune di tutti, vale a dire dell'ambiente naturale in cui viviamo (8).

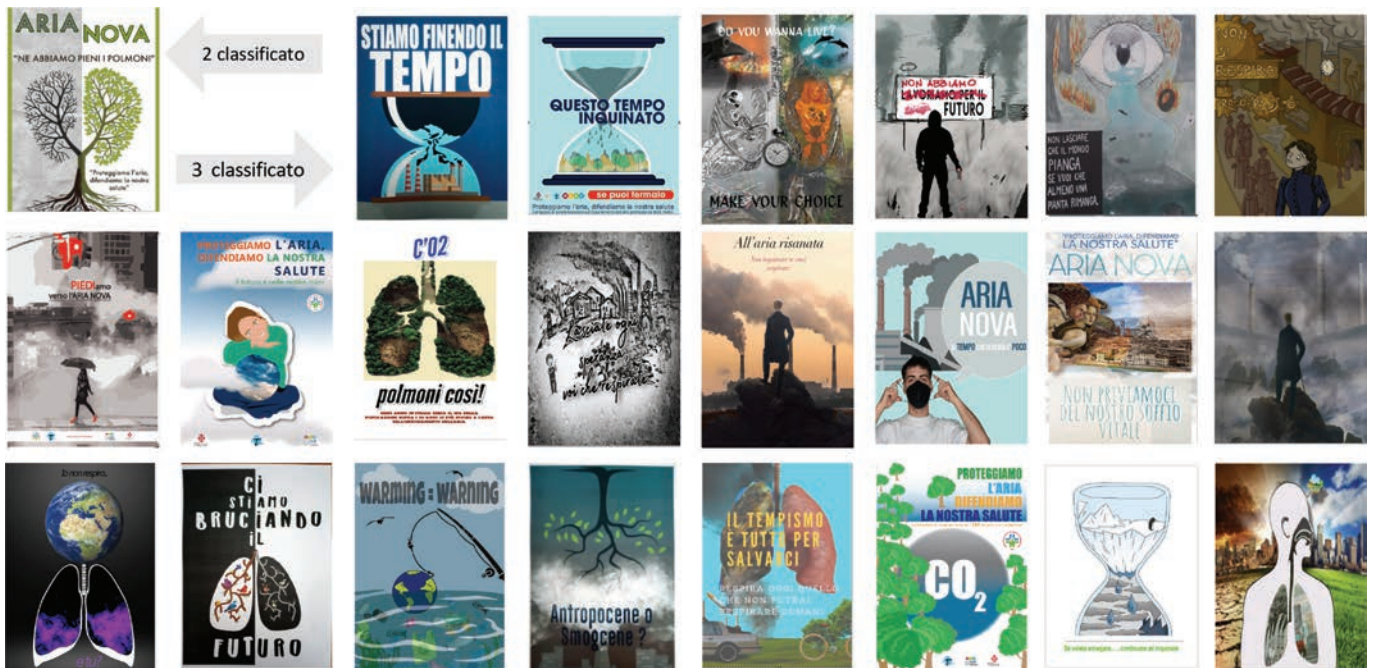


Fig. 2 - Tutti i manifesti partecipanti.



## Aknowledgements

Ringraziamo gli istituti, i docenti e gli studenti coinvolti in questo progetto. Un ringraziamento a parte va alla ditta QUANTA S.r.l., Firenze, per averci fornito i sensori per il rilevamento della CO2 e del PM all'interno e all'esterno delle Scuole.

**IIS Cellini Tornabuoni, Firenze:** Prof.ssa Stefania Fusi, Prof.ssa Giovanna Casu (Classi 3H, 5H)

**ISIS Gobetti Volta, Bagno a Ripoli (FI):** Prof.ssa Lorella Rotondi, Prof.ssa Claudia Vitale (Classe 5AIT e 5ALL)

**IIS Alberti Dante, Firenze:** Prof.ssa Laura Abbandoni (Classi 3C, 4C indirizzo artistico)

**Liceo Statale G. Pascoli, Firenze:** Prof.ssa Ursula Inglese, Prof.ssa Bruna Figliomeni, Prof.ssa Lucia Tatini (Classi 4A, 4B, 4C, 4D)

**Liceo Scientifico Castelnuovo, Firenze:** Prof.ssa Giulia Boccalini, Prof.ssa Stefania Mazzi (Classi 4E, 4F)

**I.P.S.S.E.O.A.B. Buontalenti, Firenze:** Prof.ssa Valeria Betrò (Classe 4L ENO)

**Liceo Classico Galileo, Firenze:** Prof.ssa Maria Rosaria Tangocci (Classe 4C)

**Liceo & ITIS Giotto Ulivi, Borgo S. Lorenzo (Fi):** Prof.ssa Cristina Carlà Campa, Prof. Luigi Cenerelli (Classi 4D e 4C)

## Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Authors contribution: All Authors contributed equally to this manuscript.

## Bibliografia

1. Salas RN, Solomon CG. The Climate Crisis - Health and Care Delivery. *N Engl J Med.* 2019 Aug 22;381(8):e13. [CrossRef](#) [PubMed](#)
2. Salas RN, Malina D, Solomon CG. Prioritizing Health in a Changing Climate. *N Engl J Med.* 2019 Aug 22;381(8):773-774. [CrossRef](#) [PubMed](#)
3. Watts N, Amann M, Arnell N et al. The 2019 report of The Lancet Countdown on health and climate change: ensuring that the health of a child born today is not defined by a changing climate. *Lancet.* 2019 Nov 16;394(10211):1836-1878. [CrossRef](#) [PubMed](#)
4. Lombardi M, Bergesio F. GCND for the planet. A strong call to action for all: doctors, nurses and patients. *G Clin Nefrol Dial* 2021; 33(1):1-2. [CrossRef](#)
5. Bergesio F, Di Girolamo M, Curciarello G, et al. Give the planet a chance if we want our patients to have a future. *G Clin Nefrol Dial* 2022;32(1):3-5. [CrossRef](#)
6. Berry HL, Bowen K, Kjellstrom T. Climate change and mental health: a causal pathways framework. *Int J Public Health.* 2010 Apr;55(2):123-32. [CrossRef](#) [PubMed](#)
7. Powell J. The rise of the green general practice. *BMJ.* 2021;372:m4827 [CrossRef](#)
8. Premoli De Marchi P. 11. Le responsabilità del medico verso la società e verso il paziente In: *Introduzione all'etica medica* [online]. Torino: Accademia University Press, 2012. [CrossRef](#)

# Una mail

Leonardo Mari

Ex farmacista, Ospedale del Mugello, Azienda USL Toscana Centro, Firenze - Italy

Gentile Vergine Maria,  
pur se tu non fossi vera  
sempre della mia vita sarai  
l'illusione più bella.

## Commento editoriale a cura di Marco Lombardi

Editor in Chief, Giornale di Clinica Nefrologica e Dialisi

### Narrativa, Pandemia, Maria

La medicina narrativa (e, di conseguenza, la narrativa in nefrologia) è una porta aperta, per chi ha la voglia, il coraggio e la consapevolezza di aprirsi in vario modo al racconto e all'ascolto delle proprie, e non solo, problematiche di salute.

È un modo diverso di condividere, comunicare e, non ultimo, capire se stessi e gli altri ma anche le malattie o il non star bene, attraverso il racconto, la fotografia, i video, la poesia, la recitazione e via dicendo.

Io l'ho vissuta e cerco di viverla (sempre troppo poco) così. Il mio lavoro mi rende quasi "bipolare"... nel senso che sono spesso uno che si prende cura, ma sono, prima che medico (nefrologo), una persona con problemi anche e non solo di salute... come tanti, forse troppi, di noi.

Era già difficile prima del recente spartiacque, Covid-19, fare della narrativa, ma ora mi sembra tutto un poco peggiorato.

Ma è stata davvero colpa di questo virus e della pandemia, che l'essere umano ha saputo solo gestire proprio male?

*Non credo, non il virus, né la pandemia, ma la sua gestione sciagurata e sconsiderata per molti aspetti, non certo da parte degli addetti alla dispensazione della sanità (per breve tempo eroi!) ma da parte di quelli che avrebbero dovuto essere preposti alla sua organizzazione e alla sua conservazione.*

*Se, negli ospedali, negli ambulatori, nei laboratori e così via, specialmente del nostro povero, ottimo, SSN, siamo sempre meno, non possiamo che girarci a guardare indietro a cosa i nostri amministratori politici o meno non hanno saputo o voluto fare... e questo ben prima del Covid-19. Niente voglio scrivere sul dopo Covid...*

*... Se prima era difficile essere narrativi o cercare di lavorare con un poco di narrativa, ora lo è ancora di più... ma non per questo dobbiamo gettare la spugna (ma è imbevuta di aceto come sul monte Golgota tanto tempo fa... forse).*

*Così, l'altro giorno, quando mi è venuto a trovare in dialisi il mio amico e poeta, gli ho chiesto: "Leonardo non ho più letto una tua poesia da mesi... la pandemia ti ha prosciugato la vena poetica?"*

*La sera mi sono arrivate per email tre poesie: tra queste ho scelto questa. Perché questa? Perché ha in sé anche, tra i tanti, il concetto della fede... e di fede, oggi, nel nostro SSN, ce ne vorrebbe davvero tanta per farlo risorgere... Sì, siamo tre giorni dopo la Pasqua.*

*Io credo che scrivere poesie faccia bene a Leonardo, così come leggerle e pensarci su fa bene a Marco e a ognuno di noi che lo faccia con il cuore.*

*Dal momento che questa rubrica la condivido, oltre che con il poeta, anche e soprattutto con tutti gli associati o meno ad ANED, dedico "Una mail" a tutti i lettori di questa rubrica di Nefrologia Narrativa.*

Received: April 17, 2023

Accepted: April 17, 2023

Published online: May 3, 2023

### Indirizzo per la corrispondenza:

Leonardo Mari  
SoS Farmacia  
Ospedale del Mugello  
Viale della Resistenza 60  
50032 Borgo San Lorenzo, Firenze - Italy  
leonardo.mari.56@gmail.com



# Abstracts 41° Congresso Nazionale SIAN ITALIA

## Gestione del rischio e sicurezza delle cure in ambito nefrologico

### Riccione 8-10 Maggio 2023

#### GESTIONE ACCESSI VASCOLARI

##### ID-01

#### LA PRESA IN CARICO INDIVIDUALIZZATA DEL PAZIENTE IN EMODIALISI QUALE STRATEGIA PER LA PREVENZIONE DEGLI EVENTI AVVERSI

E. Bernardi, G. Dainese, A. De Marchi, P. Fondacci, D. Lunetta, T. Memo, G. Orbana, C. Zane, M. Dugo  
ASL 3 Serenissima U.O.S. Emodialisi O.C. Dell'Angelo Mestre (VE)

**Introduzione:** Dopo aver rilevato alcuni eventi avversi legati a una gestione poco efficace del trasferimento di informazioni, si è pensato di introdurre uno strumento idoneo ai fini di aumentare la sicurezza delle cure. L'obiettivo di questo lavoro è la realizzazione e introduzione di una scheda infermieristica che permetta la rilevazione e lo scambio di informazioni puntuali e accurate per garantire un'assistenza personalizzata e l'appropriatezza delle cure erogate con decisioni cliniche basate sulle evidenze scientifiche.

##### Materiali e Metodi:

- Creazione di una scheda infermieristica per la presa in carico individualizzata dei pazienti;
- Assegnazione ad ogni infermiere e ad ogni medico di un numero adeguato di pazienti;
- Revisione e creazione di un'Istruzione operativa in uso nell'Unità Operativa.

##### Risultati:

- Presa in carico individualizzata del paziente;
- Miglioramento della comunicazione all'interno dell'equipe multi-professionale;
- Diminuzione delle complicanze mediante la Segnalazione puntuale e accurata delle stesse nel nostro sistema informativo (Sined).

**Conclusioni:** Una gestione personalizzata pone il focus sul paziente e crea professionisti in grado di apprendere il know-how legato al rischio clinico. L'utilizzo della scheda infermieristica ha ottimizzato la comunicazione tra tutti i componenti dell'equipe e ha permesso di valutare nel tempo l'evolversi delle condizioni cliniche del paziente.

##### ID-13

#### DALL'INCIDENT REPORT AL QUALITY IMPROVEMENT: DISLOCAZIONE DELL'AGO IN CORSO DI DIALISI

L. Sereni<sup>1</sup>, M.A. Vezzosi<sup>2</sup>, G. Quacquarelli<sup>3</sup>, R. Guidi<sup>3</sup>, F. Arif<sup>3</sup>, S. Mastrangelo<sup>4</sup>, R. Caroli<sup>5</sup>, F. Iannuzzella<sup>6</sup>  
SC di Nefrologia e Dialisi, AUSL-IRCCS, Reggio Emilia (RE)

<sup>1</sup>Coordinatore infermieristico U.O. nefrologia A.S.M.N. Reggio Emilia (RE)

<sup>2</sup>Coordinatore infermieristico U.O. emodialisi A.S.M.N. Reggio Emilia (RE)

<sup>3</sup>Infermiere di emodialisi A.S.M.N. Reggio Emilia (RE)

<sup>4</sup>Dirigente-gestione del rischio clinico AUSL Reggio Emilia (RE)

<sup>5</sup>Dirigente professioni sanitarie AUSL Reggio Emilia Sistema ospedale (RE)

<sup>6</sup>Dirigente medico-nefrologia e dialisi AUSL Reggio Emilia (RE)

**Introduzione:** Nella nostra unità operativa di dialisi è stato valutato l'impatto di un progetto di Quality Improvement (QI) sulla riduzione degli episodi di dislocazione accidentale degli aghi in corso di emodialisi.

**Materiali e Metodi:** A seguito di un caso di sanguinamento per la dislocazione dell'ago venoso da una FAV, nel gennaio 2022 abbiamo effettuato un percorso di incident reporting e analisi secondo la Significant Event Analysis per ricostruire l'accaduto e avviare azioni di miglioramento. Tutto il personale è stato coinvolto secondo i criteri del *bottom up*, del percorso di formazione continua e della teoria dei *nudges*. Sono state identificate le modalità seguite dai "devianti

positivi" e inserite in una *procedura unica e condivisa* per assicurare gli aghi e il fissaggio delle linee. L'outcome primario è stato la riduzione degli episodi di dislocazione. L'aderenza alle misure condivise nella gestione del paziente è stata valutata in due periodi di osservazione di un mese a inizio e fine anno.

**Risultati:** Nel 2022, sono stati trattati nel nostro Centro 184 pazienti (M 123, 66 ± 14) in assenza di ulteriori episodi di dislocazione. L'aderenza osservata è stata > 98%.

**Conclusioni:** Un progetto di QI all'interno di un Centro Dialisi, che coinvolge attivamente gli operatori e sostenuto da continui rinforzi positivi, è in grado di ridurre il rischio di tali episodi.

##### ID-17

#### TRIAGE DELL'ACCESSO VASCOLARE: UN SISTEMA PER IDENTIFICARE PRECOCAMENTE GLI ACCESSI VASCOLARI A MAGGIOR RISCHIO DI COMPLICANZE CLINICAMENTE RILEVANTI

C. Romano<sup>1</sup>, G. Erbaggio<sup>1</sup>, A. Iannone<sup>2</sup>, G. Indaco<sup>1</sup>, G. Santoro<sup>1</sup>, E. Satta<sup>1</sup>, M. Romano<sup>1</sup>, L. Scarpati<sup>3</sup>, S. Rotondi<sup>2</sup>, S. Mazzaferro<sup>2</sup>

<sup>1</sup>NefroCenter Research - Torre del Greco (NA)

<sup>2</sup>Università di Roma "La Sapienza" - Dipartimento di Medicina Traslationale e di Precisione, Cattedra di Nefrologia, Roma (RM)

<sup>3</sup>Ambulatorio di Emodialisi Eurodial - Gruppo NefroCenter, Napoli (NA)

<sup>4</sup>Centro Emodialisi Vesuviana - Gruppo NefroCenter, Napoli (NA)

**Introduzione:** Il monitoraggio delle performance dell'Accesso Vascolare (AV) è un processo non ancora standardizzato. Recenti studi dimostrano che, implementando un protocollo di monitoraggio degli AV che permetta la categorizzazione degli stessi (Triage), è possibile migliorare le medie di una serie di parametri di efficienza dialitica e che i punteggi di categorizzazione dell'AV rispecchiano gli esiti clinici. Il Triage dell'AV è una metodologia innovativa, adottata in 18 Centri Dialisi NefroCenter, di comunicazione tra gli operatori e raccolta delle osservazioni sull'AV, che, grazie al supporto tecnologico utilizzato, permette di classificare l'AV, ottenendo informazioni immediate circa l'imminente possibile comparsa di complicanze correlate. L'obiettivo di questo lavoro è di valutare se l'osservazione con triage identifica un AV con un aumentato tasso di complicanze. L'obiettivo secondario è verificare se AV con classi di triage più basse (Giallo o Verde) siano associati a outcome clinici migliori.

**Materiali e Metodi:** La classificazione dell'AV, o score triage, è generata mensilmente dalla correlazione dei parametri dialitici con una serie di osservazioni sullo stato obiettivo del catetere venoso centrale o della FAV, registrate ad ogni sessione dagli infermieri. La correlazione di questi parametri genera lo score medio mensile che classifica l'AV come verde (G), giallo (Y) o rosso (R) (trriage dell'accesso vascolare), offrendo al personale un valido supporto decisionale.

**Risultati:** Dai nostri centri di dialisi abbiamo arruolato 757 pazienti. Durante 11,4 ± 5,6 mesi di follow-up (range 3-23), 108.537 sessioni HD sono state registrate sul foglio elettronico di triage, con 214 eventi clinici totali e un tempo libero di eventi di 224,5 ± 172 giorni (range 4-713). Gli eventi correlati all'AV sono stati 150 (70,1%) con un tempo libero di 230 ± 160 giorni (intervallo 11-713). Il 54% aveva il triage G, il 39% Y e il 7% R. Sia i pazienti FAV che quelli CVC, stratificati in due soli gruppi di triage (G vs Y e R insieme) in base al loro triage medio, avevano tempi liberi dagli eventi significativamente diversi, più alti in entrambe le popolazioni (FAV p = 0,04; CVC p = 0,001) nei gruppi di triage verde.

**Conclusioni:** Il nostro sistema di triage AV ha identificato il 40% degli accessi vascolari categorizzati come giallo-rosso, esaltando di fatto la necessità della sorveglianza clinica. Questo sistema ha aumentato il tasso di rilevazione precoce di complicanze cliniche che, secondo la curva di sopravvivenza temporale, potrebbero essere rilevabili circa 23,7 giorni prima che l'evento si sviluppi.

## ID-20 IL TEAM INFERMIERISTICO NELLA GESTIONE DEL RISCHIO CLINICO DELL'ACCESSO VASCOLARE

*G. Messina<sup>2</sup>, C. Borgia<sup>1,3</sup>, M. Correnti<sup>1</sup>, S. Floridia<sup>1</sup>, C. Lo Presti<sup>2,3</sup>, A. Malignaggi<sup>2,3</sup>, L. Marraro<sup>1</sup>, M. Mollica<sup>1,2</sup>, S. Perna<sup>1</sup>, S.A. Vita<sup>2</sup>, A. Vittorio<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Servizio Nefrodialitico TIKE - Unità Operativa di Siracusa (SR)

<sup>2</sup>Ambulatorio di Emodialisi Floridiano - Floridia (SR)

<sup>3</sup>Servizio Nefrodialitico TIKE - Unità Operativa di Palazzolo Acreide (SR)

**Introduzione:** La gestione del rischio clinico si pone l'obiettivo di migliorare la qualità e la sicurezza del sistema sanitario, identificando e attuando interventi volti alla prevenzione, al controllo e alla riduzione dei rischi per i pazienti. Considerata l'importanza di un accesso vascolare ben funzionante al fine di diminuire il tasso di morbilità e mortalità della popolazione dialitica, dal 2022 nei nostri ambulatori si è scelto di gestire il rischio correlato alle complicanze maggiori della FAV attraverso le fasi proprie del processo di Risk Management.

**Materiali e Metodi:** Il periodo preso in esame è il biennio 2021/2022. Nel gennaio 2022 gli infermieri selezionati per costituire il nuovo "Team Degli Accessi Vascolari" hanno analizzato i metodi di sorveglianza da noi utilizzati nel 2021, facendone emergere le criticità.

Abbiamo estrapolato i dati dalle schede di sorveglianza di 80 pazienti portatori di FAV afferenti ai nostri tre ambulatori nel 2021 e di 61 pazienti per il 2022, includendo solo FAV native di qualsiasi età, e confrontato gli indicatori di sorveglianza della FAV dei due periodi. Lo strumento della matrice di rischio, introdotto a inizio 2022 per calcolare in maniera maggiormente obiettiva la priorità di intervento, è stato inserito tra le fasi di Gestione del Rischio Clinico e studiato durante periodici audit nel corso di tutto l'anno, individuandone punti di forza e aspetti da perfezionare.

Infine è stata valutata l'efficacia di tale nuovo approccio mettendo a confronto i risultati attuali con quelli ottenuti in precedenza.

**Risultati:** Nel 2021 il 19% delle nostre FAV è stato giudicato ad alto rischio di malfunzionamento e per il 80% di esse si è proceduto precocemente a un intervento di PTA o di creazione di nuova FAV; a fine anno, il 5% delle FAV si era chiuso per complicanze maggiori non trattate per tempo.

Nel corso del 2022, il miglioramento dei sistemi di sorveglianza ci ha consentito di individuare con più esattezza le FAV con priorità di invio al centro territoriale di riferimento (il 10% del totale) e di agire preventivamente nel 100% dei casi su problematiche non ancora urgenti; il 2% delle FAV è andato incontro a chiusura.

**Conclusioni:** L'implementazione della gestione del rischio di malfunzionamento della FAV consente un'accurata valutazione della sua salute, con conseguente assegnazione corretta della priorità di attuazione di misure preventive mirate a ottenere una diagnosi precoce di complicanze significative e il loro eventuale trattamento.

## COMPETENZE INFERMIERISTICHE

### ID-03 GESTIONE INFERMIERISTICA DELLA DIALISI CONTINUA NELL'UNITÀ DI TERAPIA INTENSIVA: TRASFERIMENTO DI COMPETENZE INFERMIERISTICHE

*S. Contini, L. Canta, A. Allario, D. Herby, G. Fenoglio, S. Sola, G. Viglino e Gruppo infermieristico Emodialisi/ICU ASL CN2, Alba (CN)*

**Introduzione:** Il trattamento emodialitico dei pazienti ricoverati in ICU (Intensive Care Unit) richiede il controllo dei parametri vitali del paziente e la gestione del monitor di dialisi che, nell'organizzazione precedente, era svolta unicamente dagli infermieri della struttura operativa di emodialisi. Con l'incremento delle urgenze in pazienti acuti si è resa necessaria l'estensione agli infermieri ICU della gestione di base del trattamento dialitico. L'obiettivo di questo lavoro è di trasferire la competenza infermieristica dagli infermieri di emodialisi a quelli di terapia intensiva e conoscere gli allarmi di base, il cambio sacche e il monitoraggio orario dei dati (gestione ordinaria).

**Materiali e Metodi:** Elaborazione di un progetto formativo "sul campo":

- Formazione frontale;
- Tutoraggio con metodo di simulazione allarmi e supervisione con Telemedicina eVisus.

**Risultati:** Tutti gli infermieri formati, valutati sul campo e in supervisione con sistema telemedicina eVisus si sono resi autonomi nella gestione ordinaria.

**Conclusioni:** Il percorso di formazione è risultato efficace per il raggiungimento dell'autonomia degli infermieri nella gestione ordinaria del trattamento emodialitico in ICU. Il sistema eVisus è risultato utile ed efficace per il controllo puntuale delle criticità emerse nell'uso clinico, mantenendo elevati standard di sicurezza per il paziente e per il personale coinvolto.

### ID-04 FORMAZIONE ALLA VENIPUNTURA ECOGUIDATA DELLA FAV: DALLA PROGETTAZIONE ALLA REALIZZAZIONE DI UN PERCORSO FORMATIVO

*A. Allario<sup>1</sup>, L. Canta<sup>2</sup>, S. Contini<sup>2</sup>, R. Esposito<sup>1</sup>, G. Fenoglio<sup>1</sup>, G. Viglino<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>U.O. Emodialisi ASL CN2, Alba (CN)

<sup>2</sup>Dirigente Professioni Sanitarie CN2, Alba (CN)

<sup>3</sup>Direttore U.O. Nefrologia e Dialisi ASL CN2, Alba (CN)

**Introduzione:** L'utilizzo del supporto ecografico nella venipuntura della fistola arterovenosa (FAV) aumenta il tempo di sopravvivenza della fistola arterovenosa, riducendo le complicanze legate alla punzione. L'obiettivo di questo lavoro è di formare gli infermieri della struttura di Emodialisi dell'ASL CN2 all'utilizzo dell'ecografia per la punzione della fistola arterovenosa, al fine di garantire la presenza di un infermiere esperto durante le sedute emodialitiche.

**Materiali e Metodi:** Elaborazione di un progetto formativo costituito da 4 fasi. 1) Elaborazione di un profilo di competenza dell'infermiere esperto in venipuntura ecoguidata della FAV e individuazione di due tutor in possesso del Master 1 livello in Metodiche Ecoguidate. 2) Elaborazione di uno strumento di valutazione dell'acquisizione delle competenze relative all'utilizzo dell'ecografia per la venipuntura. 3) Realizzazione di un corso ECM relativo alle conoscenze di base sulle metodiche ecografiche e sul loro utilizzo per la venipuntura. 4) Percorso di affiancamento degli infermieri da parte dei tutor durante le punzioni della FAV nel corso delle sedute emodialitiche fino al raggiungimento dell'autonomia dei professionisti.

**Risultati:** Dei 12 infermieri che hanno partecipato al corso di formazione ECM, 9 (75%) hanno raggiunto l'autonomia nell'utilizzo dell'ecografia per la venipuntura della FAV e 3 (15%) stanno terminando il percorso. Il numero medio di punzioni per il raggiungimento dell'autonomia è di 24,5. Il tempo medio di affiancamento del professionista è di 11,5 settimane.

**Conclusioni:** Il percorso di formazione è risultato efficace per il raggiungimento dell'autonomia degli infermieri nell'utilizzo dell'ecografia per la punzione della fistola arterovenosa. Durante le sedute emodialitiche è garantita la presenza di almeno un infermiere esperto.

### ID-15 LA FORMAZIONE MIGLIORA LA CONSAPEVOLEZZA E LA QUALITÀ ASSISTENZIALE

*A. Palmisano, V. Greggio, O. Corrain, A. Del Vecchio, A. Malagoli, S. Dian, L. Qassim, A. Dal Moro, M. Rango, A. Businaro, G. Mennella*  
Aulss6 Euganea "Ospedali Riuniti Padova Sud" UOC Nefrologia e Dialisi, Monselice (PD)

**Introduzione:** La formazione continua è uno strumento necessario all'erogazione di prestazioni sanitarie nell'interesse del paziente e della collettività, che nel tempo si è andata evolvendo verso livelli più elevati rispetto alla semplice acquisizione di conoscenze. La Formazione sul Campo (FSC) del personale infermieristico ha lo scopo di incrementare e sviluppare le competenze professionali nei vari ambiti di interesse nefrologico dalla gestione degli accessi vascolari alla gestione dei trattamenti continui in Terapia Intensiva al paziente in Dialisi Peritoneale.

**Materiali e Metodi:** Le attività di FSC, divise in tre fasi, hanno coinvolto tutti gli operatori sanitari della nostra Unità Operativa da settembre a dicembre 2022. Fase A: individuazione degli argomenti e criticità da rivedere; Fase B: incontri con discussione delle criticità e punti di miglioramento; Fase C: riepilogo delle azioni di miglioramento da attuare e valutazione dell'intero percorso.

**Risultati:** Revisione di tutte le Istruzioni Operative presenti in U.O.; uniformità e adeguatezza delle procedure in uso; maggiore consapevolezza da parte degli operatori e miglioramento della qualità assistenziale.

**Conclusioni:** L'aggiornamento professionale e in particolare la FSC hanno permesso a tutto il personale delle Unità Operative di raggiungere una maggiore consapevolezza riguardo a quelle che sono le necessità di mantenere e sviluppare conoscenze e competenze, che volgono a favore sia del professionista sanitario sia dell'intera comunità di assistiti.





## MISCELLANEA

## ID-05

**“ONDE DI GENTILEZZA” PER MIGLIORARE L’AMBIENTE LAVORATIVO E L’UMANIZZAZIONE DELLE CURE**

*F. Zedda, B. Landis, K. Bachis, S. Basciu, E. Casu, V. Corona, G. Corvo, P. Deiana, C. Floris, M. Greggiu, D. Lecca, D. Loddo, M.C. Meloni, M. Norbertini, S. Onnis, M. Pes, L. Porru, C. Schirru, B. Sitzia, N. Zara, S. Plantas, L. Salis, P. Massa, C. Murgia, S. Pinna, G. Sainas, M. Cadeddu, S. Murtas*

S.C. Emodialisi, ASSL di Cagliari, Centro Dialisi SS. Trinità di Cagliari (CA)

**Introduzione:** Dall’approfondimento di uno degli studi psicologici più lunghi di tutti i tempi (Harvard Men Study, che sottolinea l’importanza delle relazioni sociali per la nostra felicità) è nato presso il nostro centro dialisi il progetto sulla gentilezza, avente come obiettivo il miglioramento del clima complessivo del reparto, della relazione medico/infermiere/paziente, dell’umanizzazione delle cure e della prestazione terapeutica.

**Materiali e Metodi:** Creazione di un angolo della gentilezza che contiene dei pensieri scritti dal personale e dai pazienti, angolo della libreria gentile. Il 13 Novembre 2022 in occasione della “Giornata mondiale della Gentilezza” sono stati consegnati ai pazienti dei segnalibri e una pergamena ed è stata effettuata la proiezione di alcuni video sull’argomento nelle sale dialisi.

**Risultati:** Buona adesione da parte delle figure coinvolte, tanto entusiasmo e sicuramente una riduzione dei conflitti con conseguente miglioramento dell’ambiente lavorativo e nascita di momenti di riflessione sull’importanza di una comunicazione gentile; ogni piccolo gesto verso un atteggiamento mentale più gentile può propagare onde di positività nella nostra azienda.

**Conclusioni:** Sono molteplici i benefici della gentilezza. Dal punto di vista relazionale diffondere una cultura di gentilezza e di bellezza significa creare connessioni forti ed efficaci tra gli individui basate sulla cooperazione, sulla condivisione e sull’empatia e significa gettare le basi per relazioni sociali e soddisfacenti che ci permettono di prosperare.

## ID-06

**CALMA APPARENTE IN EMODIALISI: L’ESCALATION DELL’AGGRESSIVITÀ**

*P. Parisini, M. Andreoli, R. Arnone, M. Ballarini, D. Baraldi, D. Bertoncetti, A. Crepuscoli, N. Di Michele, A. Fini, A. Laguardia, E. Lanzi, M. Mattarozzi, G. Morandi, S. Napoli, A. Radu, C. Rausa, A. Rossini, I. Trapanese, R. Zocco*

AUSL BOLOGNA (BO)

**Introduzione:** Dal 2002 la violenza nei posti di lavoro è riconosciuta come un importante problema di salute pubblica. Negli ultimi 12 mesi, il 25% degli operatori sanitari ha riportato un danno fisico o psicologico e la categoria è demoralizzata. Il gruppo di lavoro composto dagli infermieri delle dialisi bolognesi si propone la realizzazione di un modello della realtà lavorativa in cui si opera, fornendo gli strumenti per distinguere l’aggressività dall’invadenza della sfera personale e dagli atteggiamenti semplicemente maleducati. L’analisi dei dati a disposizione dell’azienda dal 2017 ha evidenziato sedici episodi di violenza a danno del personale sanitario.

**Materiali e Metodi:** La costruzione di una banca dati mediante la procedura aziendale per la segnalazione all’area di tutela e sicurezza clinica della medicina legale.

**Risultati:** Lo studio del fenomeno, la formazione trasversale del personale accompagnata a misure di sicurezza organizzative, la diffusione della cultura della segnalazione e il perfezionamento degli strumenti a disposizione.

**Conclusioni:** Gli episodi di violenza nei confronti del personale sanitario sono considerati eventi sentinella. I Centri Dialisi Aziendali sono in stretta collaborazione con l’U.O. medicina legale e risk management per identificare strategie atte ad attenuare e/o a eliminare la violenza nei nostri servizi.

## ID-09

**GRANUMIX PLUS: LA PREPARAZIONE CENTRALIZZATA DEL CONCENTRATO ACIDO, RITORNO AL FUTURO**

*R. Ciarimboli, A. Brega, V. Pasquali*

Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche Ancona (AN)

**Introduzione:** Il sistema Granumix Plus per la miscelazione del concentrato acido centralizzato per dialisi Diamix Plus è stato installato nella SO Dialisi nel

2021. L’utilizzo del Diamix Plus aumenta la sicurezza del paziente grazie alla somministrazione personalizzata del bagno di dialisi, agevola l’attività degli operatori sanitari e riduce la produzione di rifiuti.

**Materiali e Metodi:** Il sistema centralizzato Granumix Plus è alimentato direttamente dall’impianto di biosmosi. Gli infermieri della SO Dialisi preparano il concentrato acido, come da manuale della ditta produttrice, seguendo le indicazioni del modulo di gestione e l’istruzione operativa in uso nella SO Dialisi. Il concentrato acido centralizzato è distribuito ai monitor di dialisi tramite un impianto ad anello.

**Risultati:** La produzione del concentrato acido centralizzato e la distribuzione del bagno di dialisi hanno reso possibile la personalizzazione del trattamento dialitico e il sistema Granumix Plus è di facile utilizzo.

**Conclusioni:** L’utilizzo del concentrato acido centralizzato rende sicura la seduta dialitica per il paziente, evita all’infermiere la somministrazione del potassio per via endovenosa, diminuisce il carico di lavoro del personale, la movimentazione dei carichi delle sacche di acido e il loro smaltimento ed è un sistema sicuro per l’operatore e per l’ambiente.

## ID-10

**CHE MONDO SAREBBE SENZA COVID: ESPERIENZE VISSUTE IN DIALISI**

*R. Zocco, M. Andreoli, R. Arnone, M. Ballarini, D. Baraldi, D. Bertoncetti, N. Di Michele, A. Fini, E. Lanzi, G. Morandi, P. Parisini, A. Rossini, O. Verni*

ASL Bologna (BO)

**Introduzione:** L’evento pandemico da SARS-COV2 è stato di grande impatto a livello mondiale e ha messo sotto forte pressione i Servizi Sanitari di tutti i paesi. L’improvvisa insorgenza e la rapida diffusione di una patologia di cui si aveva scarsa conoscenza ha incrementato lo stress psico-emotivo degli operatori sanitari e ha richiesto una risposta organizzativa rapida e flessibile. La rete dei centri dialisi dell’AUSL di Bologna ha pertanto rimodulato la propria attività per garantire il trattamento ai pazienti che risultavano positivi e allo stesso tempo la sicurezza dei pazienti negativi. L’obiettivo di questo lavoro è di analizzare e descrivere quanto vissuto durante questo periodo di pandemia.

**Materiali e Metodi:** Raccolta delle esperienze degli operatori durante gli anni di pandemia dei centri dialisi AUSL Bologna attraverso la narrazione.

**Risultati e Conclusioni:** Gli operatori dei centri dialisi hanno affrontato la pandemia non solo all’interno dei propri servizi, ma partecipando attivamente alle riorganizzazioni dei servizi e ad attività esterne quali la campagna vaccinale e l’esecuzione di tamponi. Nonostante i momenti difficili, le emozioni negative, lo stress, la fragilità emotiva e la perdita di pazienti a cui, si sa, ci si affeziona, questa esperienza ci ha insegnato che tutto può cambiare, ma siamo noi che dobbiamo creare il modo di non soccombere al cambiamento.

## ID-11

**ASSISTENZA OLISTICA E MEDICINA QUANTISTICA**

*M. Pegoraro*

GOM NIGUARDA CAL CORSICO, Milano (MI)

**Introduzione:** L’infermieristica si definisce come una scienza che risponde ai bisogni di salute della persona intesa nella sua complessità bio-psico-sociale. La medicina classica, allopatica, unica riconosciuta dal Sistema Sanitario Nazionale (e da tutti i SSR) afferisce al paradigma bio-tecnologico. L’infermieristica nazionale, pur nei suoi progressi culturali, è asservita a questo paradigma che, per definizione, non è olistico e non promuove la salute nella sua globalità. Nella considerazione che l’essere umano è qualcosa di più di un aggregato puramente biologico, l’autore presenta dati della personale ricerca rispetto all’esistenza, o meno, di un modo effettivamente “olistico”, vale a dire globale e singolare, di affrontare la dualità salute/malattia e la relativa assistenza infermieristica. La scoperta della Medicina Quantistica risponde al quesito di ricerca sia per peculiarità proprie, strumentazioni tecnologiche, sia per l’utilizzo di strumenti/rimedi di varie medicine alternative/naturali, medicina vibrazionale, frequenziale, biologica, presentando quanto disponibile e già utilizzato in tale ambito.

**Materiali e Metodi:** Le scoperte della fisica quantistica risalgono ai primi decenni del 1900. I cardini sono 1) l’osservatore modifica l’osservato (principio di indeterminazione di Heisenberg); 2) l’ambiente modifica l’osservatore (eugenetica); 3) la realtà biologica è olografica, vale a dire il macro è contenuto nel micro e viceversa. Negli ultimi 150 anni vi sono state delle “scelte culturali” che hanno creato le “svolte paradigmatiche” e che hanno oscurato o sminuito altre soluzioni di cura (le teorie di Darwin rispetto a quelle





di Lamarck, quelle di Pasteur rispetto a quelle di Bernard); la farmacologia chimica rispetto a quella vibrazionale, continuando a basarsi solamente sui presupposti della sola fisica newtoniana, o fisica classica, considerando solo in modo marginale/opportunistico le scoperte della fisica quantistica (TAC, RM, PET). Apparecchiature con caratteristiche simili sono già disponibili con finalità curative. Tali apparecchiature, in concomitanza con l'ausilio della medicina vibrazionale e biologica, con l'imprescindibile partecipazione attiva della persona/paziente/"osservatore", hanno le potenzialità per modificare "l'osservato" (evento, malattia) in modo naturale e definitivo.

**Risultati:** Ogni essere umano è unico e il processo di malattia nasce da un disquilibrio, che, prima di essere biochimico, è di natura frequenziale, elettromagnetica e rilevabile con strumentazioni specifiche, non invasive. La persona è "attore e osservatore" della propria esistenza. L'empowerment della persona, il potere della consapevolezza, l'approccio quantistico agli eventi e l'utilizzo appropriato dell'intelligenza artificiale sono le proposte di diagnosi e cura della medicina quantistica.

**Conclusioni:** L'infermieristica, per come l'aveva iniziata Nightingale, non era al servizio della "medicina", ma dell'uomo. Alla luce delle conoscenze della fisica quantistica, come professione sanitaria propria, possiamo contribuire a modificare l'approccio sanitario nazionale. Gli infermieri, in quanto "osservatori" possono contribuire alla consapevolezza sociale, modificare il contesto "osservato" ed essere promotori originali di un nuovo benessere soggettivo e collettivo.

#### ID-12

##### MALATTIA RENALE CRONICA E MOBILE-HEALTH: QUALITÀ DELLE APP NUTRIZIONALI PER NEFROPATICI IN ITALIA

*S. Mancin<sup>1,3</sup>, A. Palmisano<sup>4</sup>, S. Angileri<sup>5</sup>, D. Andreoli<sup>6</sup>*

<sup>1</sup>IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano (MI)

<sup>2</sup>Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Milano (MI)

<sup>3</sup>Department of Biomedicine and Prevention, University of Rome "Tor Vergata", Roma (RM)

<sup>4</sup>U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedali Riuniti Padova Sud "Madre Teresa di Calcutta", Padova (PD)

<sup>5</sup>Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer, Firenze (FI)

<sup>6</sup>Azienda Ospedaliera Santa Maria della Misericordia, Perugia (PG)

**Introduzione:** Il paziente con malattia renale cronica deve aderire a una terapia nutrizionale caratterizzata da uno schema dietetico restrittivo. Il self-care nutrizionale può essere potenziato attraverso l'uso di app.

Lo scopo di questo studio è valutare le caratteristiche delle applicazioni nutrizionali specifiche per l'insufficienza renale disponibili in Italia.

**Materiali e Metodi:** È stata condotta una ricerca sistematica di app mobile indipendente da parte di due ricercatori accademici nei tre principali store italiani: Google Play Store, Apple Store e Huawei AppGallery. Delle 1.602 app identificate, 2 app (MIKU, MyFIR) sono state valutate attraverso la scala MARS-ITA da un team multidisciplinare di 20 professionisti.

**Risultati:** Lo studio ha rilevato come le due app selezionate, disponibili nel Google Play Store e nell'Apple Store, mirino all'aumento del benessere tramite l'acquisizione di conoscenze e il cambiamento comportamentale, sebbene nessuna identifichi obiettivi di salute da raggiungere. Le strategie utilizzate dalle due applicazioni sono: l'informazione, l'educazione, il monitoraggio e la sfida cognitivo-comportamentale. L'analisi tecnica ha mostrato un'adeguata protezione dei dati personali, ma soltanto l'app più scaricata (MIKU) prevede invece la condivisione, l'invio di promemoria e la navigazione offline. L'analisi statistica attraverso la scala MARS-ITA è ancora in corso.

**Conclusioni:** I principali app store italiani presentano due applicazioni per il monitoraggio della salute fisica e della nutrizione nella malattia renale. Nonostante queste risultino gratuite, facilmente accessibili e navigabili e valide sul piano del monitoraggio e dell'informazione sanitaria, sarebbe auspicabile una maggiore disponibilità dell'offerta.

## INFEZIONI CORRELATE

#### ID-07

##### LE EMOCOLTURE IN DIALISI: COME UN PROTOCOLLO AD HOC PUÒ FARE LA DIFFERENZA

*M. Campion, G. Andreuzzo, A. Grizzo*

Azienda Sanitaria Friuli Occidentale (ASFO) Pordenone (PN)

**Introduzione:** L'accesso vascolare (AV) di elezione in emodialisi (HD) è la fistola arterovenosa (FAV), ma l'invecchiamento della popolazione dialitica

e le comorbilità rendono sempre più inevitabile il catetere venoso centrale (CVC) come accesso di prima scelta, nonostante l'elevata incidenza di complicanze infettive come le sepsi catetere-correlate (CRBSI). Nei centri dialisi dell'area vasta Pordenonese i pazienti con CVC al 31/12/2022 erano il 42% sul totale e gli episodi settici sospetti in corso di dialisi o in un contesto di ricovero richiedono l'esecuzione di emocolture, sia dai lumi CVC che da vena periferica. Si è reso necessario realizzare un protocollo aziendale centrato sul paziente nefrologico e dializzato, con l'obiettivo di ottenere dalle colture risultati certi, riducendo i falsi positivi, con il rischio di perdita del CVC.

**Materiali e Metodi:** Dopo un'attenta ricerca in letteratura e la condivisione tra link professionali (LP), referenti accessi vascolari (RAV), Microbiologi e Infettivologi, si è stilato un protocollo con indicazione dei siti di prelievo, volume, numero dei campioni e corretta identificazione e procedura di raccolta, sostituendo il prelievo da vena periferica con quello da circuito extracorporeo, in considerazione dell'AV e del sospetto clinico. Il protocollo è stato introdotto con audit giornalieri e supervisionato nell'applicazione da LP e RAV.

**Risultati:** Dal gennaio 2020 a oggi tutte le emocolture sono state registrate in cartella informatizzata, come anche il numero dei campioni positivi, la sede di prelievo e il ceppo batterico isolato; tali risultati sono stati valutati secondo il "tempo differenziale di positività" (DTTP). Fino al 31/12/2022 nessun campione era risultato falso positivo e solo sette casi erano riconducibili a CRBSI, pari a 0,095/1.000 gg di CVC.

**Conclusioni:** Il CVC per HD deve essere riconosciuto come entità separata e, mancando in letteratura un'univoca definizione di CRBSI, la realizzazione di un protocollo ad hoc ha permesso di ottenere dalle emocolture risultati certi privi di falsi positivi, semplificando le procedure di prelievo, rispettando il patrimonio vascolare ed evitando inutili rimozioni di CVC.

#### ID-16

##### COMPLICANZE INFETTIVE DEL CVC: L'ESPERIENZA DI UN SERVIZIO DI EMODIALISI MILANESE

*S. Soloperto, M.D.M. Bertoa, M. Noca, E. Grimaldi*

SC Nefrologia, Dialisi e Trapianto di Rene IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano (MI)

**Introduzione:** Le infezioni batteriemiche correlate al catetere (CRBSI), sono una causa importante di ricoveri, morbilità e mortalità nei pazienti sottoposti a emodialisi (Fisher M. et al. 2020). La riduzione delle complicanze infettive dell'accesso vascolare in emodialisi è, dunque, un indicatore di esito assistenziale da perseguire. L'obiettivo del lavoro è uniformare le conoscenze e standardizzare la pratica clinica secondo le migliori raccomandazioni.

**Materiali e Metodi:**

- Creazione di report dei pazienti portatori di CVC, contenenti le seguenti caratteristiche: tipologia e data di posizionamento del catetere, isolamento del germe patogeno su tampone dell'exit-site e/o su emocoltura, relativo trattamento;
- Predisposizione di un report circa la gestione dell'exit-site (antisettico cutaneo utilizzato, tipo e frequenza di sostituzione delle medicazioni);
- Revisione della letteratura (SHEA 2022, KDOQI 2019, CDC Atlanta 2011).

**Risultati:** È stata condotta un'indagine retrospettiva partendo da aprile 2022 fino a settembre 2022. È emerso che 82 (70%) pazienti in emodialisi erano portatori di CVC. Degli 82 CVC, 79 (96%) erano cateteri definitivi e solo 3 (4%) temporanei. Le giornate di permanenza totali sono state 12.300. La flogosi dell'exit-site con secrezione si è presentata in 22 CVC (27%), i quali sono stati sottoposti a tampone dell'emergenza cutanea. Quest'ultimo ha dato esito positivo, con un tasso di infezione dell'exit-site di 1,8 per 1.000 giorni-catetere. L'agente patogeno responsabile è stato lo *Staphylococcus aureus* (36%), seguito dall'*Escherichia coli* (20%). I 22 CVC con segni di flogosi sono stati trattati con antibiotici per via topica; 11 (50%) sono stati trattati con terapia antibiotica per via sistemica. Di questi 11, 5 (45%) hanno sviluppato un'infezione del tunnel e 3 (27%) hanno manifestato batteriemie catetere-correlate con emocolture positive, con un tasso di infezione di 0,3 per 1.000 giorni-catetere. Degli 82 pazienti, 30 (36%) utilizzavano per l'anti-sepsi cutanea l'ipoclorito di sodio allo 0,05%, solo 2 (2,5%) la clorexidina al 2% a base alcolica, 1 (1%) la clorexidina allo 0,5% a base alcolica e 49 (60%) la clorexidina al 2% a base acquosa. Inoltre, 79 (96%) medicavano l'exit-site con garza e cerotto, 1 utilizzava il film in poliuretano e 2 utilizzavano il tegaderm CHG.



**Conclusioni:** I dati raccolti sono stati condivisi con tutto il personale infermieristico e hanno consentito di modificare fin da subito la pratica clinica, introducendo unicamente la clorexidina al 2% a base alcolica come antisettico della cute e come medicazioni, oltre alla garza e al cerotto, le pellicole in poliuretano con rinnovo ogni sette giorni. La modifica è stata supportata da riunioni bimestrali, dalla creazione di un team infermieristico di riferimento e dalla formazione residenziale interna. Il lavoro di reporting continuerà e i dati raccolti saranno utili per:

- Revisionare l'attuale istruzione operativa interna circa la gestione del catetere venoso centrale in emodialisi;
- Avere un'attenzione particolare al monitoraggio dell'exit-site, segnalando precocemente segni di flogosi ed evitando complicanze infettive più gravi.

## CASE REPORT

ID-08

### IL WOUND CARE NEL PAZIENTE UREMICO - CASE REPORT DI CALCIFILASSI UREMICA PRESSO LA DIALISI DEL GOM NIGUARDA

S. Saccotelli<sup>1</sup>, S. Meo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Infermiera Dialisi, Esperta in Wound Care, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano (MI)

<sup>2</sup>Infermiera Dialisi, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano (MI)

**Introduzione:** La calcifilassi uremica è una condizione morbosa caratterizzata istologicamente da depositi intravascolari di sali di calcio.

Le lesioni cutanee croniche derivanti, presentano un'alterazione del fisiologico processo di guarigione.

Allo scopo di impattare il meno possibile sulla vita sociale del paziente nefropatico, sono stati creati ambienti dedicati all'interno dell'U.O. Dialisi Niguarda, dove poter medicare il paziente preso in carico, affetto da lesioni calcifiche, in pre- o post-trattamento dialitico.

Il report riguarda un caso clinico seguito attivamente sino alla completa risoluzione del problema locale.

**Materiali e Metodi:** Allo scopo di uniformare l'approccio prestazionale al problema vulnologico, il Professionista Infermiere Esperto in Wound Care ha svolto dei corsi di formazione mediante lezioni frontali con il personale sanitario dell'equipe nefrologica.

La presa in carico della paziente è stata gestita secondo un modello di approccio in cooperazione e condivisione multidisciplinare.

Sono stati messi in atto trattamenti topici, a gestione prettamente infermieristica, in cooperazione con il personale medico di nefrologia, e trattamenti sistemici prescritti dal Nefrologo di riferimento ed erogati dalle varie figure professionali dell'equipe sanitaria del GOM Niguarda.

Le terapie locali attuate sono state la cura del peri-lesionale e delle aree di ulcerazione cronica secondo i principi del Timing e della Wound Bed Preparation alla base del Wound Care.

Le terapie sistemiche messe in atto sono state la prescrizione e la somministrazione di terapie antibiotiche per via endovenosa mirate, la gestione e il monitoraggio del dolore procedurale, il trattamento di iperossigenazione sistemica presso la camera iperbarica Niguarda e la somministrazione per via endovenosa di sodio tiosolfato, supporto nutrizionale personalizzato.

**Risultati e Conclusioni:** Il case report ha dimostrato come la cooperazione in un Team Multidisciplinare e un approccio uniformato, fondato sulle evidenze scientifiche del Wound Care, possano condurre verso un risultato positivo e risolutivo per il paziente preso in carico con IRC terminale in stadio avanzato e diagnosi di calcifilassi uremica.

# La persona trapiantata di rene: review della normativa in essere

Patrizia Babini<sup>1</sup>, Marco Lombardi<sup>2</sup>, Vito Sparacino<sup>3</sup>, Giuseppe Vanacore<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Consigliere Nazionale – Tesoriere ANED, Associazione Nazionale Emodializzati Dialisi e Trapianto APS, Milano - Italy

<sup>2</sup>Editor in Chief, Giornale di Clinica Nefrologica e Dialisi, Firenze - Italy

<sup>3</sup>UOCO, Ospedale Civico di Palermo, Palermo - Italy

<sup>4</sup>Presidente ANED, Associazione Nazionale Emodializzati Dialisi e Trapianto APS, Milano - Italy

## Renal transplant patients: Review of Italian legislation

Organ transplantation is a life-saving procedure that can significantly improve the quality of life for patients suffering from organ failure. However, the procurement and transplantation of organs involves complex legal and ethical issues. Italy is not an exception, as the country has faced several challenges related to organ transplantation. The article provides an overview of the regulatory framework governing organ transplantation in Italy, focusing on patients' needs.

**Keywords:** Kidney transplantation, National Transplant Center, Organ transplantation, Transplant network

## Introduzione

La legge n. 91/1999 ha contribuito in modo significativo alla crescita del sistema trapianti, tanto che oggi è una realtà solida del Sistema Sanitario Nazionale.

La disciplina vigente stabilisce opportunamente che la donazione degli organi a scopo di trapianto è "attività istituzionale delle strutture sanitarie e obiettivo essenziale del Servizio Sanitario Nazionale" da implementare in modo uniforme sull'intero territorio nazionale. Il trapianto come terapia rientra infatti a pieno titolo tra i diritti disciplinati dai Livelli Essenziali di Assistenza (LEA). Purtroppo, il persistente divario tra regioni del nord e regioni del sud nelle attività che afferiscono al processo di donazione degli organi e al trapianto non consente tuttora di colmare il divario tra i bisogni di coloro che attendono in lista d'attesa e il numero dei trapianti che ogni anno vengono effettuati. In questo divario sono da ascrivere

anche alcune tutele dei pazienti e dei propri familiari, dato che alcuni diritti sono disciplinati direttamente dalla normativa nazionale e altri da norme regionali, determinando in questo modo un'incomprensibile frammentazione. La scheda riepilogativa che segue, senza alcuna pretesa di esaustività, può costituire un utile supporto per orientarsi tra le disposizioni normative, facendo tesoro dei rinvii normativi indicati in calce alla scheda per coloro che intendessero approfondire e suggerendo, quando se ne sentisse il bisogno, di scrivere all'ANED all'indirizzo [consulenza@aned-onlus.it](mailto:consulenza@aned-onlus.it) o di consultare il portale del CNT.

## Organizzazione della rete prelievi e trapianti di organi

L'organizzazione nazionale dei prelievi e dei trapianti è costituita, in forma piramidale, dal Centro Nazionale Trapianti (CNT), dalla Consulta tecnica permanente dei trapianti, dai Centri Interregionali e dai Centri Regionali per i trapianti, dalle strutture per i prelievi, dalle strutture per i trapianti e dalle aziende USL (Fig. 1).

È istituito anche il sistema informativo dei trapianti nell'ambito del sistema informativo sanitario nazionale.

I Centri Interregionali o Regionali procedono all'assegnazione degli organi in applicazione dei criteri stabiliti dal Centro Nazionale Trapianti.

In termini numerici, la rete dei trapianti conta 40 strutture per il trapianto di rene attive su 43 strutture autorizzate (Fig. 2)

**Received:** March 29, 2023

**Accepted:** April 11, 2023

**Published online:** May 8, 2023

### Indirizzo per la corrispondenza:

Giuseppe Vanacore  
Associazione Nazionale Emodializzati  
Dialisi e Trapianto APS  
Via Hoepli 3  
20121 Milano - Italy  
[presidente@aned-onlus.it](mailto:presidente@aned-onlus.it)



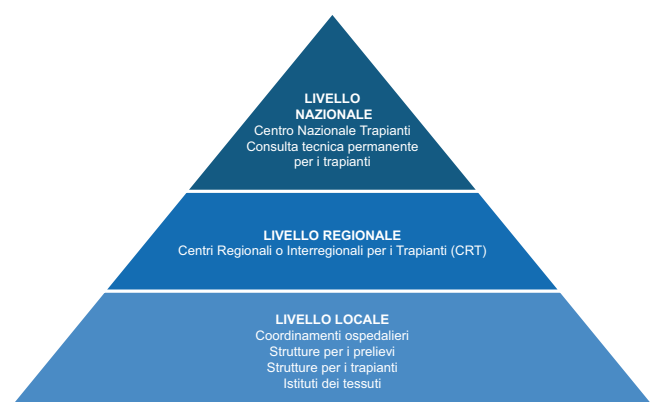


Fig. 1 - Struttura organizzativa della rete nazionale dei trapianti.

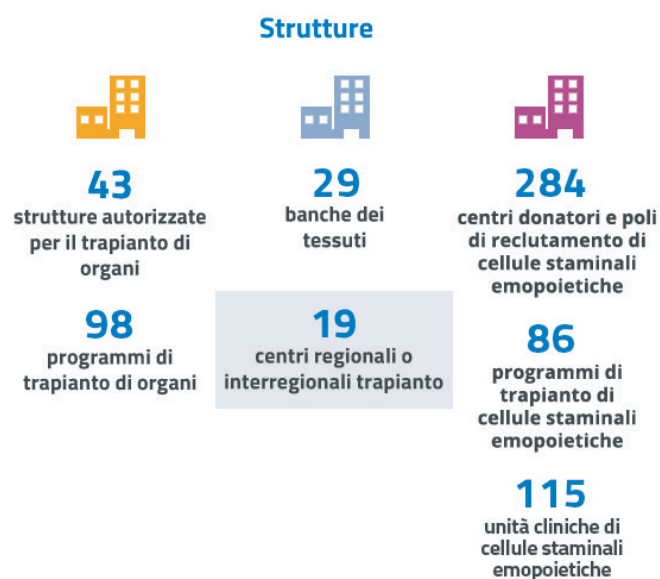


Fig. 2 - Organizzazione della rete nazionale dei trapianti, dati Centro Nazionale Trapianti (1).

## Informazioni generali

### Trapianto da donatore cadavere

La norma di riferimento è la Legge 1.4.1999 n. 91 (Disposizioni in materia di prelievi e di trapianti di organi e di tessuti) (2) e dal Decreto del Ministero della Salute del 19.11.2015.

Procedure per l'iscrizione in lista d'attesa:

- ogni paziente nefropatico considerato idoneo al trapianto di rene, in cura presso un reparto di nefrologia e dialisi, può iscriversi in due centri trapianto;
- i tempi e le procedure di attesa per entrare in "lista attiva" variano da regione a regione e nella stessa regione da centro dialisi a centro dialisi;

- nella valutazione finale per la scelta dell'abbinamento organo/paziente, l'ANED ha ottenuto che nelle Linee Guida nazionali sia contemplata insieme al tempo di iscrizione nella lista attiva anche l'anzianità di dialisi.

Sorveglianza clinica del paziente trapiantato:

- a seconda del centro trapianti o della regione di appartenenza, il paziente viene seguito direttamente dal medico trapiantatore o dal medico nefrologo del centro dialisi di appartenenza o (in molte realtà) dallo specifico ambulatorio trapiantati renali;
- in ogni caso il paziente ha diritto sempre al medico di riferimento, a cui competono l'organizzazione e la gestione del protocollo di sorveglianza clinica.

### Trapianto da donatore vivente

Le norme di riferimento sono: la legge 26.6.1967 n. 458 (Trapianto del rene tra persone viventi) (3) e il Decreto Ministeriale (Ministero della Salute) 16.4.2010 n. 116 (Regolamento per lo svolgimento delle attività di trapianti di organi da donatore vivente) (4).

La donazione da vivente avviene, solitamente, tra familiari, consanguinei (per esempio, genitori o fratelli) o affettivamente correlati (per esempio, marito o moglie).

L'attività di trapianto di organi o di una parte di organo da donatore vivente ha, secondo la legge, carattere aggiuntivo e non sostitutivo dell'attività di trapianto da donatore cadavere. Tuttavia, è opportuno sottolineare che i dati scientifici indicano che il trapianto da vivente offre le migliori garanzie di esito per il ricevente (per chi ha ricevuto un rene da donatore vivente la percentuale di sopravvivenza a un anno è del 98,8% e si attesta al 91,7% dopo 10 anni). La tutela sanitaria post-trapianto per il donatore prevede esami, visite e controlli periodici gratuiti e dura per tutta la vita.

Procedure per il trapianto:

- sono autorizzati al trapianto da vivente solo i centri trapianti che eseguono più di 30 trapianti all'anno da cadavere e che abbiano elevati standard di qualità verificati dal Centro Nazionale Trapianti (CNT);
- il donatore vivente viene sottoposto a controllo per l'idoneità alla donazione dal centro trapianti scelto per l'intervento a carico del Servizio Sanitario Nazionale;
- stabilita l'idoneità del donatore, sono a carico del Servizio Sanitario Nazionale tutti gli accertamenti necessari e aggiuntivi per arrivare al trapianto tra donatore e ricevente;
- il paziente nefropatico può attendere contemporaneamente il trapianto da cadavere e quello da vivente.



### **Trapianto da donatore vivente con modalità crossover**

È una modalità di trapianto che si rende necessaria quando tra donatore e ricevente non c'è compatibilità a causa della presenza di anticorpi anti HLA o per gruppi sanguigni non compatibili.

È possibile con due o più coppie che possono incrociarsi per generare catene più o meno lunghe. La catena può essere iniziata anche da una donazione altruistica (cosiddetto donatore samaritano) oppure da un donatore deceduto (programma DECeased Kidney).

Attualmente sono attivi programmi internazionali per aumentare le possibilità di trapianto crossover.

### **Trapianto all'estero**

La norma di riferimento è il Decreto del Ministero della Salute 31.3.2008 (Disposizioni in materia di trapianti di organi effettuati all'estero, ai sensi dell'art. 20 della legge 91/1999) (5).

Procedure:

- gli assistiti iscritti nelle liste d'attesa per trapianto di rene da cadavere possono chiedere l'iscrizione nelle liste d'attesa di organizzazioni estere quando siano stati iscritti in uno o più Centri Regionali Trapianti (CRT) per un periodo complessivo continuativo superiore a quello indicato dal DM 31.3.2008 (4) (1 anno per i pazienti con insufficienza renale terminale, 6 mesi per trapianto pediatrico);
- è prevista l'assistenza in forma diretta (a carico del SSN) con i Paesi dell'Unione Europea o dello Spazio Economico Europeo o della Svizzera o dei Paesi convenzionati;
- è prevista l'assistenza in forma indiretta (rimborsabile dal SSN) al di fuori dei Paesi con i quali vigono accordi internazionali in materia sanitaria;
- a trapianto di organo eseguito in assistenza diretta o indiretta, la richiesta di ulteriori prestazioni sanitarie nel centro estero per controlli o terapie legati al trapianto è oggetto di una nuova autorizzazione rilasciata dal Centro Regionale Trapianti (CRT).

Trapianto da donatore vivente all'estero, DM 31.3.2008 (G.U. Serie Generale 24 aprile 2008): ferme restando le disposizioni vigenti in materia di trapianto da donatore vivente, qualora la prestazione non sia ottenibile in Italia e sussistano elementi di idoneità clinica debitamente certificati dal CNT e comunicati al CRT di riferimento, il trapianto all'estero da donatore vivente può essere autorizzato a carico del SSN.

### **Trapianto pre-emptive**

È possibile effettuare il trapianto *pre-emptive*, vale a dire la donazione del rene da vivente a paziente non ancora entrato in terapia dialitica.

Alcuni centri accettano anche il trapianto *pre-emptive* da cadavere. L'ANED è consenziente, a patto che, a parità di punteggio, sia data priorità all'anzianità di dialisi.

### **Tutele del trapiantato**

#### **Sanitarie**

- Il paziente trapiantato con il codice di esenzione di patologia 052 è esentato per tutte le prestazioni sanitarie appropriate per il monitoraggio delle patologie da cui è affetto e delle loro complicanze, per la riabilitazione e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti.
- Per la farmaceutica, il trapiantato ha diritto alla sola esenzione dal ticket per confezione ma non da quello previsto per la ricetta.
- L'ANED è favorevole all'utilizzo dei farmaci generici e biocompatibili per i pazienti naive.
- Per le indicazioni trapiantologiche di alcuni farmaci anti-rigetto, l'ANED, in linea con le indicazioni dell'AIFA, ritiene che debba essere privilegiata la continuità terapeutica escludendo la sostituibilità automatica tra farmaco originale e farmaco generico.

#### **Socio Assistenziali**

Al paziente trapiantato viene riconosciuta un'invalidità civile pari al 60%, con ulteriore incremento percentuale in presenza di pluripatologie.

Al trapiantato è riconosciuta la legge 104/92, legge che riguarda la tutela dei lavoratori disabili, limitatamente all'art. 3 comma 1 (tale comma esclude il beneficio dei permessi, a meno che non ci siano altre problematiche motorie o sanitarie che giustificano il riconoscimento dell'art. 3 comma 3, vale a dire la disabilità con connotazione di gravità).

Al paziente trapiantato è riconosciuta la possibilità di ottenere e rinnovare la patente. Con il Decreto del Presidente della Repubblica pubblicato il 27 giugno 2020 in Gazzetta Ufficiale, si prevede la possibilità per i trapiantati, dopo la prima visita post-trapianto che continuerà a essere di competenza della Commissioni Mediche Ospedaliere (CMO), di rivolgersi al cosiddetto "medico della patente", come tutti gli altri cittadini, per ottenere il rilascio e il rinnovo della patente di guida, una visita il cui obiettivo è quello di stabilire se la condizione del paziente sia o meno passibile di aggravamento. In caso di parere positivo da parte della commissione medica locale, la persona trapiantata otterrà la patente B, la

cui validità sarà pari a quella degli altri cittadini, a seconda dell'età 10, 5 o 3 anni.

### **Giuslavoristiche**

Il candidato al trapianto ha diritto ad assentarsi dal lavoro con permessi retribuiti dal proprio datore di lavoro sia per l'effettuazione degli accertamenti e/o dei ricoveri per il trapianto sia nei casi di eventuali complicanze post-operatorie, anche a distanza di tempo dal trapianto.

Per poter usufruire dei permessi è necessario che gli accertamenti o i ricoveri siano prescritti dal centro trapianti o dai servizi ad esso collegati.

### **Tutele donatore vivente pre-/post-donazione**

#### **Sanitarie**

Il donatore vivente ha diritto al codice di esenzione T01, che prevede l'esenzione per tutte le prestazioni connesse all'attività di donazione d'organo, comprese quelle finalizzate ai controlli sanitari dopo la donazione.

#### **Giuslavoristiche**

Il potenziale donatore vivente ha diritto ad assentarsi dal lavoro con permessi retribuiti dal proprio datore di lavoro per

l'effettuazione degli accertamenti e/o dei ricoveri certificati come necessari nella fase sia di pre-prelievo sia del trapianto (Decreto 116 del 16.04.2010, art. 12).

Per poter usufruire dei permessi è necessario che gli accertamenti e/o i ricoveri siano prescritti dal centro trapianti o dai servizi ad esso collegati.

### **Disclosures**

Conflict of interest: GV is President of ANED, Associazione Nazionale Emodializzati Dialisi e Trapianto APS, Milano - Italy

Financial support: This article received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

### **Bibliografia**

1. La rete in cifre. Le cifre dell'anno 2022. [Online](#) (Accessed March 2023)
2. Legge 1.4.1999 n. 91. Disposizioni in materia di prelievi e di trapianti di organi e di tessuti. [Online](#) (Accessed March 2023)
3. Legge 26.6.1967 n. 458. Trapianto del rene tra persone viventi. [Online](#) (Accessed March 2023)
4. Gazzetta ufficiale della Repubblica Italiana. Decreto Ministeriale 16.4.2010 n.116. Regolamento per lo svolgimento delle attività di trapianto di organi da donatore vivente. [Online](#) (Accessed March 2023)
5. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Decreto Ministeriale 31 marzo 2008. Disposizioni in materia di trapianti di organi effettuati all'estero, ai sensi dell'articolo 20 della legge 1° aprile 1999, n. 91. [Online](#) (Accessed March 2023)

*ANED (Associazione Nazionale Emodializzati Dialisi e Trapianto APS), con il suo servizio "ANED ti ascolta – L'esperto risponde", attivo il martedì e il giovedì dalle 10.00 alle 13.00 al numero 02.8057927 oppure scrivendo a [consulenza@aned-onlus.it](mailto:consulenza@aned-onlus.it), offre gratuitamente a tutti i soci un servizio di consulenza sui problemi giuridici e sociali dei malati di rene, dei pazienti in lista d'attesa per il trapianto e dei trapiantati di organi e tessuti: invalidità civile (assegno d'invalidità), diritti e tutele lavorative (collocamento obbligatorio, legge 104/92, pensioni e previdenza), indennizzo per epatite ex legge 210/92 (emotrasfusi e dializzati) e benefici fiscali.*

# Salute umana e ambientale, binomio indissolubile?

David Mariani

Healthy Habits Academy Director, Montecatini Terme (PT) - Italy

## Are human health and environmental health inextricably linked?

ONE HEALTH approach, coined by FAO, perfectly sums up a concept that is strongly emerging in the international scientific community.

The environment (especially greenery and trees) plays a decisive role in human health and in wellbeing. A change in the development model that takes these issues into account, starting with the design of greener and more sustainable cities, appears necessary and urgent, given that in 2050 approximately 70% of the world's population will live in large cities.

**Keywords:** Environment, Green city, Human health and wellbeing

Appare sempre più chiaro come la salute degli ecosistemi e la salute umana siano strettamente correlate tra loro.

Ogni alterazione degli equilibri sanciti dall'evoluzione nei millenni provoca peggioramenti della nostra vita e degli altri ospiti del pianeta.

Non a caso la FAO ha coniato da poco il termine e l'approccio ONE HEALTH (1,2), per identificare un concetto chiaro: esiste una sola salute nel mondo, perché tutto, all'interno dell'ecosistema, sembra essere in relazione.

Sono sempre più numerosi gli studi che dimostrano una potente interazione tra le condizioni ambientali e la salute e il benessere umani (3,4).

Quelli che noi di Healthy Habits abbiamo definito i 4 pilastri dell'evoluzione umana (ambiente, fisiologia, nutrizione e relazioni sociali) sono infatti i nostri compagni di viaggio da milioni di anni e oggi appaiono sempre più chiaramente e strettamente come elementi correlati tra loro nel determinare le condizioni di vita dell'essere umano (5) sul pianeta.

Uno dei filoni di ricerca recente più interessanti è quello che mette in relazione la presenza di spazi verdi in prossimità delle abitazioni con la mortalità precoce.

Una metanalisi condotta dal Barcelona Institute for Global Health (ISGlobal), in collaborazione con la Colorado State University e l'Organizzazione Mondiale per la Sanità (OMS), pubblicata su The Lancet Planetary Health, ha sancito che il verde residenziale può proteggere da tutte le cause di mortalità prematura.

L'analisi, che comprendeva nove studi che hanno coinvolto sette paesi e un totale di oltre otto milioni di persone, fornisce una forte evidenza dell'impatto dell'aumento delle aree verdi sulla riduzione della mortalità precoce.

L'analisi appare di fondamentale importanza quando pensiamo che oltre la metà (e la percentuale arriverà al 70% nel 2050) della popolazione mondiale vive in aree urbane dove spesso mancano aree verdi realmente fruibili. Esiste una pleora di studi pubblicati su riviste nazionali e internazionali che suggeriscono che gli spazi verdi nelle città hanno un effetto positivo sul nostro benessere psicofisico, riducendo lo stress, migliorando la salute mentale (6), abbassando il rischio di malattie cardiovascolari, influenzando positivamente sui problemi del metabolismo e diminuendo la possibilità di morte prematura (7). Lo studio conclude che la diminuzione della mortalità minima per tutte le cause è del 4% e che questa aumenta con l'aumentare della quantità di alberi presenti nei 500 metri dall'abitazione in cui si vive.

Tutto ciò ci dovrebbe suggerire di riprogettare gli spazi urbani con grandi presenze di verde, tanto da poter immaginare vere e proprie foreste urbane e corridoi verdi.

Gli alberi sono in grado in modo diverso, a seconda della loro specie, di assorbire quantità significative di inquinanti tra cui pm 10 e pm 2,5, dette anche polveri sottili (8), che, per la loro dimensione, sono in grado di penetrare attraverso i nostri polmoni sino al nostro flusso sanguigno e quindi in ogni

**Received:** April 27, 2023

**Accepted:** May 1, 2023

**Published online:** May 11, 2023

### Indirizzo per la corrispondenza:

David Mariani  
Healthy Habits Academy  
Via Bacci 21  
51016 Montecatini Terme (PT) - Italy  
d.mariani@healthyhabits.it



nostro tessuto, anche nelle placenti di donne sane per arrivare persino ai loro feti!

Questi residui sono derivati dai riscaldamenti domestici e dai gas di scarico di auto e industrie, tanto per citare alcuni degli esempi più noti.

L'aumento della temperatura ambientale è una delle conseguenze della mancanza di verde, perché le piante, abbattendo sensibilmente la temperatura dell'aria e del terreno, specialmente nel periodo estivo, creano oasi vivibili quando appunto le temperature sono molto elevate.

Questo risulta particolarmente importante per anziani e fragili, che, come noto, sono i primi a patire le grandi ondate di calore.

Il verde attrezzato risulta anche essere un elemento che facilita la socialità e la pratica di forme di attività fisica spontanee nei bambini e non solo.

Proprio sui benefici del verde per la salute del bambino si è concentrato uno studio realizzato nel 2019 da una équipe portoghese in collaborazione con la New York University; è stato valutato il profilo sanitario di 3.108 bambini di 7 anni che vivono nell'area metropolitana di Porto, osservando le interazioni provocate dall'esposizione alla natura. In particolare, sono stati monitorati biomarcatori del sistema immunitario, reazioni infiammatorie ed efficienza del sistema metabolico e cardiovascolare. È emerso che avere spazi verdi entro 800 metri dalla scuola era associato a una riduzione di vari indicatori di stress, effetto che andava diminuendo all'aumentare della distanza.

La salute generale dei bambini osservati è risultata migliorata dal contatto con il verde, segno di una capacità della natura di fortificarci fin dall'infanzia.

A ulteriore conferma dell'importanza per la nostra salute delle condizioni ambientali, arrivano anche gli studi di prestigiose Università, che indagano i meccanismi dell'invecchiamento umano attraverso la degradazione dei telomeri, piccole porzioni di DNA indicate dalla ricerca come biomarcatori dell'invecchiamento.

La loro lunghezza infatti diminuisce progressivamente con l'età, ma risulta influenzata anche dagli stili di vita e da altri fattori, tra cui si annovera l'ambiente (9).

Ebbene, anche in questo caso arrivano conferme: uno studio realizzato nel 2008 dall'Università di Hong Kong su 976 abitanti della stessa città ha messo a confronto la lunghezza dei telomeri di una parte della popolazione che abita nella zona vecchia meno ricca di verde e più cementificata con quella di chi abita nella zona più moderna, costruita lungo il fiume, dotata di più parchi e aree verdi.

Gli abitanti della zona più verde hanno mediamente telomeri più lunghi, che si associano a un invecchiamento più lento rispetto agli abitanti delle zone meno verdi.

Nel 2016 è stato pubblicato uno studio della Harvard School of Public Health, in cui sono stati analizzati i dati di 108.630 donne del Nurse's Healthy Study, residenti in diverse zone degli USA.

Il risultato più eclatante è che le donne che vivono nelle zone con presenza di verde e di alberi ad alto fusto entro 250 metri dalla loro abitazione hanno un tasso di mortalità più basso del 13% per il cancro, del 35% per le malattie respiratorie e del 41% per le patologie renali.

Come spiegare un risultato così grande? Ovviamente la spiegazione è multifattoriale.

Le persone che abitano in zone più verdi praticano più attività fisica della media, trascorrono più tempo all'aria aperta con aria di buona qualità, soffrono meno di stress e l'esposizione alla luce solare aumenta la produzione di vitamina D utile per molte funzioni vitali.

Di contro, la pratica dell'attività fisica, tanto utile per la fisiologia e la salute umana, diventa addirittura sconsigliabile se fatta all'aperto, proprio nelle grandi città soffocate dall'inquinamento da polveri sottili, ossidi di azoto, ozono, ossidi di zolfo, nitrati, metalli pesanti e così via, un vero paradosso frutto di una crescita economica incontrollata che l'umano-antropoceno ha messo in atto a danno dell'ambiente e di se stesso.

A tutto questo va aggiunto altro, purtroppo.

Per esempio, le monoculture industriali, sfruttando grandi quantità di terreno, limitano le biodiversità presenti sul territorio, esponendoci a diete fatte di pochi alimenti e ai maggiori rischi di tutto quello che è stato scritto fin qui.

Ma non solo, la ricerca recente ci dice che il cibo che mangiamo, insieme all'esercizio fisico, può determinare la composizione del nostro microbiota intestinale, che, a sua volta, determina le nostre difese immunitarie (10) e interagisce con esse e può avere effetti anche sulle nostre reazioni emotive (11).

Quindi, una diminuzione della biodiversità in tavola si tradurrà in una diminuita varietà di batteri e virus utili presenti nell'intestino (e non solo, il microbiota è un po' ovunque nel nostro corpo, anche nell'apparato urinario, per esempio) e funzionali alla nostra salute.

Oltretutto, la maggior parte delle produzioni agricole industriali e degli allevamenti utilizza grandi quantità di pesticidi, diserbanti, e antibiotici per proteggere il raccolto dall'attacco di parassiti e funghi o per proteggere gli animali dalle infezioni; una piccolissima parte di quei prodotti chimici la ritroveremo sulla nostra tavola e andrà a sommarsi agli interferenti endocrini respirati, come le polveri sottili e altri, e ad alterare il nostro microbiota.

Anche in questo caso la conferma arriva da recenti studi che hanno dimostrato che i consumatori di cibi biologici hanno una percentuale di tumori correlabili alla nutrizione minore rispetto a chi consuma cibo non biologico (12).

Ma le interazioni tra ambiente e salute umana interessano anche direttamente la nostra fisiologia e la nostra psicologia.

La vista e il contatto con la natura, per esempio, esercitano un potente effetto calmante e antipertensivo sull'organismo umano e la permanenza in un bosco per oltre 20/30 minuti, per esempio, è in grado di modificare i parametri della pressione sanguigna normalizzandoli.



In questo caso si parla di terpeni, alcune delle sostanze volatili liberate dalle piante e riconosciute dalle cellule e dal nostro sistema nervoso.

Anche gli stati depressivi (13) specialmente in una fase iniziale, possono trarre beneficio dai cosiddetti bagni forestali, tanto da indurre Giappone e Canada a inserire la boscoterapia o Forest Therapy tra le cure per la depressione riconosciute dai loro Sistemi Sanitari.

Appare evidente quanto la natura giochi un ruolo decisivo sul nostro benessere psicofisico.

Le influenze dell'ambiente sulla biologia umana iniziano a essere oggetto di studio da parte delle grandi Università (14), ma siamo solo all'inizio di una nuova fase della ricerca che si preannuncia affascinante e per certi versi rivoluzionaria.

Una cosa appare certa ed è la necessità di avere tutti abitudini più appropriate e sostenibili e di sviluppare una coscienza ecologica (15), cosa che per troppi anni non abbiamo avuto e le cui conseguenze sono ben visibili a tutti.

Uno o due gradi di temperatura in meno nelle nostre abitudini in inverno, per esempio, sono in grado di ridurre in modo sensibile il livello di inquinamento dell'aria e contemporaneamente permettono di avere anche un'aria più respirabile all'interno.

Nello stesso modo dovremmo riflettere sull'utilizzo folle che facciamo delle acque potabili, destinate per una buona parte del nostro consumo personale agli sciacquoni dei nostri wc e ai lavaggi automatici delle auto, sull'utilizzo della luce artificiale, spesso utilizzata a sproposito sia negli ambienti pubblici che in quelli privati, e sull'utilizzo dei tanti nuovi prodotti chimici messi in vendita ogni anno senza avere la prova della loro non pericolosità per gli umani e l'ambiente.

Ogni abitudine umana ha un ovvio impatto sulla salute umana e ambientale.

In un mondo popolato da oltre 8.000.000.000 di persone dovremmo provare a cercare un nuovo equilibrio, tornando a comportamenti più consoni alla nostra evoluzione e sviluppando per noi stessi e per gli altri una maggiore coscienza sociale, ecologica e ambientale.

## Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## Bibliografia

1. Bhatia R. *National Framework for One Health*. FAO; 2021. [CrossRef](#)
2. Sinclair JR. Importance of a One Health approach in advancing global health security and the Sustainable Development Goals. *Rev Sci Tech*. 2019;38(1):145-154. [CrossRef PubMed](#)
3. Graham H, White PC. Social determinants and lifestyles: integrating environmental and public health perspectives. *Public Health*. 2016;141:270-278. [CrossRef PubMed](#)
4. [Online](#)
5. Furman D, Campisi J, Verdin E, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med*. 2019;25(12):1822-1832. [CrossRef PubMed](#)
6. Bratman GN, Hamilton JP, Daily GC. The impacts of nature experience on human cognitive function and mental health. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1249(1):118-136. [CrossRef PubMed](#)
7. Orellano P, Reynoso J, Quaranta N, Bardach A, Ciapponi A. Short-term exposure to particulate matter (PM10 and PM2.5), nitrogen dioxide (NO2), and ozone (O3) and all-cause and cause-specific mortality: systematic review and meta-analysis. *Environ Int*. 2020;142:105876. [CrossRef PubMed](#)
8. Salmond JA, Tadaki M, Vardoulakis S, et al. Health and climate related ecosystem services provided by street trees in the urban environment. *Environ Health*. 2016;15 (Suppl 1):36.
9. Blackburn E, Epel E. *La scienza che allunga la vita*. (Milano) Mondadori editore 2017.
10. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(1):55-71. [CrossRef PubMed](#)
11. Järbrink-Sehgal E, Andreasson A. The gut microbiota and mental health in adults. *Curr Opin Neurobiol*. 2020;62:102-114. [CrossRef PubMed](#)
12. Baudry J, Assmann KE, Touvier M, et al. Association of Frequency of Organic Food Consumption With Cancer Risk: Findings From the NutriNet-Santé Prospective Cohort Study. *JAMA Intern Med*. 2018;178(12):1597-1606. [CrossRef PubMed](#)
13. Ferrini F. Gli spazi verdi migliorano la salute mentale? Sì e la scienza lo dimostra! [Online](#)
14. Beelen R, Raaschou-Nielsen O, et al. Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: an analysis of 22 European cohorts within the multicentre ESCAPE project. *Lancet*. 2014 Mar 1;383(9919):785-95. [CrossRef PubMed](#)
15. United Nations Sustainable Development Goals. [Online](#)

## #insiemePerLaVita

Care Amiche e cari Amici,  
eccoci qui a iniziare un altro anno insieme...

Nello scorso numero vi avevamo anticipato che avremmo donato, grazie al vostro 5x1000, altri ecografi ad altre Unità di Nefrologia attente al Rene Policistico. Abbiamo consegnato gli ecografi portatili a:



### Padova, 21 dicembre

**2022:** il nostro Vice Presidente Stefano Zanardi ha consegnato un ecografo nelle mani del Prof. Paolo Rigotti e della Dott.ssa Lucrezia Furian dell'UOC Chirurgia dei Trapianti di Rene e Pancreas dell'Azienda Ospedaliera di Padova;



### Vicenza, 28 dicembre

**2022:** siamo stati all'U.O. Nefrologia e Dialisi dell'ULSS8 Berica di Vicenza e abbiamo consegnato un ecografo nelle mani della Dott.ssa Fiorella Gastaldon. Un ringraziamento speciale alla nostra volontaria Sig.ra Marisa Vastola che ci ha rappresentati nella consegna;



### Livorno, 25 gennaio

**2023:** grazie al vostro aiuto abbiamo consegnato due ecografi all'Associazione ITA-NICA di Livorno, legalmente riconosciuta in Nicaragua, con sede operativa a Leòn e Chinandega.

Il Dott. Stefano Bianchi e il Dott. Roberto Bigazzi da diversi anni lavorano per il progetto NicarAGUA quali partner con tutto il gruppo scientifico di Leòn e di Chinandega per prevenire la malattia renale cronica garantendo la consulenza professionale in ambito nefrologico e la supervisione dell'attività in un Paese dove la malattia renale è altamente diffusa.

Alla consegna degli ecografi erano presenti il Dott. Stefano Bianchi, Presidente SIN (Società Italiana Nefrologia), il Dott. Roberto Bigazzi, Direttore Nefrologia e Dialisi degli Ospedali Riuniti di Livorno, il Dott. Mauro Rubichi, Presidente Associazione ITA-NICA, e Luisa Sternfeld Pavia, Presidente AIRP (in videoconferenza).

Prossima consegna dell'ecografo portatile Wireless CERBERO4.0 all'UOC Nefrologia e Dialisi dell'Ospedale Pio XI di Desio, ASST Brianza diretta dal Dott. Rodolfo Rivera.

**A gennaio** abbiamo partecipato all'evento "Rene Policistico: una battaglia da vincere insieme" organizzato dalla Dott.ssa Chiara Maggioni ASST Settelaghi di Varese.

**Il 1° marzo**, organizzato da OMCEO (Ordine dei Medici e degli Odontoiatri di Milano), abbiamo partecipato presso l'Aula Magna dell'Università degli Studi di Milano a un PRO-CESSE SIMULATO al Sale dal titolo "SALE NON SALE? - Viaggio tra medicina, filosofia, sociologia e quotidianità". È stata celebrata la simulazione di un processo, con un Giudice Monocratico, Dott. Fabio Roia, magistrato del Tribunale di Milano, e una giuria mista di componenti dell'OMCeOMI, vale a dire il Presidente della CAO, Dott. Andrea Senna, il referente dell'Area Strategica Aggiornamento Professionale, il Dott. Costanzo Gala, e due giurati laici, vale a dire la Dott.ssa Vera Martinella e il Dott. Sebastiano Negri; il Pubblico Ministero è stato un magistrato di Milano, la Dott.ssa Nunzia Gatto, e il Collegio di Difesa era composto dalle avvocatessse del Foro di Milano, la Dott.ssa Giorgia Andries e la Dott.ssa Ilaria Li Vigni. Erano presenti un medico legale quale Perito del Tribunale nella persona del Dott. Arnaldo Stanislao Migliorini e due consulenti di parte: il Dott. Giuseppe Deleo per il Pubblico Ministero, il Dott. Franco Marozzi per il Collegio della Difesa e per l'Accusa il Dott. Rodolfo Rivera direttore UOC Nefrologia e Dialisi dell'Ospedale Pio XI di Desio. Le tesi dell'Accusa e della Difesa sono state supportate dall'interrogatorio di testimoni (due medici specialisti in nefrologia, un medico pediatra endocrinologo, un medico docente di microbiologia, una nutrizionista e un universitario cardiologo).

Received: May 2, 2023

Accepted: May 2, 2023

### Indirizzo per la corrispondenza:

AIRP • Associazione Italiana Rene Policistico  
Via Bazzini 2  
20131 Milano - Italy  
segreteria@renepolicistico.it



In occasione della Giornata Mondiale del Rene sono stati organizzati eventi e progetti per diffondere la conoscenza e la consapevolezza delle malattie renali.



il 9 e 10 marzo a Napoli con "IL PROGETTO SCUOLA ED INFORMAZIONE". I Nefrologi della Nefrologia Pediatrica dell'AORN Santobono sono stati presenti nelle scuole:

- Liceo Scientifico "Tito Lucrezio Caro" con il Dott. G. Malgieri
- Liceo "Gian Battista Vico" con il Dott. B. Minale, la Dott.ssa S. Buonocore, la Dott.ssa D. Molino e il Dott. C. Pecoraro
- Scuola Media "A. Belvedere" con la Dott.ssa R. D'Arcangelo
- Liceo Scientifico "G. Mercalli" con il Dott. P. Giannattasio

Ci ha rappresentato il nostro Consigliere Andrea Mezzacapo;



il 9 marzo a Palermo: giornata di informazione con i Medici dell'ARNAS Ospedale Civico di Palermo presso l'UOC Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale;



il 19 marzo siamo stati presenti con un desk in piazza degli Affari a Napoli. Giornata di screening gratuito con i Medici dell'AORN Santobono e la partecipazione del Complesso bandistico "Pasquale Afossi". Ringraziamo di cuore Andrea Mezzacapo, Anna De Feo e Anna Iodice per averci rappresentato anche in questa occasione.

Il 3 aprile a Roma in un convegno in Senato si è parlato della Malattia Cronica Renale per la riscrittura delle nuove linee di indirizzo allo studio della Società Italiana di Nefrologia. Sono intervenuti il Dott. Stefano Bianchi (Presidente, Società Italiana di Nefrologia - SIN), il Prof. Loreto Gesualdo (Presidente, Federazione delle società medico-scientifiche italiane - FISM), il Prof. Piergiorgio Messa (Past President, Società Italiana di Nefrologia - SIN) e il Dott. Antonio Santoro (Direttore Scientifico, ANED). In nostra rappresentanza ha partecipato la nostra Presidente Luisa Sternfeld Pavia.

Per leggere l'articolo completo clicca il link [Online](#)

#### Prossimi appuntamenti:

- ✓ **Vicenza, 5 maggio 2023:** saremo presenti all'evento "Malattie genetiche renali: diagnosi, genetica e stile di vita" organizzato dall'UOC di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale, AULSS 8 BERICA, Ospedale San Bortolo di Vicenza. Si parlerà di malattie renali e una sessione sarà dedicata al Rene Policistico parlando di diagnosi, della genetica e della terapia. L'evento è destinato solo ai Sanitari e saremo rappresentati dal nostro Vice Presidente Stefano Zanardi e dalle volontarie Marisa Vastola e Maria Rosaria Vastola.
- ✓ **Caltanissetta, 15 maggio 2023:** per il secondo anno consecutivo **AIRP in moto per la Vita!** Una bellissima iniziativa che ci aiuterà a raccogliere fondi per combattere il rene

- policistico. Vi invitiamo tutti a partecipare! Seguiranno sui social tutte le indicazioni per iscriversi.
- ✓ **Milano, 15-18 giugno 2023:** saremo presenti all'evento internazionale "60th ERA EDTA" con la partecipazione di illustri nefrologi internazionali. AIRP sarà presente con un desk condiviso con PKD International.
  - ✓ **Roma dal 24 al 26 giugno 2023 con la grande Famiglia di AIRP!!!** Finalmente, dopo due anni, ci ritroveremo con le nostre famiglie e i loro bambini. Con i nostri piccoli visiteremo i Fori Imperiali, Cinecittà, dove delle guide seguiranno i più giovani nel mondo fantastico del cinema, e i Musei Vaticani. Per i genitori ci sarà il I INCONTRO RETE DEL MA.RE.-SINEPE sulle problematiche dell'ALIMENTAZIONE durante i periodi di complicazioni renali e di patologie dichiarate.

Dal 1° marzo la nostra Presidente Luisa Sternfeld Pavia è entrata a far parte del Comitato Etico dell'IRCCS dell'Ospedale

San Raffaele di Milano come Membro in rappresentanza di tutti i pazienti. Un onore per l'Associazione e un impegno molto importante per portare la voce e i bisogni dei pazienti all'interno delle istituzioni.

**Ringraziamo sempre tutti coloro che ci hanno rappresentato con le bomboniere AIRP ([Online](#)).**

Aspettiamo sempre le vostre **ricette vegetariane** per completare il nuovo libro che sarà sempre curato dalla Dott.ssa Claudia D'Alessandro.

Da parte di noi l'augurio di continuare con positività la primavera.

*Il Consiglio Direttivo*

AIRP • Associazione Italiana Rene Policistico

---

*Purtroppo con tristezza dobbiamo comunicarvi che, nel mese di febbraio, AIRP ha perso un suo storico consigliere, Anna Sternfeld Pavia. Anna, con il suo dolce sorriso, dava speranza per affrontare la malattia. Con la sua equilibrata dolcezza e l'innata forza e serenità*

*è riuscita a superare le numerose difficoltà che ha sempre dovuto affrontare nella sua vita. In tutti noi, che abbiamo avuto la fortuna di conoscerla, ha lasciato un vuoto immenso. Un abbraccio affettuoso a Luisa, che ha perso la sua sorellina.*

**IL VOSTRO AIUTO È SEMPRE PIÙ IMPORTANTE E VE NE SIAMO GRATI.**

Non dimenticatevi di donarci il vostro 5x1000

**Scrivi il codice fiscale AIRP**

**97422810156**

nella tua dichiarazione dei redditi firma nella casella riservata a:

**"Sostegno degli Enti del Terzo Settore Iscritti nel RUNTS di cui all'art. 46, C. 1, del D.lgs. 3 luglio 2017, n. 117, comprese le Cooperative Sociali ed escluse le Imprese Sociali Costituite in forma di Società, nonché sostegno delle ONLUS iscritte all'anagrafe"**





## Maurizio, Giovanna ...e tanto amore!



### Una bellissima storia d'amore. Intervista di Salvo Sottile a "I Fatti vostri - puntata del 17/04/2023"

*Giovanna ha regalato al suo amore Maurizio un rene per consentirgli di vivere, una storia d'amore profonda come raramente si vede.*

Quella che vi sto per raccontare è una bellissima storia d'amore che dura da più di 20 anni e qualche mese fa lei ha regalato una parte di sé a suo marito: "un rene", per continuare a vivere e a sognare insieme.

- D.: Maurizio lei oggi sta bene? Fa una vita normale grazie al rene di sua moglie. Quando sono iniziati i suoi problemi di salute e di cosa soffriva?
- M.: I miei problemi li ho scoperti a 18 anni perché ho ereditato una malattia genetica da mia madre. A 18 anni ho scoperto di avere questa malattia e da lì ho sperato che si protraesse il più in là possibile perché la malattia comunque è degenerativa e porta all'insufficienza renale cronica.

Received: May 2, 2023

Accepted: May 2, 2023

#### Indirizzo per la corrispondenza:

AIRP • Associazione Italiana Rene Policistico  
Via Bazzini 2  
20131 Milano - Italy  
luisa.sternfeld.airp@renepolicistico.it

- D.: Era solo un ragazzo, se non sbaglio, quando ha scoperto di essere ammalato. Raccontava agli amici e alle prime ragazze il suo problema di salute?
- M.: In realtà è sempre stato un mio problema raccontarlo nel senso che l'hanno sempre saputo solo i miei strettissimi familiari, lo tenevo molto stretto dentro di me questo, chiamiamolo così, "segreto".
- D.: Più o meno 20 anni fa vi siete incontrati grazie a un cugino di Giovanna. È stato amore a prima vista?
- M.: Sicuramente sì, potrei dire di sì. Io dopo pochissimi mesi ho parlato, anche per una questione di correttezza, della mia malattia, però eravamo ancora abbastanza giovani quindi si sperava sempre in un farmaco o in un qualcosa che potesse aiutarmi.
- D.: Non aveva paura della sua reazione quando le ha raccontato della sua malattia?
- M.: Sinceramente me lo sono anche chiesto però, poi, sono prevalse la sincerità e la correttezza.
- D.: Come è giusto che sia.
- D.: Giovanna, ricorda cosa ha detto a Maurizio quando ha saputo che era ammalato?
- G.: Ricordo che gli dissi "io ci sono". Sicuramente è stato da parte mia un gesto spontaneo e naturale fin da subito.
- D.: Purtroppo, Maurizio, qualche tempo fa le sue condizioni di salute sono peggiorate. Cosa è successo esattamente?
- M.: Questa è una malattia degenerativa che si chiama Rene Policistico Autosomico Dominante e, tra l'altro,

in questa occasione, vorrei dire a coloro che ne soffrono che esiste un'Associazione in Italia che si chiama AIRP e lo dico perché molti non sono a conoscenza di questo.

D.: Ha fatto bene.

M.: Succede che quando la malattia va avanti nel suo decorso si inizia a star male, non si dorme più bene, si è sempre stanchi perché il rene comunque è un organo che comanda tantissime funzioni del nostro corpo anche se molti non lo sanno. Ero arrivato a un punto che, essendo sempre stato sportivo e viaggiatore, portando anche mia moglie Giovanna a questa mia attività, sono arrivato un po' a vedere la vita sotto un altro punto di vista, quello che speravo non accadesse.

D.: Giovanna, lei all'epoca aveva detto a suo marito *"io ci sono"*. Vedendo suo marito stare sempre peggio lei si è ricordata di quella promessa fatta tanto tempo prima.

G.: È arrivato il momento e io mi sono subito resa partecipe della situazione. Siamo risultati compatibili, questa è stata una grande fortuna perché abbiamo fatto una serie di esami e così è partito il *"nostro viaggio più emozionante"*.

D.: Ha deciso di donare un rene a suo marito. Giovanna, lei è entrata per prima in sala operatoria e suo marito è entrato dopo. Si ricorda cosa vi siete detti l'attimo prima di separarvi?

G.: Sinceramente eravamo abbastanza tranquilli perché ci siamo operati all'Ospedale di Padova che è un'eccellenza a livello nazionale e oserei dire anche a livello internazionale. Abbiamo trovato molta professionalità e l'emozione era tanta.

D.: Quando c'è stato il primo abbraccio, Maurizio, dopo il trapianto?

M.: In realtà il primo abbraccio, se non ricordo male, è stato dopo tre giorni, nel senso che eravamo molto vicini di stanza ma i primi due giorni io, trapiantato, sono stato ricoverato in terapia semintensiva che è attigua, però comunque eravamo a una distanza di dieci metri lineari. In realtà, per i primi due/tre giorni, visto che sia io che Giovanna non potevamo alzarci, ci siamo visti solo per videochiamata.

D.: Videochiamata dallo stesso ospedale?

M.: No da 10 metri di distanza!

D.: Incredibile! Poi c'è stato quell'abbraccio. Durante quell'abbraccio chi era più emozionato dei due?

G.: Direi entrambi, non so esattamente. È stata veramente una cosa incredibile. Una forza incredibile da parte di tutti e due.

D.: Maurizio, sua moglie le ha donato un rene anche per risparmiarle il calvario della dialisi. C'è stato un momento in cui lei ha pensato di non chiederle più questo sacrificio?

M.: In realtà, quando lei mi ha detto che era disposta a donarmi il rene, quasi subito appena conosciuti. Speravamo entrambi che mancassero più anni possibile a questa data ipotetica, quindi io ho pensato se farmelo donare o meno perché comunque capisco che una persona fa a meno di una parte di sé, anche se con un rene si vive tranquillamente senza problemi ulteriori. Però ci sono tanti casi in cui una persona rifiuta il dono da un familiare o dalla madre o dal fratello.

D.: Lei non ci ha pensato un attimo.

G.: No sicuramente

D.: Voleva dare il rene. Questo è grande amore. Dopo quanto tempo Maurizio dal trapianto è tornato alla sua vita di sempre fatta, immagino, di lavoro, di sport e di viaggi?

M.: Siamo stati ricoverati io 11 giorni, relativamente poco nonostante l'intervento importante che ho subito, e mia moglie addirittura 4, quindi pochissimi giorni.

D.: Quindi poi ha ricominciato...

M.: Diciamo che dopo 12/13 giorni abbiamo iniziato già a fare 2/3 chilometri a piedi tranquillamente, poi abbiamo aumentato il ritmo e siamo arrivati a 10/12 e ultimamente abbiamo cominciato anche a viaggiare nuovamente e a fare anche dello sport. In bici stiamo riprogrammando i nostri tour normali e per di più c'è un progetto a cui stiamo lavorando che tengo a dire. È un progetto con un tandem perché c'è la metafora che *"dove non arrivo io... arriva lei e viceversa"* per raccogliere fondi a scopo benefico portando in giro per l'Italia la nostra esperienza.

Link dell'intervista: [Online](#)

Ringraziamo:

D.: *Salvo Sottile*

M.: *Maurizio Vannucci*

G.: *Giovanna*

# Risonanza magnetica pesata in diffusione (DWI) per la quantificazione del volume delle cisti e la caratterizzazione del tessuto non cistico nella malattia policistica renale: lo studio dell'Istituto Mario Negri

Anna Caroli

Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Bergamo - Italy

## Diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) for quantifying cyst volume and characterizing non-cystic tissue in polycystic kidney disease: the Mario Negri experience

Beyond total kidney and cyst volume, non-cystic tissue plays an important role in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) progression. Recent advancements in magnetic resonance imaging (MRI) offer the possibility to study kidney microstructure and function, beyond anatomy. In particular, Diffusion Weighted Imaging (DWI), a MRI technique sensitive to water molecule motion (diffusion) in biological tissues, allows to investigate microstructure. This study, recently published in the *European Radiology* scientific journal, proposes and preliminary validates a novel method to segment cystic and non-cystic volume on DWI scans from ADPKD patients. The study also provides evidence of DWI potential in characterizing non-cystic kidney tissue, denoted by higher diffusion and lower perfusion than healthy tissue, in line with its fibrotic nature and the likely presence of microcysts. Overall, this study provides evidence in support of DWI potential in ADPKD. DWI could complement existing biomarkers for noninvasively staging, monitoring, and predicting ADPKD progression and evaluating the impact of novel therapies, possibly targeting damaged non-cystic tissue besides cyst expansion.

**Keywords:** Cysts, Fibrosis, Diffusion magnetic resonance imaging, Polycystic kidney disease

La malattia policistica renale (ADPKD) è caratterizzata da un ingrossamento dei reni dovuto alla formazione e alla crescita di cisti piene di fluido che comprimono e danneggiano il tessuto renale sano circostante, portando a una progressiva perdita della funzione renale, a un danno renale cronico e infine all'insufficienza renale terminale. Per monitorare e predire l'evoluzione della malattia e la risposta alla terapia è necessario trovare degli indicatori (chiamati biomarcatori) che siano sensibili alla progressione della malattia fin dagli stadi precoci.

Il volume totale renale, insieme al declino della funzione renale, è da tempo utilizzato per monitorare la progressione della malattia renale policistica e per decidere la strategia terapeutica migliore. Tuttavia, dal momento che l'aumento del volume del rene è dovuto alla crescita delle cisti al suo interno, la quantificazione del volume delle cisti, anche se complessa, potrebbe dare informazioni più accurate sull'evoluzione della malattia. Oltre al volume totale renale e al volume delle cisti, è stato inoltre recentemente mostrato che la quantificazione e la caratterizzazione del tessuto renale non cistico possono essere importanti per monitorare ed eventualmente predire la progressione della malattia renale policistica fin dagli stadi precoci della malattia.

I progressi fatti negli ultimi anni nel campo della risonanza magnetica hanno reso disponibili sequenze che permettono di studiare in dettaglio la microstruttura e la funzionalità renale, oltre all'anatomia. In particolare, la risonanza magnetica pesata in diffusione (DWI, dall'inglese *diffusion-weighted imaging*), una tecnica di risonanza magnetica sensibile al movimento delle molecole d'acqua (chiamato appunto *diffusione*) nei tessuti biologici, si è rivelata particolarmente utile per studiare la microstruttura renale.

Received: May 2, 2023

Accepted: May 2, 2023

### Indirizzo per la corrispondenza:

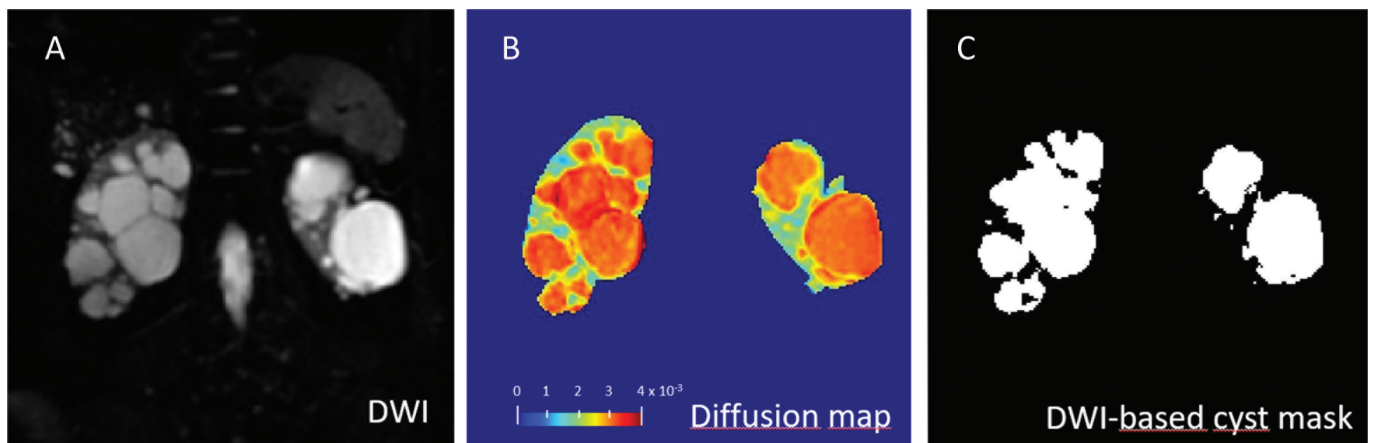
Anna Caroli  
Capo Laboratorio Medical Imaging  
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS  
Via Camozzi 3  
24020 Ranica (BG) – Italy  
Anna.caroli@marionegri.it



Questo studio, recentemente pubblicato sulla rivista scientifica internazionale *European Radiology* (1) dai ricercatori del Laboratorio di Medical Imaging dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, grazie anche al sostegno dell'Associazione Italiana Rene Policistico, presenta un nuovo metodo che consente di separare in modo accurato il volume cistico, caratterizzato da un'elevata diffusione e da un'assenza di perfusione, da quello non cistico a partire da immagini DWI in pazienti con ADPKD. La Figura che segue (Fig. 1) mostra un esempio di segmentazione delle cisti (Fig. 1c) ottenuta a partire dalla mappa di diffusione (Fig. 1b) calcolata sulle immagini DWI (Fig. 1a).

Il nuovo metodo è stato validato, anche se in modo preliminare, contro il metodo di riferimento per la segmentazione di cisti a partire da immagini di risonanza magnetica anatomiche pesate in T2, mostrando un'ottima correlazione. Lo studio fornisce inoltre evidenza del potenziale della tecnica DWI per lo studio e la caratterizzazione della componente non cistica del tessuto renale, che mostra una diffusione più elevata e una ridotta perfusione rispetto al tessuto sano, in accordo con la natura fibrotica della componente non cistica e con la possibile presenza di micro-cisti.

Lo studio mostra quindi il grande potenziale che la tecnica DWI può avere nello studio della malattia renale policistica.



**Fig. 1** - Segmentazione automatica delle cisti (C) ottenuta mediante sogliatura della mappa di diffusione (B) ottenuta dall'elaborazione di immagini DWI (A), in un paziente ADPKD rappresentativo (donna di 57 anni).

La tecnica DWI potrà essere combinata con altri indicatori clinici o di immagini per guidare la progettazione di studi clinici futuri, favorendo la scoperta di nuove terapie efficaci per l'ADPKD, che abbiano come target il danno del tessuto renale non cistico oltre all'espansione delle cisti.

### Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.  
Financial support: This study has been partially funded by ERA – EDTA (EuroCYST Initiative), the European Community (FP7-PEOPLE-

MCA-ITN-317246, TranCYST project), and by Associazione Italiana Rene Policistico (AIRP). Funders were not involved in the study design, data collection, analysis and interpretation, and were not involved in writing this article.

### Bibliografia

1. Caroli A, Villa G, Brambilla P, et al. Diffusion magnetic resonance imaging for kidney cyst volume quantification and non-cystic tissue characterisation in ADPKD. *Eur Radiol.* 2023 Epub ahead of print. [CrossRef PubMed](#)



## #... insiemePerLaVita...#

Care Amiche e cari Amici,  
eccoci giunti alla tanto sospirata estate, ma AIRP non è ancora andata in vacanza!!!

Nel mese di giugno, come vi avevamo già accennato nel numero scorso, abbiamo partecipato all'Evento Internazionale "60th ERA EDTA" con la partecipazione di illustri nefrologi internazionali. Si è parlato di Rene Policistico, sia dal punto di vista genetico che a livello clinico. AIRP è stata presente con uno stand condiviso con PKD International.

Sempre a giugno ci siamo ritrovati con la **GRANDE FAMIGLIA** a Roma. Abbiamo trascorso tre giorni con i nostri bambini e i relativi genitori. Un grazie va alle guide, che ci hanno accompagnato a visitare i Fori Imperiali, i Musei Vaticani, il Colosseo e Cinecittà e che, per un momento, ci hanno fatto diventare Attori, Imperatori, Papi e... Michelangeli! Abbiamo avuto un incontro con medici e pazienti dove si è parlato di alimentazione e nutrizione. È un tema molto sentito perché ci sono bambini che già dalla nascita devono stare a dieta, pertanto questo problema è molto sentito dai genitori e, in questa occasione, hanno potuto confrontarsi e chiedere consigli agli specialisti.

In merito al Rene Policistico Recessivo, AIRP, grazie al vostro 5x1000, sostiene anche per i prossimi due anni una ricerca con la Dott.ssa Boletta del San Raffaele di Milano. Purtroppo la ricerca sul recessivo è molto scarsa, quindi il nostro impegno è importante!

**Un grazie di cuore ai bambini, ai genitori e agli organizzatori della Rete del Ma.Re. che hanno reso questa gita una "gita indimenticabile"!!!**

Received: July 6, 2023

Accepted: July 6, 2023

### Indirizzo per la corrispondenza:

AIRP • Associazione Italiana Rene Policistico  
Via Bazzini 2  
20131 Milano - Italy  
segreteria@renepolicistico.it

Continuiamo, grazie al vostro 5x1000, a donare ecografi alle Unità Operative di Nefrologia.

**Desio 18 maggio 2022:** abbiamo consegnato un ecografo nelle mani del Dottor Rodolfo Rivera, Direttore dell'U.O.C. Nefrologia e Dialisi dell'Ospedale Pio XI di Desio, ASST Brianza.



Prossimi ecografi in programma da donare saranno:

- all'U.O. Nefrologia e Dialisi diretta dal Dottor Filippo Aucella dell'Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza di San Giovanni Rotondo;
- all'U.O. Nefrologia, Dialisi e Trapianto di Rene diretta dal Dottor Andrea Ranghino dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona.

### Prossimi appuntamenti:

**Torino, Lingotto, 4-7 ottobre:** parteciperemo con un desk al 64° Congresso Nazionale di Nefrologia (SIN);

**Bologna 18 novembre: 11° WORKSHOP AIRP** "un salotto tutto nostro". Con grande gioia riprendiamo i nostri incontri con medici e pazienti. Insieme approfondiremo l'argomento sul rene policistico, sulle nuove terapie o sui nuovi trial sperimentali, sulla corretta alimentazione, sugli stili di vita appropriati e sulla necessità, alle volte, di un sostegno psicologico per affrontare al meglio le difficoltà della malattia. Insieme agli esperti, saremo lieti di ascoltare la tua esperienza e di rispondere ad ogni tua curiosità per migliorare la tua quotidianità. **Sarà nostra cura inviarti mail con tutte le indicazioni della location e le modalità per partecipare.**

Vi ricordo che il vostro aiuto per noi è fondamentale. Non dimenticatevi di donarci il vostro 5x1000 nella dichiarazione dei redditi.

Buona estate a tutti!

Luisa Sternfeld Pavia

# Rete del Ma.Re. 2023... ciak ARPKD: sorelle a confronto

Roma, 25 Giugno 2023, Martina e Martina si confrontano. Ecco come vivono la fratellanza.

M1.: Mi chiamo Martina, ho 13 anni, vengo da Genova. Ho praticato molti sport negli anni ma quelli che tuttora faccio sono la ginnastica ritmica e il pattinaggio su ghiaccio e tifo ovviamente per la squadra della mia città ovvero il Genova.

M2.: Ciao, sono Martina, ho 14 anni, sono di San Cesareo in provincia di Roma e ovviamente tifo per la prima squadra della capitale: la Lazio.

M1.: Siamo qui per un evento che tutti gli anni facciamo. Mio fratello si chiama Fabio e ha 11 anni ed è nato con una patologia, ovvero il Rene Policistico. Io, come sorella, quando ero più piccola, non ho mai capito cos'era, ero molto stranita e non capivo perché era sconosciuta per me. Con gli anni mi sono incuriosita e volevo cercare di capire che cos'era e, grazie ai miei genitori e anche ai medici, ai quali facevo domande, per esempio, mentre accompagnavo mio fratello alle visite, ho avuto risposte e sono riuscita ad avere una mentalità più aperta e un pensiero mio personale su questa patologia che può fare paura, come tutte le cose diverse in generale, alle persone, ma che, se conosciuta, è una cosa qualunque che non differenzia nessuno, ma che, anzi, *rende speciale*.

M2.: Sono qui non per essere la protagonista ma per mio fratello. Ha una patologia rara ma abbastanza conosciuta: il Rene Policistico Recessivo. Quando è nato non abbiamo trovato alcuna anomalia fino a quando a 7 mesi non ebbe una normalissima febbre che lo portò a vari giorni di ricovero. AIRP è importante per la nostra famiglia sia perché è una raccolta fondi per la ricerca ma anche perché con queste gite, come in quella di oggi, si possono stringere molte amicizie e molti legami molto più profondi.

M1.: AIRP per la mia famiglia ha avuto un ruolo importante non solo perché, appunto, abbiamo delle conoscenze maggiori, grazie a questo grande gruppo, con il quale ci siamo confrontati ascoltando opinioni diverse su storie diverse di persone che, come mio fratello, hanno la patologia del rene policistico, ma anche perché ogni volta che si fanno questi eventi, oltre a visitare posti comunque molto belli che hanno un significato culturale, storico e artistico, riusciamo a conoscere altre persone che, come mio fratello, hanno questa patologia e quindi lui riesce a sentirsi sempre più incluso; trovando tutte queste persone che sono come lui sotto questo aspetto, si sente ancora più incluso di quanto non sia già nella città dove vive. Io sono un'amante dei film di qualunque nazionalità, che si parli di inglesi, americani o di italiani, e devo dire che (n.d.r.: a Cinecittà) mi è piaciuto in generale tutto, ma la parte interessante e divertente per me è stata quando la ragazza che ci ha fatto da guida ci ha dato dei fogli da compilare e così abbiamo disegnato l'inquadratura da vicino e da lontano di un oggetto. È stato molto divertente e, tra una risata e l'altra, siamo riusciti ad avere un'idea generale.

M2.: Io oggi ho giocato in casa con la mia famiglia visto che sono di Roma e quindi non è stata la prima volta che mi sono trovata al Colosseo, che, senza dubbio, è una delle meraviglie di Roma non tanto per l'architettura ma per la storia che ha dietro. Siamo entrati all'interno del Colosseo e io, anche se di Roma, non c'ero mai entrata ma l'avevo visto sempre dall'esterno e, quindi, se non fossi mai venuta con AIRP, non ci sarei mai entrata.

AIRP: #insieme si può!

Received: July 10, 2023

Accepted: July 10, 2023

## Indirizzo per la corrispondenza:

AIRP • Associazione Italiana Rene Policistico  
Via Bazzini 2  
20131 Milano - Italy  
segreteria@renepolicistico.it



# Il ruolo cruciale del nefrologo nella gestione della gravidanza per le donne affette dalla malattia del rene policistico autosomico dominante dell'adulto

Francesca Tunesi<sup>1</sup>, Liliana Italia De Rosa<sup>1</sup>, Martina Catania<sup>1</sup>, Marta Vespa<sup>1</sup>, Kristiana Kola<sup>1</sup>, Giuseppe Vezzoli<sup>1</sup>, Donatella Spotti<sup>1</sup>, Micaela Petrone<sup>2</sup>, Marco Simonini<sup>1</sup>, Chiara Livia Lanzani<sup>1</sup>, Maria Teresa Sciarrone Alibrandi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O. Nefrologia e dialisi, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano - Italy; Università Vita Salute San Raffaele, Milano - Italy

<sup>2</sup>U.O. Ginecologia e Ostetricia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano - Italy; Università Vita Salute San Raffaele, Milano - Italy

## The crucial role of the nephrologist in the management of pregnancy in women with adult autosomal dominant polycystic kidney disease

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is a genetic kidney disease characterized by gradual kidney enlargement and progressive renal function loss. Pregnancy is a significant risk factor for adverse maternal and fetal outcomes in chronic kidney disease (CKD), regardless of the nephropathy. Women with ADPKD often face concerns about worsening their renal condition and passing the disease on to their offspring. Recent studies show better outcomes due to improved pregnancy surveillance and prior counseling. Risk factors for poor fetal and maternal outcomes include advanced maternal age, pre-existing hypertension, urinary infections, proteinuria, and renal failure.

Collaboration between nephrologists and gynecologists is essential for addressing clinically significant concerns in pregnant women with ADPKD. Nephrologists should play an active role in assisting and supporting pregnant ADPKD patients as part of a multidisciplinary team.

**Keywords:** ADPKD, Counseling, CKD, Pregnancy

## Introduzione

La malattia del rene policistico autosomico dominante dell'adulto (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD) è la malattia renale geneticamente determinata più frequente. Circa 12 milioni di persone in tutto il mondo soffrono di ADPKD, facendone la quarta causa di dialisi tra le diverse patologie renali (1).

I geni responsabili dell'ADPKD, vale a dire PKD1 e PKD2, sono stati individuati oltre 20 anni fa (2). Tuttavia, studi più recenti si concentrano sulla ricerca di altri possibili geni correlati ai fenotipi incerti o difficilmente classificabili. Ogni figlio di un individuo eterozigote per una variante patogena

dell'ADPKD ha il 50% di probabilità di ereditare la malattia. Oltre ai geni, sono stati identificati fattori molecolari, cellulari ed epigenetici che contribuiscono allo sviluppo dell'ADPKD.

Nel corso della vita, gli individui affetti sviluppano progressivamente cisti renali, con un aumento graduale del volume renale complessivo e una progressiva perdita di funzionalità, anche se spesso non manifestano sintomi fino a un'età più avanzata. Le manifestazioni cliniche dell'ADPKD includono ipertensione arteriosa, ingombro addominale, dolore cronico al fianco o lombare, ematuria macroscopica, cisti epatiche e pancreatiche, anomalie vascolari, diverticolosi del colon, infezioni ricorrenti delle vie urinarie e nefrolitiasi. Di solito, i sintomi si presentano nella terza o nella quarta decade di vita e l'insufficienza renale cronica terminale si sviluppa di solito entro 5-10 anni dall'insorgenza della malattia renale.

Considerando la natura ereditaria della patologia e il quadro clinico associato, la gravidanza rappresenta spesso una delle principali preoccupazioni per le donne affette da ADPKD. Esse temono di peggiorare la propria condizione renale o di sviluppare altre complicanze, oltre alla possibilità di trasmettere la malattia ai propri figli.

In questa review ci siamo pertanto proposti di rivedere la letteratura in merito ad ADPKD e gestazione che ancora oggi

Received: July 3, 2023

Accepted: July 3, 2023

### Indirizzo per la corrispondenza:

Francesca Tunesi  
IRCCS Ospedale San Raffaele  
Università Vita Salute San Raffaele  
Via Olgettina 60  
20132 Milano - Italy  
tunesi.francesca@hsr.it



è piuttosto scarsa e, alla luce dei dati disponibili e della nostra esperienza riguardo a questa patologia, di incentivare il ruolo del nefrologo nella gestione multidisciplinare della gravidanza nelle donne affette da ADPKD.

### ADPKD e il desiderio di maternità

Nelle donne affette da ADPKD con una funzionalità renale normale, la fertilità non risulta alterata (3). Tuttavia, negli uomini, la fertilità può essere leggermente compromessa a causa di anomalie degli spermatozoi o della presenza di cisti nel tratto seminale distale (4,5).

Dalla letteratura emerge che le donne con policistosi renale tendono ad avere meno gravidanze. Infatti, solo il 45% delle pazienti in età fertile ha l'intenzione di avere figli, un numero ancora inferiore se le donne presentano già un'insufficienza renale cronica (chronic kidney disease, CKD) (6,7). Questa ridotta propensione alla maternità è correlata principalmente alla preoccupazione riguardante l'ereditarietà della malattia.

L'età media al primo parto risulta simile tra le donne con policistosi renale e la popolazione generale. Tuttavia, le pazienti affette da ADPKD tendono ad avere un numero inferiore di gravidanze, in media soltanto una, rispetto alla popolazione generale (8).

### Counseling

Quando si pianifica una gravidanza, le donne affette da ADPKD devono affrontare decisioni complesse riguardanti la propria salute, nonché gli esiti per la futura prole, inclusa l'ereditarietà della malattia, oltre alle aspettative dei partner e delle famiglie (9). Tuttavia, talvolta l'attenzione e il giudizio sui rischi possono sopraffare la speranza e la positività, portando alla rinuncia. Pertanto, è fondamentale che la discussione sulla gravidanza e la sua pianificazione facciano parte della routine dell'assistenza clinica per tutte le donne affette da ADPKD, soprattutto se già affette da CKD (10,11). È necessaria una valutazione personalizzata del rischio, che comprenda la valutazione della funzionalità renale, della proteinuria e della pressione arteriosa. Inoltre, l'esecuzione di un'ecografia renale, se non è stata effettuata nell'ultimo anno, può essere utile per determinare l'estensione delle cisti e confrontarla con i progressi durante la gravidanza (12).

Un altro aspetto di grande importanza riguardante la gravidanza è l'ereditarietà della malattia. A causa dell'elevata probabilità di trasmissione della malattia, le tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA) possono rappresentare un'opzione allettante per le pazienti con ADPKD che desiderano avere figli sani. Tuttavia, solo il 41% dei nefrologi (e solo il 23% dei nefrologi pediatrici) propone attivamente la PMA alle pazienti. È quindi essenziale che i nefrologi, sia quelli che si occupano di pazienti adulti che quelli che si occupano di pazienti pediatrici, aumentino la loro conoscenza dei

test genetici preimpianto al fine di personalizzare al massimo le cure per i pazienti affetti da malattie renali monogeniche e le loro famiglie (13,14).

### Tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA)

Al fine di facilitare le decisioni riguardanti la pianificazione familiare e di migliorare l'accesso a tali servizi, è opportuno fornire alle pazienti informazioni dettagliate sulle opzioni relative alle tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA) (6,13,15). Negli ultimi decenni, la fecondazione in vitro di terza generazione (IVF) e il test genetico preimpianto (PGT) sono stati utilizzati con successo per garantire la nascita di bambini non affetti da ADPKD (14,16). Come precedentemente accennato, i genitori affetti da ADPKD hanno il 50% di probabilità di trasmettere la malattia ai loro figli, ma, grazie al PGT, questo rischio può essere ridotto all'1%-2% (17). Tuttavia, il test genetico preimpianto è possibile solo se viene identificata la mutazione responsabile della malattia nella famiglia e se viene sviluppato un test genetico su singola cellula. In alcune famiglie affette da ADPKD, la complessità della penetranza variabile causata da alleli polimorfi e varianti modificatrici può complicare la consulenza genetica e rendere impossibile il test genetico preimpianto (18). Purtroppo, le tecniche di PMA possono presentare alcuni limiti che possono contribuire a insuccessi. Per esempio, il PGT è tecnicamente complesso e a volte può fornire risultati falsi negativi (7). Inoltre, i rischi per la salute associati alla fecondazione in vitro includono un aumento del rischio di gravidanze multiple, un lieve aumento del rischio di malformazioni congenite, una sindrome da iperstimolazione ovarica, una gravidanza ectopica e il livello di stress e ansia legati alla procedura di prelievo degli ovociti (19).

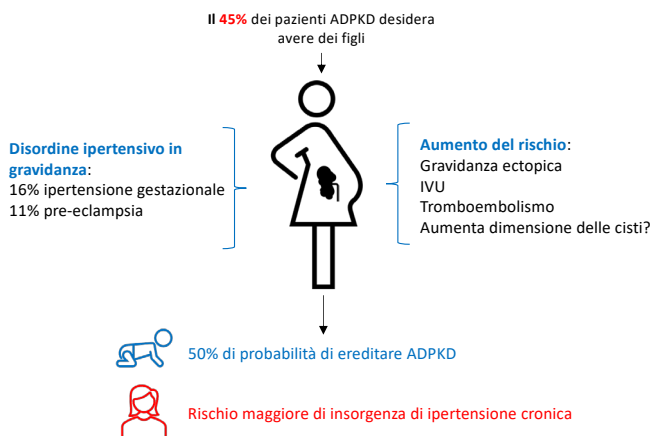
### Gravidanza in caso di ADPKD

#### Outcome materno-fetale

È noto da precedenti revisioni sistematiche che le pazienti con malattia renale cronica presentino un rischio più elevato di esiti avversi sia per la madre che per il feto, rispetto alle donne con una funzione renale normale. Tuttavia, l'influenza di ADPKD sulla gravidanza rimane ancora incerta e non esiste a tutt'oggi un numero sufficiente di studi al riguardo (20). Per le donne affette da ADPKD con una pressione arteriosa normale e una funzione renale normale, di solito si registra un esito favorevole della gravidanza, paragonabile a quello osservato nella popolazione generale (21-23).

Uno studio retrospettivo ha rilevato un'incidenza leggermente maggiore di parto prematuro e di ritardo di crescita intrauterino nelle donne con ADPKD rispetto ai controlli sani, anche se tali risultati non hanno raggiunto la significatività statistica e restano segnalazioni isolate (8). D'altra parte, è stato osservato che la gravidanza potrebbe contribuire all'aumento delle dimensioni delle cisti sia nel rene che nel fegato,





**Fig. 1** - Panoramica della gravidanza in caso di malattia del rene policistico autosomico dominante (ADPKD). IVU: infezione delle vie urinarie.

come evidenziato da casi clinici e studi su modelli animali, a causa dell'effetto promotore degli estrogeni. Tuttavia, gli studi di coorte hanno riportato risultati contrastanti anche su questo aspetto che non è stato delineato con certezza assoluta, anche se è altamente probabile (24-29).

Rispetto alla popolazione generale, non sono state riscontrate differenze significative nei tassi di aborto spontaneo, aborto volontario o morti fetali nella popolazione ADPKD (8,23). Tuttavia, si è osservato un aumento dei tassi di sofferenza fetale e di induzione del parto nelle donne con ADPKD (8,23). È plausibile comunque ipotizzare che l'ADPKD di per sé non peggiori significativamente l'esito fetale, considerando che solo un numero non significativo di donne ha riportato gravi complicazioni durante la gravidanza.

L'insufficienza renale pre-esistente, l'ipertensione e l'età materna avanzata sono invece noti come importanti fattori di rischio per un esito sfavorevole del feto in molte patologie renali (30). Inoltre, rispetto alle donne ipertese della stessa età, le donne affette da ADPKD che hanno avuto più di tre gravidanze sembrano mostrare una ridotta funzione renale all'aumentare dell'età (23). Lo sviluppo di pre-eclampsia nelle pazienti con ADPKD è strettamente correlato a un'insorgenza precoce di ipertensione cronica (34 anni contro 45 anni) (12). Non è noto se i problemi correlati alla gravidanza, come l'insorgenza o il peggioramento dell'ipertensione e della pre-eclampsia o altre variabili, siano responsabili della minore sopravvivenza renale.

### ***Ipertensione in gravidanza***

L'ipertensione arteriosa è il sintomo prodromico in corso di ADPKD e può insorgere in età giovanile (31). È stimato inoltre che circa il 70% dei pazienti affetti da ADPKD in età adulta sia iperteso, anche in presenza di normofunzione renale. L'ADPKD rappresenta quindi un fattore di rischio durante la gravidanza per lo sviluppo di ipertensione, il peggioramento

del controllo di un'ipertensione pre-esistente e lo sviluppo di pre-eclampsia (e di pre-eclampsia sovrapposta) (8,32-34). Circa un quarto delle donne in gravidanza sviluppa complicanze ipertensive: il 16% presenta ipertensione gestazionale, mentre l'11% sviluppa pre-eclampsia (23).

Le donne con disturbi ipertensivi in gravidanza presentano tassi di sopravvivenza fetale inferiori e pesi alla nascita più bassi rispetto a quanto osservato per le gravidanze senza complicanze ipertensive (21). Ciò suggerisce che il controllo della pressione arteriosa durante la gravidanza sia di fondamentale importanza in caso di ADPKD (35). Lo sviluppo della pre-eclampsia nelle donne con ADPKD è uno dei principali fattori, infatti, che contribuiscono a un esito sfavorevole della gravidanza.

La pre-eclampsia e la CKD condividono l'ipertensione e la proteinuria, rendendo difficile la diagnosi differenziale. Tuttavia, la patogenesi della pre-eclampsia è associata a una placentazione anormale, mentre i flussi Doppler placentari normali (indice di resistenza < 0,58 (36)) possono essere indicativi di CKD (37). È anche possibile distinguere tra pre-eclampsia e CKD quantificando il rapporto tra i livelli circolanti di sFlt-1/PlGF: in uno studio prospettico su 76 pazienti, il rapporto sFlt-1/PlGF era più basso nei casi di CKD, mentre era più alto nei casi di pre-eclampsia (38).

Diversi farmaci antipertensivi utilizzati per trattare l'ipertensione cronica non possono essere utilizzati in gravidanza. In particolare, l'esposizione ad ACE-inibitori e sartanici nel secondo e nel terzo trimestre può causare gravi anomalie alla nascita come agenesia renale, insufficienza renale, morte fetale e insufficienza renale acuta materna, soprattutto nelle fasi finali della gravidanza (39). Prima di cercare una gravidanza, ACE-inibitori e sartanici devono essere interrotti e le pazienti devono essere stabilizzate con antipertensivi sicuri per l'uso in corso di gestazione.





I target ottimali di 125/75 (40), che rappresentano lo standard di riferimento nel trattamento dell'ipertensione arteriosa nell'ADPKD, potrebbero non essere adatti durante la gravidanza.

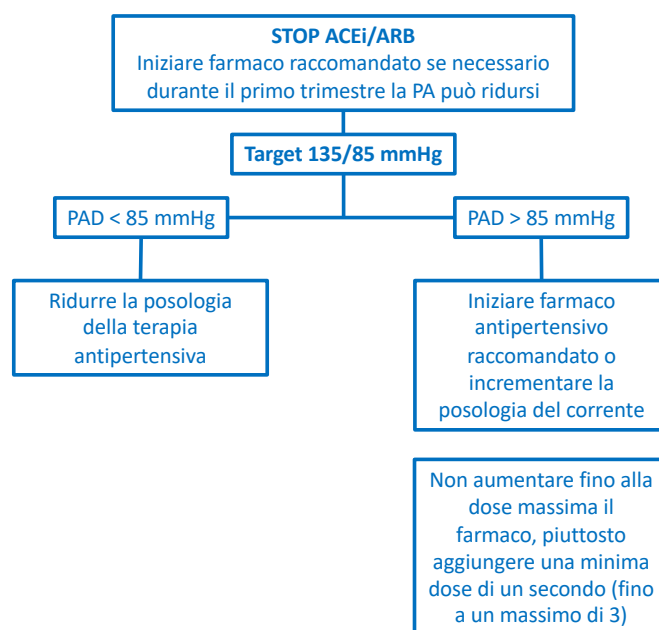
Nella loro revisione, Von Dadelszen et al., che hanno incluso 45 studi controllati randomizzati con 3.773 donne affette da disordine ipertensivo in gravidanza da lieve a moderata, hanno riscontrato una correlazione tra una diminuzione della pressione arteriosa media (MAP) e un ritardo nella crescita fetale. Un maggiore calo della MAP con la terapia antipertensiva è stato associato a una maggiore incidenza di neonati piccoli per l'età gestazionale (SGA) e a un peso medio alla nascita inferiore (41). Tuttavia, Abalos et al., nella loro meta-analisi, che comprendeva 63 studi (incluso lo studio citato sopra) con 5.909 partecipanti, non hanno trovato tale correlazione (42). Lo studio internazionale CHIPS (Control of Hypertension In Pregnancy Study) è stato progettato per valutare se un controllo "meno rigoroso" della PA (obiettivo di pressione arteriosa diastolica (PAD) di 100 mmHg) rispetto a un controllo "più rigoroso" con obiettivo PAD di 85 mmHg potesse portare benefici per il bambino senza aumentare il rischio per la



madre. Si è dimostrato che un controllo meno rigoroso della pressione (obiettivo PAD di 85 mmHg) è vantaggioso per la madre senza comportare rischi perinatali (43).

Le attuali Linee Guida del National Institute for Clinical Excellence (NICE) raccomandano di trattare le pazienti non affette da CKD che presentano una pressione arteriosa di 140/90 mmHg o superiore, con obiettivi di 135/85 mmHg (39). La Società Internazionale per lo Studio dell’Ipertensione in Gravidanza (ISSHP) raccomanda un obiettivo di PAD di 85 mmHg come target per la terapia antipertensiva, indipendentemente dalla pressione arteriosa sistolica (PAS) (44).

<p><b>IPERTENSIONE CRONICA</b> PA&gt;140/90 mmHg</p> <p> Prima di gravidanza o presente &lt; 20 settimane di gravidanza</p>	<p><b>IPERTENSIONE GESTAZIONALE</b> PA&gt;140/90 mmHg</p> <p> Diagnosticata &gt; 20 settimane di gravidanza</p>
<p><b>PRE-ECLAMPZIA O SUPERIMPOSTED PRE-ECLAMPZIA (quando su ipertensione cronica)</b></p> <p>Proteinuria (300 mg/24h)      Aumento AST/ALT Cr sierica &gt; 1,1 mg/dL o 2x      Edema polmonare Trombocitopenia                      Sintomi cerebrali/della vista</p> <p><b>CKD O PRE-ECLAMPZIA?</b></p> <p> Anomalie nel Doppler delle arterie uterine (quando media delle due) ha IR ≥ 0,58 (Coleman et al.)</p> <p> Rapporto sFlt-1/PIGF (si veda Rolfo et al.)</p>	



**Fig. 2** - Sopra la diagnosi dei disturbi ipertensivi in gravidanza; sotto flowchart proposta di trattamento dei disturbi ipertensivi in gravidanza. PA: pressione arteriosa; Cr: creatinina; IR: indice di resistenza; PAD: pressione arteriosa diastolica.

Nelle donne affette da ADPKD, è fondamentale un rigoroso controllo della pressione arteriosa. La loro pressione sanguigna dovrebbe essere monitorata frequentemente durante la gravidanza e si dovrebbe raggiungere un obiettivo di 135/85 mmHg. Tuttavia, questa raccomandazione non è supportata da prove definitive, poiché non esistono studi che abbiano fornito una risposta definitiva a questa domanda nelle donne in gravidanza con ADPKD.

Le donne in gravidanza mostrano spesso riluttanza ad assumere farmaci. Nove su dieci donne in gravidanza che assumono farmaci antipertensivi hanno dimostrato un’aderenza subottimale, sia intenzionale che involontaria (45). Pertanto, è importante che il nefrologo aiuti la paziente a comprendere l’importanza della terapia e a seguirne correttamente l’assunzione.

**Altre complicanze**

Un’altra complicanza importante correlata all’ADPKD durante la gravidanza è la tromboembolia (32). A causa dell’ingrandimento dei reni, in particolare del rene destro, e dell’ingrossamento del fegato, le vene iliache e la vena cava inferiore possono essere compresse, aumentando il rischio trombotico e di embolia polmonare (46,47). Lo stato pro-coagulante della gravidanza aumenta ulteriormente questo rischio. Le Linee Guida di pratica clinica per la gravidanza raccomandano l’uso di una bassa dose di aspirina (75-150 mg al giorno) per ridurre il rischio di pre-eclampsia in tutte le donne con malattia renale cronica in generale durante la gravidanza (48). Non esiste a tutt’oggi una Linea Guida delineata per l’ADPKD.

Tuttavia nell’ADPKD, l’uso dell’acido acetilsalicilico deve essere considerato con cautela a causa del rischio elevato di sanguinamento, soprattutto nelle donne con aneurismi cerebrali o emorragia cistica ricorrente (48,49) e pertanto tale decisione deve essere personalizzata nei singoli casi.

Le donne con ADPKD presentano inoltre un tasso più elevato di gravidanze ectopiche, il che potrebbe indicare problemi strutturali nelle tube di Falloppio (23,50). Inoltre, l’ADPKD è associata a un’incidenza più alta di infezioni delle vie urinarie (IVU) durante la gravidanza (8). Pertanto, queste donne dovrebbero ricevere una profilassi antibiotica dopo una singola IVU confermata, con o senza sintomi, durante la gravidanza (48).

La scelta del tipo di parto infine dovrebbe essere basata sulla stabilità della paziente e sulla sua prossimità al termine della gestazione. Nei casi in cui la paziente presenti un aneurisma cerebrale, un’emorragia cerebrale durante il travaglio o uno stato clinico e neurologico sfavorevole, il taglio solitamente è mandatorio (51-53).

**CKD**

Le donne con ADPKD e insufficienza renale cronica (CKD) devono essere sottoposte a monitoraggio assiduo e



costante durante tutta la gravidanza per il rischio più elevato di ipertensione gestazionale e di pre-eclampsia (3), data la presenza di due fattori predisponenti, quali la CKD e l'ADPKD.

La gravidanza nelle pazienti con insufficienza renale terminale (ESKD) è rara ed è associata purtroppo a un esito fetale sfavorevole. Al contrario, l'esito della gravidanza nelle pazienti in terapia sostitutiva (preferibilmente emodialisi (54)) è generalmente migliore, con un tasso complessivo di esiti positivi per il feto del 76% (50). Sono state segnalate anche alcune gravidanze di successo in donne con ADPKD in emodialisi, come nel caso riportato da Jung JH et al. (21). Tuttavia, si tratta di singoli casi da cui non si possono trarre conclusioni definitive.

Nelle popolazioni con CKD, i tagli cesarei sono più frequenti (55). Non ci sono studi estesi che indichino come le dimensioni dei reni e del fegato influenzino la scelta delle procedure ostetriche. I gruppi di studio suggeriscono solo il taglio cesareo per le donne con grandi cisti e sanguinamento recente o significativo (56,57).

Dopo la gravidanza, il follow-up della popolazione di Wu et al. ha confermato l'alto rischio di CKD, proteinuria e ipertensione cronica tra i pazienti con ADPKD. Tuttavia, è possibile che queste manifestazioni rappresentino la progressione naturale della patologia, indipendentemente dalla gravidanza e/o dalla multiparità (8,58,59). Sebbene l'impatto di quest'ultimo fattore non sia coerente tra gli studi, l'ipertensione e un numero maggiore di gravidanze (più di tre) sembrano influenzare la progressione della malattia renale cronica.

Secondo le Linee Guida, è consigliato un approccio multidisciplinare che includa un ostetrico e un nefrologo consulente o un medico esperto per fornire una consulenza pre-gravidanza alle donne con CKD che stanno considerando una gravidanza (48).

## Conclusioni

La gestione della gravidanza nelle donne affette da malattia del rene policistico è spesso caratterizzata da incertezza e ansia. Le principali preoccupazioni riguardano l'ereditarietà della malattia, il possibile deterioramento della funzione renale e le complicanze correlate alla gravidanza, come la pre-eclampsia e il travaglio pretermine.

I recenti progressi nei test genetici preimpianto e nei metodi di procreazione medicalmente assistita (PMA) hanno ridotto il rischio di trasmissione della malattia dal 50% all'1-2%. Tuttavia, tali procedure rimangono costose e poco accessibili e spesso le donne ne sono poco informate.

Nel caso della malattia del rene policistico, sono presenti ulteriori fattori di rischio per la madre e il feto, che richiedono una gestione ottimale. Questi includono il controllo dell'ipertensione, il trattamento delle infezioni e delle emorragie ricorrenti e delle infezioni, nonché una valutazione rigorosa della funzionalità renale e del volume addominale.

Tuttavia, quando la funzione renale è preservata, la pressione arteriosa è sotto controllo e le eventuali complicanze vengono monitorate attentamente, gli outcome materno-fetali sembrano essere simili a quelli delle donne sane.

Il ruolo del nefrologo nella gestione multidisciplinare durante la gravidanza, spesso sottovalutato, è invece cruciale. La sua esperienza nella gestione delle malattie renali e delle complicanze specifiche della gravidanza può contribuire a ridurre i rischi e a migliorare la salute materna e fetale. È importante sensibilizzare al massimo la comunità nefrologica sull'importanza del nostro ruolo durante la gravidanza e incoraggiare ulteriori ricerche in questa area vitale, in particolare per malattie complesse come l'ADPKD.

## Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.  
Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.  
Authors contribution: All Authors contributed equally to this manuscript.

## Bibliografia

1. Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2017;69(3)(suppl 1): A7-A8. [CrossRef PubMed](#)
2. Rossetti S, Hopp K, Sikkink RA, et al. Identification of gene mutations in autosomal dominant polycystic kidney disease through targeted resequencing. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(5):915-933. [CrossRef PubMed](#)
3. Vora N, Perrone R, Bianchi DW. Reproductive issues for adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(2):307-318. [CrossRef PubMed](#)
4. Kanagarajah P, Ayyathurai R, Lynne CM. Male infertility and adult polycystic kidney disease--revisited: case report and current literature review. *Andrologia.* 2012 May;44 Suppl 1:838-41. [CrossRef PubMed](#)
5. Li W, Liu G, Zhao X, et al. Genetic testing, ultrasonography and preimplantation genetic testing of men with autosomal dominant polycystic kidney disease in Hunan, China. *Andrologia.* 2022;54(1):e14273. [CrossRef PubMed](#)
6. Sun M, Xue C, Lu Y, et al. The fertility willingness and acceptability of preimplantation genetic testing in Chinese patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):147. [CrossRef PubMed](#)
7. Swift O, Vilar E, Rahman B, Side L, Gale DP. Attitudes in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Toward Prenatal Diagnosis and Preimplantation Genetic Diagnosis. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2016;20(12):741-746. [CrossRef PubMed](#)
8. Wu M, Wang D, Zand L, et al; W. M. et al. Pregnancy outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease: a case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(5): 807-812. [CrossRef PubMed](#)
9. Tong A, Brown MA, Winkelmayer WC, Craig JC, Jesudason S. Perspectives on pregnancy in women with CKD: A semi-structured interview study. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(6): 951-961. [CrossRef PubMed](#)
10. Fitzpatrick A, Mohammadi F, Jesudason S. Managing pregnancy in chronic kidney disease: improving outcomes for mother and baby. *Int J Womens Health.* 2016;8:273-285. [CrossRef PubMed](#)



11. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, et al. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(8):2011-2022. [CrossRef PubMed](#)
12. McBride L, Wilkinson C, Jesudason S. Management of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) during pregnancy: risks and challenges. *Int J Womens Health*. 2020;12:409-422. [CrossRef PubMed](#)
13. Chapman AB, Devuyt O, Eckardt KU, et al; Conference Participants. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2015;88(1):17-27. [CrossRef PubMed](#)
14. Snoek R, Stokman MF, Lichtenbelt KD, et al. Preimplantation genetic testing for monogenic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(9):1279-1286. [CrossRef PubMed](#)
15. Zhou C, Mei C, Xue C. Preimplantation Genetic Diagnosis of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Applied in China. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(5):767. [CrossRef PubMed](#)
16. Berckmoes V. et al., SPO19 Preimplantation genetic testing for polycystic kidney disease is an option for affected families, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 33, Issue suppl\_1, May 2018, Page i353. [CrossRef](#)
17. Murphy EL, Droher ML, DiMaio MS, Dahl NK. Preimplantation Genetic Diagnosis Counseling in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(6):866-872. [CrossRef PubMed](#)
18. Rossetti S, Consugar MB, Chapman AB, et al; CRISP Consortium. Comprehensive molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(7):2143-2160. [CrossRef PubMed](#)
19. Kawwass JF, Badell ML. Maternal and fetal risk associated with assisted reproductive technology. *Obstet Gynecol*. 2018;132(3):763-772. [CrossRef PubMed](#)
20. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, et al. Factors affecting the progression of renal disease in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 1992;41(5):1311-1319. [CrossRef PubMed](#)
21. Jung JH, Kim MJ, Lim HJ, et al. Successful pregnancy in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease on long-term hemodialysis. *J Korean Med Sci*. 2014;29(2):301-304. [CrossRef PubMed](#)
22. Schrier RW, Brosnahan G, Cadnapaphornchai MA, et al. Predictors of autosomal dominant polycystic kidney disease progression. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(11):2399-2418. [CrossRef PubMed](#)
23. Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA. Pregnancy outcome and its relationship to progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 1994; 5(5):1178-1185. [CrossRef PubMed](#)
24. Daneshgar N, Liang PI, Lan RS, et al. Elamipretide treatment during pregnancy ameliorates the progression of polycystic kidney disease in maternal and neonatal mice with PKD1 mutations. *Kidney Int*. 2022;101(5):906-911. [CrossRef PubMed](#)
25. Gevers TJ, Drenth JP; G. T.J.G. and D. J.P.H. Diagnosis and management of polycystic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(2):101-108. [CrossRef PubMed](#)
26. Chapman AB. Cystic disease in women: clinical characteristics and medical management. *Adv Ren Replace Ther*. 2003;10(1):24-30. [CrossRef PubMed](#)
27. Chaudhary S, Qian Q. 57 Hepatic cyst rupture as a presenting feature of ADPKD. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(4):B31. [CrossRef](#)
28. Savige J, Mallett A, Tunnicliffe DJ, Rangan GK. KHA-CARI Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Guideline: Management of Polycystic Liver Disease. *Semin Nephrol*. 2015;35(6):618-622.e5. [CrossRef PubMed](#)
29. Gimpel C, Bergmann C, Bockenhauer D, et al. International consensus statement on the diagnosis and management of autosomal dominant polycystic kidney disease in children and young people. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(11):713-726. [CrossRef PubMed](#)
30. Surian M, Imbasciati E, Cosci P, et al. Glomerular disease and pregnancy. A study of 123 pregnancies in patients with primary and secondary glomerular diseases. *Nephron J*. 1984;36(2):101-105. [CrossRef PubMed](#)
31. Chapman AB, Stepniakowski K, Rahbari-Oskoui F. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010;17(2):153-163. [CrossRef PubMed](#)
32. Badejoko OO, Dada OF, Ubom AE, Ajayeoba OT. Suspected pulmonary embolism postcesarean section in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Niger Med J*. 2020;61(4):223-225. [CrossRef PubMed](#)
33. Loeffler CL, Macri CJ, Bathgate SL, Freese L, Larsen JW. Autosomal dominant polycystic kidney disease in pregnancy complicated by twin gestation and severe preeclampsia: a case report. *J Reprod Med*. 2005;50(5):370-372. [PubMed](#)
34. Minelli F. et al., FP045 Maternal foetal outcomes in pregnant women with polycystic kidney disease: high risk for hypertensive disorders of pregnancy. Volume 33, Issue suppl\_1, May 2018, Page i63, [CrossRef](#)
35. Ars E, Bernis C, Fraga G, et al; en nombre del grupo de trabajo de Enfermedades Renales Hereditarias de la Sociedad Española de Nefrología. Consensus document on autosomal dominant polycystic kidney disease from the Spanish Working Group on Inherited Kidney Diseases. Review 2020. *Nefrología (Engl Ed)*. 2022;42(4):367-389. [CrossRef PubMed](#)
36. Coleman MAG, McCowan LME, North RA. Mid-trimester uterine artery Doppler screening as a predictor of adverse pregnancy outcome in high-risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000;15(1):7-12. [CrossRef PubMed](#)
37. Piccoli GB, Zakharova E, Attini R, et al. Pregnancy in chronic kidney disease: need for higher awareness. a pragmatic review focused on what could be improved in the different CKD stages and phases. *J Clin Med*. 2018;7(11):415. [CrossRef PubMed](#)
38. Rolfo A, Attini R, Tavassoli E, et al. Is It Possible to Differentiate Chronic Kidney Disease and Preeclampsia by means of New and Old Biomarkers? A Prospective Study. *Dis Markers*. 2015;2015:127083. [CrossRef PubMed](#)
39. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy. London: RCOG Press; 2010 Aug. [PubMed](#).
40. Irazabal MV, Abebe KZ, Bae KT, et al; HALT Investigators. Prognostic enrichment design in clinical trials for autosomal dominant polycystic kidney disease: the HALT-PKD clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(11):1857-1865. [CrossRef PubMed](#)
41. von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet*. 2000;355(9198):87-92. [CrossRef PubMed](#)
42. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 1;10(10):CD002252. [CrossRef PubMed](#)
43. Magee LA, von Dadelszen P, Singer J, et al; CHIPS Study Group\*. The CHIPS Randomized Controlled Trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study): Is Severe Hypertension Just an Elevated Blood Pressure? *Hypertension*. 2016;68(5):1153-1159. [CrossRef PubMed](#)
44. Magee LA, Brown MA, Hall DR, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy



- classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2022;27:148-169. [CrossRef PubMed](#)
45. Helou A, Stewart K, George J. Adherence to anti-hypertensive medication in pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 2021;25:230-234. [CrossRef PubMed](#)
  46. Basheer M, Saad E, Assy N. Pulmonary Embolism in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Patient Induced by Inferior Vena Cava Mechanical Compression. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2021; 8(8):002767. [CrossRef PubMed](#)
  47. Yin X, Blumenfeld JD, Riyahi S, et al. Prevalence of Inferior Vena Cava Compression in ADPKD. *Kidney Int Rep.* 2020;6(1):168-178. [CrossRef PubMed](#)
  48. Wiles K, Chappell L, Clark K, et al. Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease. *BMC Nephrol.* 2019;20(1): 401. [CrossRef PubMed](#)
  49. Graf S, Schischma A, Eberhardt KE, Istel R, Stiasny B, Schulze BD. Intracranial aneurysms and dolichoectasia in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(5):819-823. [CrossRef PubMed](#)
  50. Milutinovic J, Fialkow PJ, Agodoa LY, Phillips LA, Bryant JJ. Fertility and pregnancy complications in women with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Obstet Gynecol.* 1983;61(5):566-570. [PubMed](#)
  51. Onat T, Daltaban İS, Tanın ÖŞ, Kara M. Rupture of cerebral aneurysm during pregnancy: a case report. *Turk J Obstet Gynecol.* 2019;16(2):136-139. [CrossRef PubMed](#)
  52. Gately R, Lock G, Patel C, Clouston J, Hawley C, Mallett A. Multiple Cerebral Aneurysms in an Adult With Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *Kidney Int Rep.* 2020; 6(1):219-223. [CrossRef PubMed](#)
  53. Kim YW, Neal D, Hoh BL. Cerebral aneurysms in pregnancy and delivery: pregnancy and delivery do not increase the risk of aneurysm rupture. *Neurosurgery.* 2013;72(2): 143-149. [CrossRef PubMed](#)
  54. Klinkert J, Koopman MG, Wolf H. Pregnancy in a patient with autosomal-dominant polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998;76(1):45-47. [CrossRef PubMed](#)
  55. Fitzpatrick A, Venugopal K, Scheil W, McDonald SP, Jesudason S. The spectrum of adverse pregnancy outcomes based on kidney disease diagnoses: A 20-year population study. *Am J Nephrol.* 2019;49(5):400-409. [CrossRef PubMed](#)
  56. Gouveia IF, Silva JR, Santos C, Carvalho C. Maternal and fetal outcomes of pregnancy in chronic kidney disease: diagnostic challenges, surveillance and treatment throughout the spectrum of kidney disease. *J Bras Nefrol.* 2021;43(1): 88-102. [CrossRef PubMed](#)
  57. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, et al. Pregnancy in Chronic Kidney Disease: questions and answers in a changing panorama. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(5): 625-642. [CrossRef PubMed](#)
  58. Cornec-Le GE, Treguer L, Sawadogo T, Benarbia S, Le MY. Clinical factors predicting renal outcome in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): results of the genkyst registry," *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. Conference, no. var.pagings, p. i81. *Online (Bergh).* 2013. [CrossRef](#)
  59. Pillai RN, Archana A, Youssouf S, Carr S, Singhal T. *Management of adult polycystic kidney disease in pregnancy: 10-year outcome from a multidisciplinary team clinic.* Vol 120. BJOG; 2013:38. [Online], Available [Online](#).



# Trapianto di rene: differenze di genere

Anna Laura Fantuzzi<sup>1</sup>, Elisa Berri<sup>2</sup>, Lida Tartaglione<sup>3</sup>, Rossella Giannini<sup>4</sup>, Sara Dominjanni<sup>5</sup>, Silvia Porreca<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Dietista già Coordinatore Nutrizione e Dietetica Aziendale, AUSL Modena, Comitato Scientifico ASAND (Associazione Scientifica Alimentazione Nutrizione e Dietetica) - Italy

<sup>2</sup>Dietista, Dipartimento di Cure Primarie, AUSL-IRCCS di Reggio Emilia - Italy

<sup>3</sup>Dirigente Medico, UOC Nefrologia, AOU Policlinico Umberto I di Roma - Italy

<sup>4</sup>Dietista, SSD Malattie del Metabolismo e Nutrizione Clinica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena - Italy

<sup>5</sup>Dirigente Medico, UOC Nefrologia e Dialisi Ospedale Sant'Eugenio, ASL Roma 2, Roma - Italy

<sup>6</sup>Dirigente Medico, U.O. C. di Nefrologia e Dialisi, P.O. "Di Venere", Bari - ASL BA - Italy

## Renal transplant: gender differences

Renal transplantation represents the best treatment for end-stage kidney disease, leading to improved quality of life and life-expectancy for most of the patients. However, gender disparities are evident both in access and in outcomes of kidney transplantation. Women on dialysis are less likely to be on the waiting list for kidney transplantation and to receive an organ from a deceased donor or living donor. Several biological and sociocultural aspects could explain this disparity. On the contrary, more women than men are living kidney donors. Italian women are the first organ donors for living transplants in Europe. The gender difference in living donation is certainly affected by different comorbidities, but such a marked trend highlights a greater predisposition to donate of women, especially in the family context. Some differences are also found in kidney outcomes, even not fully understood. Our paper analyzes the main differences in different aspects of kidney transplantation related to gender, including nutritional aspects.

**Keywords:** Gender, Kidney transplantation, Organ donation, Sex

## Introduzione

Il trapianto di rene rappresenta la migliore forma di terapia sostitutiva per i pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD) poiché offre una migliore qualità della vita, un beneficio in termini di sopravvivenza e, anche dal punto di vista socioeconomico, è gravato da minori costi rispetto alla dialisi cronica. Tuttavia, ancora oggi è possibile osservare disparità di genere e di sesso che rimangono prevalenti nelle differenze di accesso al trapianto e nell'outcome del trapianto stesso. Bisogna ricordare infatti che il sesso, attributo biologico che include tratti anatomici ed endocrini, è diverso dal genere, che include gli aspetti sociali, psicologici e culturali della propria identità. Anche se a volte questi termini sono usati in modo intercambiabile, il sesso e il genere dovrebbero

essere considerati concettualmente distinti, ognuno con potenziali influenze sulle scelte dei pazienti, verso sé stessi e verso gli altri. Negli ultimi decenni c'è stata una crescente consapevolezza che il sesso e il genere sono determinanti importanti della progressione della malattia renale, nell'accesso al trapianto renale, nell'esito del trapianto renale e nella risposta alle terapie. I dati sembrano dimostrare che le donne hanno meno probabilità degli uomini di ricevere trapianti di rene da donatore vivente o deceduto, ma hanno maggiori probabilità di essere donatrici di rene viventi. Inoltre, le donne hanno meno probabilità di essere inserite in lista d'attesa per il trapianto di rene da donatore deceduto e, quando lo sono, aspettano più a lungo. In questo articolo tratteremo essenzialmente l'influenza del sesso e del genere sull'inserimento e sui tempi d'attesa di trapianto renale, sulla donazione dell'organo e sugli outcome del rene trapiantato. Una riflessione a parte è dedicata al supporto nutrizionale, che gioca ancora un ruolo considerevole dopo il trapianto e che, per la sua peculiarità, vede nelle donne importanti partner nella realizzazione degli obiettivi di cura.

## Inserimento in lista e attesa di trapianto di rene

Ci sono molte considerazioni relative al sesso (e al genere) quando si fornisce assistenza ai pazienti in attesa di un

**Received:** May 20, 2023  
**Accepted:** June 26, 2023  
**Published online:** August 5, 2023

**Indirizzo per la corrispondenza:**  
Anna Laura Fantuzzi  
Via Bismantova 4  
42019 Scandiano (RE) - Italy  
annalaurafantuzzi@gmail.com





trapianto di organi. Quando sono in dialisi, le donne hanno meno probabilità di essere in lista d'attesa per il trapianto di rene e di ricevere un organo da donatore deceduto o da donatore vivente, mentre, al contrario, più donne che uomini sono donatori di rene viventi. L'analisi specifica per singoli paesi potrebbe rivelare ulteriori disuguaglianze nel processo di donazioni di rene che mettono le donne in una posizione di svantaggio.

I dati principali in tal senso li troviamo negli Stati Uniti. Sulla base di quanto pubblicato dall'Organ Procurement and Transplantation Network, al 23 settembre 2021, le donne rappresentavano solo circa il 38% di tutti i candidati al trapianto di rene in lista d'attesa (34.478 donne elencate su un totale di 90.230) (1) (Fig. 1). Questo squilibrio tra i sessi esiste in tutte le liste di organi solidi, a eccezione del trapianto di polmone. Diversi studi negli Stati Uniti hanno dimostrato che le donne con End Stage Renal Disease (ESRD) hanno minore accesso al trapianto di rene rispetto agli uomini, anche dopo l'aggiustamento per le caratteristiche demografiche e cliniche (2,3). Sono state descritte varie ragioni per cui ci sono meno donne in lista d'attesa per il trapianto di rene. Una di queste è la visione della donna come più fragile da parte di medici e operatori sanitari, che sono pertanto meno propensi a discutere il trapianto di rene come opzione di terapia sostitutiva renale (4). Da uno studio clinico, cross-sectional, condotto su circa 400 pazienti negli Stati Uniti, le donne sembra abbiano 1,45 volte più probabilità di non aver avuto, come opzione terapeutica, alcuna discussione sul trapianto di rene e questa disparità è ancora maggiore nelle donne in età avanzata (5). Sebbene studi precedenti abbiano dimostrato disparità

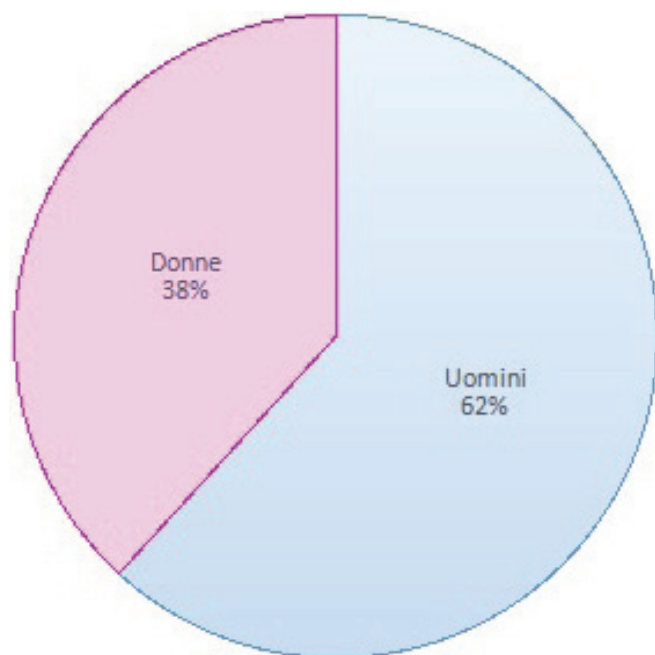


Fig. 1 - Candidati al trapianto di rene in lista d'attesa USA settembre 2021.

nei tempi di attesa e nella percentuale di trapianto, dati più recenti hanno dimostrato che la principale disparità esiste nell'accesso alla lista d'attesa (3, 6). Anche dopo l'inizio della valutazione del trapianto di rene, gli studi hanno dimostrato che il genere femminile così come l'età, la razza nera e il diabete sono tutti associati a una minore probabilità di completare la valutazione di inserimento in lista d'attesa e quindi di esservi inseriti ed eventualmente di ricevere un trapianto di rene (7).

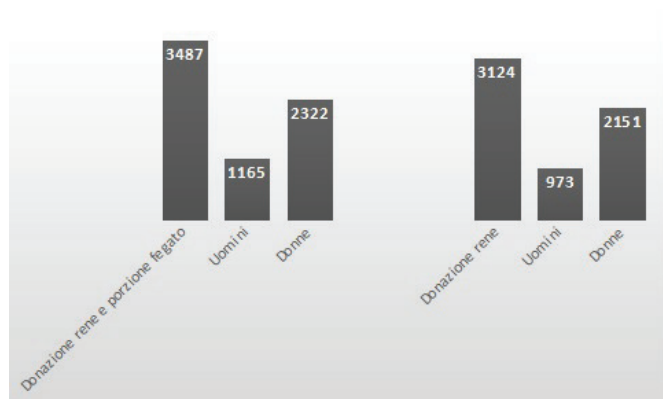
È interessante notare infatti che non sempre sono state riscontrate disparità in tal senso in studi condotti al di fuori degli Stati Uniti. Per esempio, nel Regno Unito (8) e in Francia (9), dove c'è una maggiore possibilità di accesso alle cure, non si sono osservate tali differenze. Tuttavia, secondo quanto riportato dall'Eurotransplant, che raccoglie i dati di Austria, Belgio, Croazia, Germania, Lussemburgo, Norvegia, Slovenia e Ungheria (10), dal 1998 al 2017 il trapianto di rene è stato quello più frequente tra gli organi solidi e ben 34.100 pazienti hanno ricevuto un organo. Di questi, la maggior parte, il 62%, era di sesso maschile. Si osservava anche una maggiore prevalenza di sesso maschile tra i pazienti in lista attiva (11.105, pari al 61% circa). Tale disparità tra i diversi sessi sembrerebbe influenzata da più fattori: socioeconomici, culturali, immunologici (immunizzazioni legate alle gravidanze), malattia di base, comorbidità e così via (10). Anche in Italia, secondo il report relativo agli anni 2000-2019 del Centro Nazionale Trapianti (11), sia nel gruppo dei pazienti adulti che in quello pediatrico la maggior parte era di sesso maschile (circa 60% vs 40%). Sebbene questa differenza possa essere spiegata dalla maggiore incidenza di malattia renale cronica terminale nei pazienti di sesso maschile (12), sembra comunque un divario troppo ampio.

Anche andando ad analizzare il tempo d'attesa di trapianto renale separatamente per i due sessi, si osserva spesso che le donne, una volta inserite in lista d'attesa, hanno meno probabilità rispetto agli uomini di ricevere un trapianto di rene da donatore deceduto (13). In questo caso uno dei fattori principali è quello immunologico, legato a precedenti gravidanze che hanno contribuito allo sviluppo di anticorpi (panel reactive antibodies, PRA). Inoltre, è stato ben documentato che l'immunizzazione aumenta con il numero di gravidanze.

### Donazione di rene

Le donne italiane sono le prime donatrici di organi per trapianti da vivente in Europa. Questo è ciò che emerge dai dati pubblicati dall'Osservatorio sulla Salute del Ministero della Salute Italiano (14).

Secondo i dati riportati dal centro nazionale trapianti nel report del 2019 da una rilevazione sulle differenze di genere nelle donazioni in vita, in Italia le donne che donano i propri organi per un trapianto da vivente sono il doppio degli uomini.

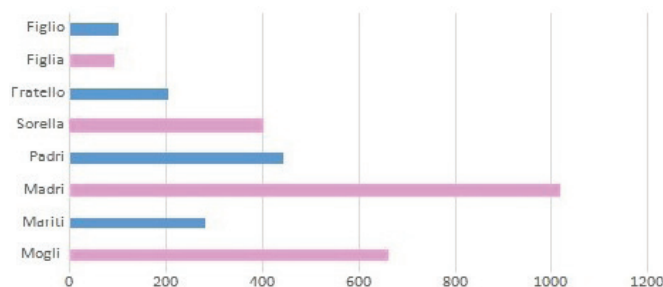


**Fig. 2** - Differenze di genere nei donatori dal 2001 al 2017: Centro Nazionale Trapianti, report 2019.

Dal 2001 al 2017 sono state 3.487 le persone che hanno scelto di donare un rene o una porzione del fegato: 2.322 donne (66,6%) e 1.165 uomini (33,4%). Questo divario è ancora più accentuato per quanto riguarda il solo trapianto di rene: in questo caso la percentuale di donatrici sale al 68,9% (2.151 donne contro 973 uomini) (Fig. 2).

Il dato italiano rappresenta un primato anche a livello europeo. Secondo l'European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM), che prende in analisi l'attività trapiantologica dei paesi membri del Consiglio d'Europa, nel 2017 le donazioni di rene da vivente effettuate da donne sono state in media il 58% del totale, mentre in Italia rappresentano il 70%: una percentuale superiore a quella di tutti gli stati con un volume di trapianti comparabile al nostro, come Spagna (65%), Gran Bretagna e Turchia (55%) e Francia (48%) (15).

Il focus del Sistema Informativo Trapianti permette di osservare alcune differenze anche tra le tipologie di relazione tra donatore e ricevente (Fig. 3). In quasi un caso su tre a donare l'organo sono le madri ai propri figli, pari al 29,2% (1.017 donazioni), mentre i padri rappresentano il 12,7% del totale (442 donazioni). Allo stesso modo le mogli donatrici sono oltre il doppio dei mariti, rispettivamente il 19% e l'8,1% (662 le donne e 281 gli uomini). Maggioranza femminile anche nelle donazioni tra fratelli: nel periodo in esame



**Fig. 3** - Relazione donatore-ricevente nella donazione da vivente.

l'organo è arrivato da 401 sorelle (11,5%) e 240 fratelli (6,9%). Nessuna differenza, invece, nelle donazioni dei figli verso i genitori: le donatrici sono state 92 e i donatori 101. La prevalenza femminile è una peculiarità dunque della donazione da vivente. La differenza di genere nella donazione da vivente risente certamente dell'incidenza di alcune patologie, che, dal punto di vista epidemiologico, interessano i due generi in maniera differente, ma una tendenza così marcata evidenzia una maggiore predisposizione a donare da parte delle donne, soprattutto nel contesto familiare. Altruismo e desiderio di aiutare la famiglia a sopravvivere: queste alcune delle motivazioni che portano le donne, in particolare se mogli, a essere molto più propense a donare un rene al partner che a riceverne uno (16).

L'equilibrio si ristabilisce, sebbene i numeri siano ancora esigui, se si parla di donazioni samaritane, vale a dire quelle effettuate da chi offre un proprio organo per salvare la vita di un malato con il quale non ha alcun legame di tipo familiare o affettivo: in Italia dal 2015 ne abbiamo avute 7, di cui 4 da parte di donne e 3 da parte di uomini.

Come riportato dall'Istituto Superiore di Sanità, da uno studio tedesco e promosso dall'International Society of Nephrology (ISN) e dall'International Federation of Kidney Foundations, emerge inoltre che circa i due terzi dei trapiantati di rene sono uomini, questo sebbene l'universo femminile sia anche quello più soggetto a soffrire degli stadi più gravi della malattia renale cronica, poiché vi è la tendenza a vivere più a lungo rispetto agli uomini, impiegando più tempo a raggiungere uno stadio che richiede un trapianto (17).

La differenza di genere è meno pronunciata per le donazioni di uomini e donne deceduti.

### Andamento del trapianto

Confrontando le differenze sull'andamento e sull'esito del trapianto di rene tra i sessi e i generi, ci sono dati inconcludenti e contrastanti. Anche se alcuni studi hanno mostrato risultati peggiori del trapianto di rene nelle donne rispetto agli uomini, altri hanno mostrato risultati simili tra i sessi. Infatti se, da una parte, il sesso maschile è noto per essere un fattore prognostico indipendente per un peggiore outcome nel trapianto di rene (18), il sesso femminile di solito si associa a una reazione immunitaria umorale più robusta rispetto al sesso maschile (19), in parte legata all'effetto degli ormoni sessuali sull'attivazione immunitaria. La risposta immunitaria più importante può portare a episodi di rigetto più acuti nelle donne, che possono causare in definitiva la perdita di un allotrapianto. D'altra parte, gli studi che hanno mostrato un vantaggio di sopravvivenza dell'organo nelle donne dichiarano una migliore compliance durante il follow-up e alla terapia immunosoppressiva (20). Questo si ritiene che derivi dalle differenze di genere, infatti pare che le donne siano più consapevoli del loro stato di salute e più inclini a seguire

le raccomandazioni dei sanitari. Esistono poi differenze legate al sesso, più che al genere, come dimostrato in studi pre-clinici. Il sesso femminile, per esempio, sembra avere una migliore tolleranza al danno da ischemia-riperfusion (21). Ulteriori studi sono necessari per comprendere pienamente le differenze tra sesso/genere e outcome nel trapianto renale.

## Il supporto nutrizionale nel trapianto renale

Il supporto nutrizionale dei pazienti con malattia renale cronica è multiforme. Per tutta la loro vita i pazienti dovranno affrontare frequenti, complesse e talvolta difficili modificazioni dietetiche (Fig. 4) al fine di preservare la funzione renale e la composizione corporea e di essere protetti dagli effetti collaterali della terapia farmacologica (22). Spesso i pazienti sono confusi dalle differenze tra le diete in corso di insufficienza renale cronica, di emodialisi o di dialisi peritoneale e nel periodo post-trapianto. Alcuni pazienti pensano di potere mangiare e bere quantità illimitate di alimenti dopo il trapianto, e questo determina un introito eccessivo di sodio, grassi e calorie (23).

I dati di letteratura evidenziano come l'obesità sia diventata la problematica nutrizionale più importante nel paziente con trapianto renale. Negli USA, il 34% dei pazienti è in sovrappeso al momento del trapianto e il 25% è obeso. Inoltre, dopo il trapianto, la tendenza al sovrappeso e l'obesità subiscono un peggioramento: a un anno dal trapianto, il 60% dei pazienti presenta un incremento ponderale superiore o uguale al 10% (24,25).

L'obesità non è un fattore di rischio a breve termine, ma sicuramente lo diventa a lungo termine. Alcuni studi hanno dimostrato che l'incremento ponderale non è solo correlato alla terapia farmacologica ma anche alla limitata attività fisica. Pertanto un approccio efficace alla prevenzione dell'obesità

dovrebbe includere una maggiore enfasi sulla attività e sull'esercizio fisico (25).

Il trattamento nutrizionale delle persone sottoposte a trapianto renale ha tre obiettivi principali (23): 1) raggiungere o mantenere un peso corporeo desiderabile; 2) raggiungere o mantenere un introito proteico ottimale; 3) controllare o limitare gli effetti collaterali della terapia immunosoppressiva.

Il raggiungimento/mantenimento di un ottimale introito proteico è una delle sfide del supporto nutrizionale, in quanto uno dei principali effetti metabolici degli steroidi utilizzati nella terapia di mantenimento del trapianto renale è la promozione del catabolismo di aminoacidi e proteine. Durante l'immediato post-trapianto è possibile prevenire la negativizzazione del bilancio azotato aumentando la quota proteica (1,3-1,5 g/kg/die) e assicurando una quota adeguata di energia (30-35 kcal/kg/die) (25). Nel lungo termine invece è necessario normalizzare l'apporto proteico (0,8-1,0 g/kg/die) ed energetico (25-35 kcal/kg/die) (26).

L'intake proteico deve essere monitorato attentamente nel lungo termine attraverso un appropriato follow-up dietetico a tutela della funzionalità renale. Inoltre è opportuno promuovere un regolare esercizio fisico al fine di evitare la perdita di massa muscolare e di favorire il controllo dell'andamento ponderale. A tal proposito è importante verificare con il team multiprofessionale la fattibilità di un programma di attività motoria adeguato al paziente, come allenarsi 3-4 volte a settimana per 20-30 minuti ogni volta o fare 5.000-10.000 passi al giorno (27).

L'elaborazione del piano dietetico deve applicare la migliore evidenza fornita dalla ricerca alle caratteristiche di ogni paziente e inizia con la valutazione dello stato nutrizionale. Il dietista concorda con il paziente un programma di educazione alimentare che utilizza strumenti quali- e/o quantitativi volti al raggiungimento degli obiettivi terapeutici (28). Dal momento che i problemi metabolici tendono a manifestarsi nell'immediato post-trapianto l'intervento nutrizionale dovrebbe essere proposto al paziente già nella fase iniziale (25). La personalizzazione del trattamento è essenziale per promuovere la compliance e garantire il suo effetto terapeutico.

In linea generale può essere utile fornire alcuni strumenti/strategie per facilitare l'adozione di comportamenti adeguati alle esigenze nutrizionali come:

- fornire norme/precauzioni comportamentali (dall'acquisto alla conservazione e alla cottura) per garantire la sicurezza alimentare anche in caso di pasti fuori casa o all'estero (prestare attenzione agli standard di igiene alimentare, al luogo di acquisto e alla tipologia di alimento);
- suggerire come organizzare la spesa per preparare una cucina salutare e contenere i costi;
- approfondire tecniche di preparazione, metodi e segreti per cucinare in modo sostenibile, limitando lo spreco

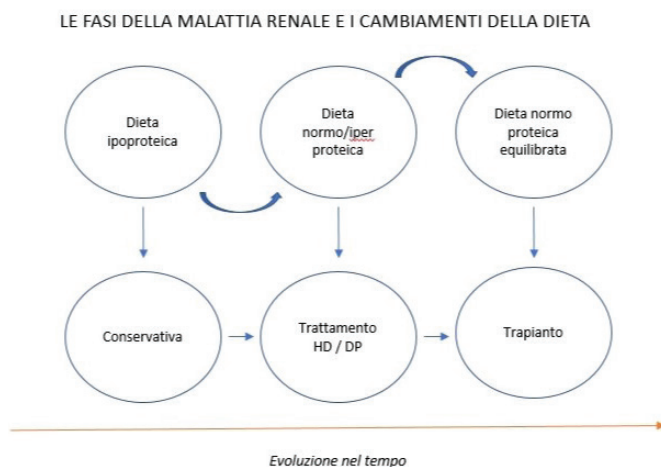


Fig. 4 - Il supporto nutrizionale nella malattia renale cronica.

attraverso acquisti pianificati e adeguati dal punto di vista qualitativo e quantitativo;

- insegnare a elaborare piatti veloci e semplici con i quali comporre un'alimentazione sana, sicura ed equilibrata adatta a tutta la famiglia;
- raccomandare scelte alimentari sane e il consumo di porzioni di dimensioni adeguate.

Per maggiori dettagli, è possibile consultare l'opuscolo sulla sicurezza alimentare dell'USDA: una guida indispensabile per chi è a rischio (29).

La malattia renale cronica richiede ampi cambiamenti nell'alimentazione e nello stile di vita: la scarsa aderenza alla dieta, ai farmaci e ad altri trattamenti può contribuire ad aumentare outcome sfavorevoli. È stata osservata la massima aderenza quando sia l'approccio dietetico che quello educativo sono personalizzati per ciascun paziente e adattati nel tempo al cambiamento dello stile di vita e alle variabili della malattia renale (30). È necessario concentrarsi su un unico obiettivo piuttosto che su obiettivi multipli, creando strategie di apprendimento attivo e di coping (attività pratiche visive come cucinare, creare la lista della spesa, pianificare il menù settimanale), coinvolgendo l'intero "ambiente" alimentare del paziente, nel quale le donne hanno un ruolo che rimane centrale.

## Conclusioni

Nel complesso, vi sono prove crescenti dell'esistenza di disparità nell'accesso delle donne alla valutazione per il trapianto e all'iscrizione in lista e nel tempo di attesa. Ugualmente noto è il dato che le donne sono più inclini alla donazione, soprattutto se si tratta di donatrici viventi. In queste differenze sono importanti sia fattori biologici (legati al sesso) che di tipo socioeconomico, culturale e così via (legati al genere).

È dunque fondamentale continuare ad affrontare queste tematiche con studi ben progettati e incentrati su tali problematiche, al fine di identificare i fattori implicati e di permettere un più equo accesso al trapianto.

Non è da sottovalutare inoltre il ruolo che la donna da sempre ha come riferimento e *health driver* nel costruire e mantenere buone abitudini alimentari, in tutte le culture, quindi il suo coinvolgimento diventa particolarmente importante quando la donna stessa o un familiare hanno un problema di salute renale (12).

## Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Authors contribution: All Authors contributed equally to this manuscript.

## Bibliografia

1. Hart A, Lentine KL, Smith JM, et al. OPTN/SRTR 2019 annual data report: kidney. *Am J Transplant*. 2021;21(suppl 2):21-137. [CrossRef PubMed](#)
2. Jindal RM, Ryan JJ, Sajjad I, Murthy MH, Baines LS. Kidney transplantation and gender disparity. *Am J Nephrol*. 2005;25(5):474-483. [CrossRef PubMed](#)
3. Bloembergen WE, Mauger EA, Wolfe RA, Port FK. Association of gender and access to cadaveric renal transplantation. *Am J Kidney Dis*. 1997;30(6):733-738. [CrossRef PubMed](#)
4. Salter ML, Gupta N, Massie AB, et al. Perceived frailty and measured frailty among adults undergoing hemodialysis: a cross-sectional analysis. *BMC Geriatr*. 2015;15(1):52. [CrossRef PubMed](#)
5. Salter ML, McAdams-Demarco MA, Law A, et al. Age and sex disparities in discussions about kidney transplantation in adults undergoing dialysis. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(5):843-849. [CrossRef PubMed](#)
6. Schold JD, Gregg JA, Harman JS, Hall AG, Patton PR, Meier-Kriesche HU. Barriers to evaluation and wait listing for kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(7):1760-1767. [CrossRef PubMed](#)
7. Alexander GC, Sehgal AR. Barriers to cadaveric renal transplantation among blacks, women, and the poor. *JAMA*. 1998;280(13):1148-1152. [CrossRef PubMed](#)
8. Ravanan R, Udayaraj U, Ansell D, et al. Variation between centres in access to renal transplantation in UK: longitudinal cohort study. *BMJ*. 2010;341(jul20 1):c3451. [CrossRef PubMed](#)
9. Couchoud C, Bayat S, Villar E, et al. A new approach for measuring gender disparity in access to renal transplantation waiting lists. *Transplantation*. 2012;94(5):513-519. [CrossRef PubMed](#)
10. Melk A, Babitsch B, Borchert-Mörlins B, et al. Equally interchangeable? How sex and gender affect transplantation. *Transplantation*. 2019;103(6):1094-1110. [CrossRef PubMed](#)
11. Centro Nazionale Trapianti. Valutazione di qualità dell'attività del trapianto di rene 2000-2019. [Online](#) (Accessed May 2023)
12. Fantuzzi AL, Berri E, Tartaglione L, Giannini R, Dominjanni e Porreca S. Salute renale per tutti e ovunque: riflessioni al femminile sul tema centrale della Giornata Mondiale del Rene. *G Clin Nefrol Dial*. 2020;32(1):73-80. [CrossRef](#)
13. Zimmerman D, Donnelly S, Miller J, Stewart D, Albert SE. Gender disparity in living renal transplant donation. *Am J Kidney Dis*. 2000;36(3):534-540. [CrossRef PubMed](#)
14. Donazione di organi da vivente e differenze di genere dati sistema informativo trapianti 2001-2017. (Accessed May 2023). [Online](#)
15. ISS Salute. Donazione di organi da vivente e differenze di genere. Dati Sistema Informativo Trapianti 2001-2017. [Online](#) (Accessed May 2023)
16. Centro Nazionale Trapianti. Donazione di organi da vivente e differenze di genere. Dati sistema informativo trapianti 2001-2017. [Online](#) (Accessed May 2023)
17. Centro Nazionale Trapianti. ISS Salute. Trapianti da vivente, la generosità è donna: le donatrici sono il doppio degli uomini. [Online](#) (Accessed May 2023)
18. Chen PD, Tsai MK, Lee CY, et al. Gender differences in renal transplant graft survival. *J Formos Med Assoc*. 2013;112(12):783-788. [CrossRef PubMed](#)
19. Klein SL, Marriott I, Fish EN. Sex-based differences in immune function and responses to vaccination. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2015;109(1):9-15. [CrossRef PubMed](#)



20. Rosenberger J, Geckova AM, van Dijk JP, et al. Prevalence and characteristics of noncompliant behaviour and its risk factors in kidney transplant recipients. *Transpl Int*. 2005;18(9):1072-1078. [CrossRef PubMed](#)
21. Aufhauser DD Jr, Wang Z, Murken DR, et al. Improved renal ischemia tolerance in females influences kidney transplantation outcomes. *J Clin Invest*. 2016;126(5):1968-1977. [CrossRef PubMed](#)
22. Fouque D. Why is the diet intervention so critical during chronic kidney disease? *J Ren Nutr*. 2003;13(3):173. [CrossRef PubMed](#)
23. Strejcek J. Nutrition guidelines after kidney transplantation. *J Ren Nutr*. 2000;10(3):161-167. [CrossRef PubMed](#)
24. Rutkowski P, Klassen A, Sebekova K, Bahner U, Heidland A. Renal disease in obesity: the need for greater attention. *J Ren Nutr*. 2006;16(3):216-223. [CrossRef PubMed](#)
25. Mitch WE, Klahr S. *Handbook of nutrition and the kidney*. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
26. Beto JA, Ramirez WE, Bansal VK. Medical nutrition therapy in adults with chronic kidney disease: integrating evidence and consensus into practice for the generalist registered dietitian nutritionist. *J Acad Nutr Diet*. 2014 Jul;114(7):1077-1087. [CrossRef PubMed](#)
27. National Kidney Foundation. Foods to Avoid After Transplantation. [Online](#) (Accessed May 2023)
28. Fantuzzi AL, Gennari A, Pasticci F, Setari M, Tundo R. Ruolo del Dietista nella gestione nutrizionale del paziente con malattia renale cronica. *Posizione* dell'Associazione Nazionale Dietisti (ANDID). 2004. [Online](#) (Accessed May 2023)
29. United States Department of Agriculture. Food Safety A Need-to-Know Guide for Those at Risk. [Online](#) (Accessed May 2023)
30. Beto JA, Schury KA, Bansal VK. Strategies to promote adherence to nutritional advice in patients with chronic kidney disease: a narrative review and commentary. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2016;9:21-33. [CrossRef PubMed](#)



# Influenza di genere e sesso nello sviluppo e nel decorso delle malattie renali

Marcora Mandreoli

Comitato Tecnico Scientifico Progetto regionale PIRP (Prevenzione Insufficienza Renale Progressiva)

## Gender and sex in the development and progression of renal diseases

Sex-based disparities in nephrology have been a historically understudied area.

In nephrology, gender differences exist with regard to the epidemiology, evolution and prognosis of chronic kidney disease (CKD). In some cases, these differences run contrary to the general population trends. We discuss such gender and sex disparities, including differing impact of traditional and novel risk factors, as well as hormonal factors, all of them potentially influencing propensity, progression and biochemical and psychological aspects of CKD. The factors involved in this gender disparity may include diet, kidney and glomerular size, differences in glomerular hemodynamics, and the direct effects of sex hormones.

The progression rate of many renal diseases is affected by sex. In polycystic kidney disease, membranous nephropathy, immunoglobulin A nephropathy, and “chronic renal disease of unknown etiology”, men progress at a faster rate to end-stage renal failure than women do. In many, but not all, animal models of renal disease, estrogens slow progression rate. Animal and experimental studies have tried to offer further mechanistic explanations for gender differences in disease progression. It has been suggested that the gender dimorphism of CKD progression may represent the effects of the interaction of circulating steroids with specific kidney receptors. Endogenous estrogens have in general been considered to have anti-fibrotic and anti-apoptotic effects on the kidney. On the other hand, the faster decline of kidney function in men has been attributed to the specific pro-apoptotic and pro-fibrotic properties of androgens.

**Keywords:** CKD, Estradiol, Gender, Renal disease progression, Testosterone

## Introduzione

In anni relativamente recenti è andata aumentando la consapevolezza che sesso e genere rappresentano determinanti di rilievo nell'insorgenza e nella progressione delle nefropatie, nel referral nefrologico, nella risposta e nell'aderenza alle terapie e infine per quanto riguarda gli esiti per il paziente. In molti Paesi con disuguaglianze di genere riguardanti il reddito, il grado di istruzione e di occupazione lavorativa, il genere femminile si associa inoltre a una disparità di accesso alle cure (1,2) e di possibilità di ricevere un trapianto

(3,4). Sebbene i due termini sesso e genere vengano spesso usati in modo intercambiabile, in realtà rappresentano due entità concettualmente distinte. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità il **sesso** rappresenta un attributo biologico, che, a sua volta, include aspetti cromosomici, anatomici, ormonali e relativi recettori, mentre il **genere** riguarda aspetti comportamentali, culturali, psicologici, ruolo sociale, nonché la percezione soggettiva del sé. Quasi tutta la Letteratura nefrologica, derivante sia da studi preclinici sull'animale che da studi clinici, ha esaminato soprattutto le dicotomie legate alle differenze sessuali, mentre sono più limitate le conoscenze su come il genere possa influenzare il declino della funzione renale e gli outcomes. Inoltre, l'uso nella Letteratura scientifica di sesso e genere come se fossero sinonimi, così come l'uso indifferenziato di maschio/uomo o di femmina/donna, può aver generato dei bias nella successiva interpretazione dei risultati. In linea di massima si può affermare che gli aspetti legati al sesso, geneticamente determinato, e al relativo assetto ormonale modulano la patogenesi, la progressione e la risposta alla terapia, mentre le caratteristiche relative al genere condizionano il management non

**Received:** July 3, 2023

**Accepted:** August 22, 2023

**Published online:** September 26, 2023

### Indirizzo per la corrispondenza:

Marcora Mandreoli  
Via Villanova 2/3  
40055 Castenaso (BO) - Italy  
marcoramandreoli@gmail.com



farmacologico, l'aderenza alle prescrizioni, la scelta della terapia sostitutiva e la disponibilità alla donazione del rene. Un ulteriore aspetto che sta emergendo nella Letteratura più recente riguarda le problematiche nefrologiche che possono insorgere nelle "minoranze sessuali e di genere" (5), per effetto degli interventi chirurgici come la gonadectomia, della terapia ormonale esogena (Gender Affirming Hormone Therapy, GAHT), dell'elevata prevalenza nelle persone LGBTQ\* di fattori di rischio per malattia renale cronica (CKD) come ipertensione, obesità e diabete (6,7), nonché delle barriere sociali e psicologiche che condizionano l'accesso e la tempestività delle cure (8).

In questo articolo verranno esaminate soprattutto le differenze legate alle influenze del sesso nel decorso di alcune nefropatie, poiché i dati relativi alle differenze di genere al momento sono più scarsi e non sempre distinguibili dalle modulazioni dovute al sesso.

### Modulazione degli ormoni sessuali e fisiopatologia renale

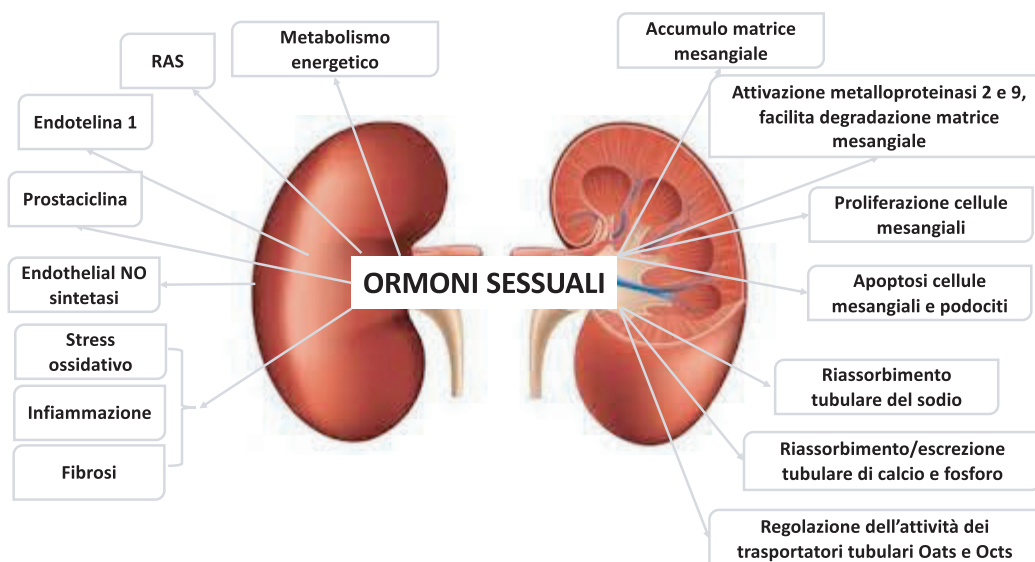
Negli studi sperimentali esiste un dimorfismo legato al sesso che condiziona differenze funzionali e una maggiore propensione dei maschi a sviluppare patologie renali. Tuttavia, i risultati derivanti dall'animale non si possono completamente trasferire all'uomo, poiché per molti anni anche negli studi sperimentali si utilizzavano prevalentemente animali di sesso maschile e i modelli che sono stati adottati sono molto eterogenei (p. es., gonadectomia pre- oppure post-puberale, manipolazione ormonale a volte coerente con il sesso gonadico oppure cross-over). Molto verosimilmente nell'ambito delle malattie renali le differenze legate al sesso riconoscono influenze multifattoriali, dove, in misura diversa, entrano in gioco differenze strutturali, modulazioni degli ormoni sessuali e dei loro recettori sugli organi target tra cui il rene, fattori genetici ed epigenetici e stile di vita.

### Differenze strutturali del rene

Nel genere umano e negli animali da esperimento, i maschi hanno reni di peso e volume superiore. Nei roditori, il peso del rene risente dell'azione degli androgeni che determina un aumentato sviluppo di tutto il tubulo (9). Nell'uomo, studi post-mortem hanno mostrato che il "driver" principale che governa il volume del rene e dei nefroni è rappresentato dalla superficie corporea e non dall'azione degli ormoni sessuali (10). Per quanto riguarda il numero dei nefroni, secondo alcuni Autori non vi sono differenze significative tra uomo e donna, mentre secondo altri nelle donne il patrimonio nefronico è ridotto del 15% circa (11); i maschi inoltre presentano un volume glomerulare aumentato, ma questa caratteristica non sembra geneticamente determinata, ma in funzione della massa corporea (10).

### Effetti degli ormoni sessuali e dei loro recettori

La funzione renale risente dell'effetto degli ormoni sessuali. Alterazioni nella loro secrezione/sintesi o nell'espressività dei recettori possono contribuire alla diversa progressione del danno o alle differenze nei processi riparativi del rene (11,12) (Fig. 1). Estrogeni, progesterone e androgeni esplicano il loro meccanismo d'azione attraverso due tipi di recettori: **i) i recettori lenti citoplasmatici**, che sono trascrizione-dipendenti e che vengono distinti in recettori degli estrogeni (ER), degli androgeni (AR) e del progesterone (PR); **ii) i recettori rapidi di membrana** (G protein-coupled estrogen receptor o GPER per gli estrogeni, GPRC6A per gli androgeni); questi sono trascrizione-indipendenti e agiscono in un tempo che va da pochi secondi a 10 minuti circa (13). Per ciascuno dei recettori lenti esistono due isoforme: i recettori degli estrogeni ER $\alpha$  ed ER $\beta$ , i recettori degli androgeni AR-A e AR-B e i recettori del progesterone PR-A e PR-B. Queste isoforme sono selettivamente espresse sugli organi target e



**Fig. 1** - Effetti intra-renali degli ormoni sessuali che modulano l'emodinamica, l'espressività dei mediatori del danno e dei processi riparativi e di alcuni meccanismi fisiologici come il riassorbimento e l'escrezione di soluti. In genere gli estrogeni presentano un profilo favorevole.

attivano risposte specifiche. Nel rene sono stati identificati tre recettori per gli estrogeni ER $\alpha$  e ER $\beta$  e GPER30 (14). Gli steroidi sessuali interferiscono con molti meccanismi coinvolti nel danno renale, stimolando o inibendo la sintesi di varie citokine, dei fattori di crescita e di sostanze vaso-attive come l'angiotensinogeno, il Nitric Oxide (NO) e l'endotelina. Inoltre intervengono in alcuni processi cellulari come la proliferazione delle cellule mesangiali, l'accumulo di matrice e la sintesi di collagene (15). A livello delle cellule mesangiali, l'estradiolo sopprime la sintesi di collagene I e IV, attraverso un'interazione con il Transforming Growth Factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) (16); stimola le metalloproteinasi 2 e 9, enzimi capaci di degradare la matrice mesangiale. Le due azioni (riduzione della sintesi e aumentata digestione della matrice) concorrono a mitigare i processi di glomerulosclerosi (17). Nel ratto, gli estrogeni, sempre attraverso l'inibizione del TGF- $\beta$ , rallentano l'apoptosi delle cellule mesangiali (15) e, in altri modelli, contrastano l'apoptosi dei podociti, mentre il testosterone, con un effetto recettore-mediato, promuove la perdita podocitaria (18). Concentrazioni fisiologiche di estrogeni nelle colture di cellule glomerulari e di cellule dell'endotelio vascolare sono in grado di stimolare la sintesi di NO attraverso i recettori ER $\alpha$ , così come incrementano il release locale di prostaciclina, che a sua volta stimola l'attività della endothelial-NO sintetasi (19). Gli ormoni sessuali si intersecano anche con il sistema renina angiotensina (RAS) a più livelli (Tab. I). Gli estrogeni esercitano una down-regolazione sull'espressione della renina, dell'enzima di conversione (ACE) e dell'angiotensina II (AII), mentre aumentano l'angiotensinogeno (20); a livello della midollare renale aumentano la densità dei recettori AT2 dell'angiotensina II e riducono la densità dei recettori AT1 nel rene e nelle miofibrocellule vascolari, con effetti benefici sul riassorbimento del sodio e sulla vasocostrizione. Al contrario, il testosterone esplica sul RAS azioni di segno opposto (20), promuovendo l'attivazione del RAS, l'aumento dei recettori AT1 e la vasocostrizione sull'arteriola efferente (17). I recettori degli androgeni sono espressi anche su miocardiociti e fibrocellule muscolari lisce (21) e nel rene sulle cellule mesangiali, sull'endotelio glomerulare e sulle cellule del tubulo prossimale e del collettore,

indicando la possibilità di azioni dirette intra-renali. Attraverso un meccanismo AII-mediato viene incrementato il riassorbimento prossimale del sodio, responsabile a sua volta di un aumento dei valori pressori. Nell'uomo esiste il riscontro che i livelli di prorenina, di renina e di attività reninica plasmatica sono più elevati rispetto alla donna (22). Il testosterone può quindi promuovere il danno renale modificando l'emodinamica intra-renale attraverso lo stimolo di produzione dell'AII e, attraverso uno stimolo sull'endotelina, contribuisce ulteriormente alla vasocostrizione e a promuovere lo stress ossidativo e la fibrosi (17) (Fig. 1). Attraverso questi effetti sul RAS, estrogeni e testosterone possono modificare l'emodinamica intra-renale e contribuire al dimorfismo di genere osservato sia nelle malattie renali che nell'ipertensione arteriosa. Anche se non tutti i dati osservati nell'animale sono coerenti con quanto avviene nell'uomo e anche se le conclusioni non risultano univoche, la maggior parte delle evidenze indica anche nella specie umana che essere donna (in età fertile) conferisce un vantaggio, per effetti diretti sulla biologia renale (17) e indirettamente attraverso gli effetti di cardio-protezione (13). Tuttavia, occorre tenere presente che nelle persone affette da CKD, uomini e donne sperimentano una condizione di ipogonadismo, con livelli ormonali ridotti rispetto ai soggetti sani (13). Tutto questo potrebbe suggerire che gli ormoni sessuali, e in particolare gli androgeni, non hanno un ruolo causale nell'iniziare il danno, ma solamente di tipo permissivo, così come si può ipotizzare che la ridotta sintesi di androgeni rappresenti un meccanismo compensatorio per limitare l'estensione ulteriore del danno. Gli effetti negativi legati a una riduzione degli ormoni circolanti e in particolare del testosterone non si limitano alle conseguenze sull'apparato riproduttivo e ai meccanismi di progressione, ma si estendono alle complicanze della CKD come l'anemia, la ridotta risposta all'eritropoietina, la mineralizzazione ossea e la comparsa di sarcopenia (13).

Gli ormoni sessuali interferiscono anche con l'immunità innata e adattativa e i loro rispettivi recettori sono variamente presenti sulle cellule immunocompetenti (23,24) (Fig. 2). I recettori ER $\alpha$  sono largamente espressi sulle cellule T e aumentano la produzione di autoanticorpi. I

**TABELLA I** - Modulazione dell'emodinamica intra-renale da parte degli ormoni sessuali

Effetto	Estradiolo	Progesterone	Testosterone/DHT
Angiotensina II	riduzione	riduzione?	aumento
Recettori AT1	riduzione densità	?	aumento
Recettori AT2	aumento densità	aumento densità	riduzione
Endotelina 1	riduzione	?	aumento
Endothelial-NO sintetasi	aumento	?	riduzione
Stress ossidativo	anti-ossidante	anti-ossidante	pro-ossidante
Arteriola afferente	↓ vasodilatazione	?	↑ vasodilatazione
Effetto vasomotorio	vasodilatatorio	vasocostrittore	vasocostrittore
Riassorbimento tubulare del sodio	riduzione	aumento	aumento

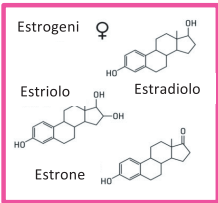
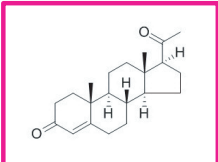
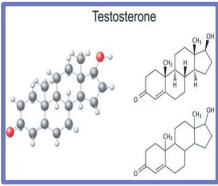
	Effetti sull'autoimmunità	Possibile meccanismo
<b>Estrogeni</b> 	Variabile, in relazione anche alle fluttuazioni fisiologiche nel corso delle varie età	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Up-regolano interferon-<math>\gamma</math> (25)</li> <li>• Stimolano la citotossicità dei linfociti NK (25)</li> <li>• A basse concentrazioni promuovono la risposta Th-1, mentre ad alte concentrazioni esaltano le risposte Th-2 (24)</li> <li>• Stimolano la proliferazione, la maturazione dei linfociti B e la risposta anticorpale (23)</li> <li>• Aumentano il N° di cellule Treg (25)</li> </ul>
<b>Progesterone</b> 	Inibitorio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riduce i mediatori pro-infiammatori (23)</li> <li>• Inibisce l'attivazione cellule immunitarie e dei linfociti NK (23)</li> <li>• Promuove lo shift da una risposta Th-1 a Th-2 (25)</li> </ul>
<b>Androgeni</b> 	Variabile	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevalentemente di down-regolazione della risposta immune (24)</li> <li>• Riducono i mediatori pro-infiammatori (23)</li> <li>• In modelli animali proteggono dallo sviluppo di malattie autoimmuni (24)</li> <li>• Inibiscono l'attivazione di Th-1 e Th-2 (25)</li> <li>• Aumentano il N° di cellule Treg (25)</li> </ul>

Fig. 2 - Effetti degli ormoni sessuali sul sistema immunitario.

recettori ER $\beta$  up-regolano le cellule B. Complessivamente androgeni e progesterone hanno effetti immunomodulatori e immunosoppressivi, mentre gli estrogeni, sia nell'uomo che nella donna, promuovono l'immunità umorale (25) con effetti di immunostimolazione e di promozione dell'autoimmunità (25). Negli Stati Uniti le malattie autoimmuni per l'80% sono appannaggio delle donne (23). Anche per quanto riguarda l'interazione tra ormoni sessuali e sistema immunitario è possibile ipotizzare che estrogeni e testosterone non rappresentino il *primum movens* per innescare una patologia autoimmune o da dis-regolazione immunitaria, ma che svolgano prevalentemente un ruolo favorente/permisivo.

### Dicotomie di sesso e genere nell'epidemiologia e nella progressione delle malattie renali

Gli studi di popolazione che misurano la prevalenza della CKD in varie aree geografiche del mondo, utilizzando la stima del filtrato glomerulare (eGFR) in combinazione o meno con il rapporto albuminuria/creatininuria (UACr), concludono in maniera uniforme che negli stadi CKD 1-5, non in dialisi, vi è una netta prevalenza delle donne (26,27). Questo dato contraddice le informazioni provenienti dai Registri di dialisi, compreso il Registro italiano, in cui circa il 60% dei pazienti incidenti in terapia sostitutiva è rappresentato da maschi (28) e anche il riscontro di una maggiore prevalenza delle glomerulonefriti nei maschi (29,30) (Tab. II). Inoltre, è in conflitto con i presupposti biologici, che indicano un effetto protettivo degli estrogeni (17). Diversi motivi

possono spiegare tale discrepanza: **a)** il vantaggio di sopravvivenza delle donne, associato a un più lento declino della funzione renale, va ad ampliare la platea delle donne affette da CKD; **b)** un bias nelle stime, dovuto all'uso dell'eGFR, che porta a sovra-diagnosticare l'insufficienza renale. Infatti, le equazioni di calcolo per l'eGFR, pur contenendo dei correttivi per il sesso, nelle donne sottostimano il reale valore del filtrato glomerulare. L'utilizzo di un unico valore soglia per definire l'insufficienza renale (eGFR < 60 mL/min per 1,73 m<sup>2</sup>) senza correttivi per sesso ed età e di un unico valore di UACr, che non tiene conto della differente escrezione urinaria di creatinina, aumenta il rischio di sovradiagnosticare la prevalenza di CKD nelle donne (31). Nelle coorti di pazienti con CKD non dialitica in carico agli ambulatori nefrologici, contrariamente agli studi di popolazione, solo un terzo circa è rappresentato da donne (32-34), verosimilmente per un ritardo nel riconoscimento della malattia e nell'invio alle cure specialistiche.

La relazione tra progressione del danno renale e sesso è più complessa, poiché, oltre ai fattori biologici, entrano in gioco anche fattori più strettamente legati al genere, come un maggiore consumo di carne negli uomini o la maggiore difficoltà nel ridurre l'introito di sale. Numerosi studi retrospettivi e prospettici, così come alcune meta-analisi (30,35), in modo uniforme hanno mostrato che nei maschi il declino della funzione renale è più rapido e aumenta il rischio di fabbisogno dialitico (36). Esistono dati che contraddicono tale affermazione. Infatti, la meta-analisi di Jafar, che comprende 11 trial clinici randomizzati, volti a valutare l'effetto degli ACE-inibitori e in cui la maggior parte delle donne si trova in età post-menopausa, mostra una progressione più rapida nelle donne (37).

**TABELLA II** - Diversa prevalenza di alcune nefropatie negli uomini e nelle donne

Malattia	Maschi:Femmine	Annotazioni
Nefropatia da IgA	2:1 (fino 6:1)	Nelle donne clearance più efficiente di molecole con glicosilazione alterata; assenza di differenze di genere nella prognosi a lungo termine
Glomerulosclerosi Segmentaria Focale	3-4:1	Negli uomini i valori di proteinuria sono più elevati; raggiungono in minore misura rispetto alle donne una remissione completa e la recidiva di GSSF post-trapianto si riscontra più di frequente
GN Membranosa	2:1	Le donne raggiungono in maggior numero la remissione completa della proteinuria
Nefropatia Diabetica (DMT2)	2:1	Negli uomini progressione più rapida nel passaggio da DKD a CKD e all'ESKD rispetto alle donne in età fertile
Lupus (giovani)	1:15	Negli uomini con LES, forme istologiche più severe e più rapido declino funzionale renale; nessuna differenza nella mortalità
GN da anti-GBM	–	Diversa presentazione clinica: le donne giovani, fumatrici spesso hanno solo il quadro polmonare senza coinvolgimento del rene; assenza di differenze di genere nella prognosi a lungo termine
Calcolosi renale	3:1	
Pielonefrite acuta (pazienti ricoverati)	1:3	
Pielonefrite acuta (pazienti ambulatoriali)	1:10	
Rene policistico dell'adulto		Le donne raggiungono la fase di ESKD con fabbisogno dialitico a un'età superiore rispetto agli uomini, che viceversa presentano un più rapido declino funzionale
Nefropatia da analgesici	Quasi esclusivamente nel sesso femminile	

### Differenze di sesso e genere nelle glomerulonefriti

I diversi tipi di glomerulonefrite (GN) hanno meccanismi fisiopatologici distinti, ma tutti riconducibili a un'alterata risposta del sistema immunitario, che a sua volta può essere diversamente influenzata dagli ormoni sessuali (23,24). Il gioco che sottende alla relazione tra immunità e ormoni sessuali è molto complesso, con risposte che possono essere di segno opposto nelle patologie prevalentemente associate a una risposta Th-1 rispetto a quanto avviene nelle patologie associate a una risposta anticorpo-mediata (Th-2-associata) (Fig. 2). In questo scenario molto articolato si può inserire la gravidanza, che in molti casi può slatentizzare o riattivare una patologia autoimmune come il Lupus o, in altre GN, può accelerare la perdita di funzione renale. Vari studi hanno documentato che le GN primitive sono nettamente prevalenti nel sesso maschile, senza significative distinzioni geografiche (Tab. II). In realtà non siamo certi che ciò rispecchi la prevalenza reale o piuttosto che non rappresenti la conseguenza di un diverso accesso alle cure e all'indagine bioptica. La GN da depositi di IgA mesangiali (IgAN) ha un rapporto M:F che risente dell'area geografica; infatti in Asia orientale il rapporto M:F è di 1,4:1, mentre in Europa e negli Stati Uniti il rapporto sale a 6:1 (29), a indicare un ruolo aggiuntivo di fattori genetici e ambientali. Uno studio condotto su 52 pazienti con IgAN

e 10 controlli sani (38) ha mostrato che le donne hanno maggiori capacità di effettuare la clearance di molecole con glicosilazione alterata e questo potrebbe giustificare la minore prevalenza della IgAN nelle donne. È ancora oggetto di discussione se nei pazienti con IgAN vi sia tra uomini e donne una dicotomia nella progressione verso l'End Stage Kidney Disease (ESKD), come veniva ipotizzato all'inizio degli anni 2000 (35). Uno studio cinese più recente, che comprende 988 pazienti, di cui i maschi al baseline hanno caratteristiche istomorfologiche più severe e una funzione renale peggiore, a lungo termine non dimostra differenze di sopravvivenza del rene (39). Nei maschi inoltre è presente una stretta correlazione tra alto score istologico Oxford MEST e maggiore velocità di progressione (40). Anche la GN membranosa presenta nell'uomo una prevalenza doppia e un outcome più severo (30,35). La migliore sopravvivenza del rene rilevata nelle donne è attribuibile a valori di proteinuria e di pressione arteriosa più bassi, sia al baseline che durante tutto il periodo di follow-up (30). Le donne più facilmente ottengono con la terapia una remissione completa e presentano un minor numero di recidive (30). La glomerulonefrite a lesioni minime e la glomerulosclerosi segmentaria e focale (GSSF) rientrano nel capitolo delle podocitopatie e rappresentano un continuum della stessa malattia, anche se, clinicamente, hanno comportamenti diversificati. Nell'ambito della GN a lesioni



minime non si rilevano differenze di presentazione clinica tra uomini e donne, nella risposta alla terapia e nel numero di episodi di recidiva (41). Nella GSSF il rapporto M:F è pari a 1,5; nei maschi si manifesta con proteinuria più elevata e una minore propensione a ottenere la remissione della proteinuria (30), così come più frequentemente presentano recidive post-trapianto (42). La GN da anticorpi anti-membrana basale (anti-GBM) è una patologia rara che quasi sempre si presenta come sindrome reno-polmonare e con l'andamento clinico di una forma rapidamente progressiva (RP). Nelle prime descrizioni sembrava appannaggio di giovani maschi adulti, mentre nelle descrizioni più recenti non è stata riscontrata una diversa distribuzione tra i due sessi. La sintomatologia clinica può variare in base a sesso, età e abitudine al fumo: i maschi giovani e fumatori presentano la classica forma reno-polmonare con emoftoe e GN-RP, mentre nelle giovani donne fumatrici è stato descritto il solo interessamento polmonare, senza glomerulonefrite. Nei pazienti adulti e anziani non sono descritte differenze di manifestazioni cliniche (43).

### Considerazioni conclusive

Esistono dati epidemiologici e sperimentali che mostrano una prevalenza e una modalità di presentazione e di decorso clinico diverse tra maschi e femmine in molte nefropatie. Gli studi sperimentali hanno consentito di formulare ipotesi plausibili per spiegare tale dimorfismo, riconoscendo alla base delle differenze un ruolo degli ormoni sessuali, dei loro recettori e di differenti meccanismi biologici. La maggior parte delle conoscenze attuali fa riferimento a fattori collegati al sesso, ma certamente anche le differenze di genere, più legate a fattori socio-ambientali, culturali e di stile di vita entrano in gioco e hanno un peso nel condizionare gli esiti.

### Disclosures

Conflict of interest: The author declares no conflict of interest.  
Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

### Bibliografia

- García GG, Iyengar A, Kaze F, Kierans C, Padilla-Altamira C, Luyckx VA. Sex and gender differences in chronic kidney disease and access to care around the globe. *Semin Nephrol.* 2022;42(2):101-113. [CrossRef PubMed](#)
- Carrero JJ, Hecking M, Ulasz I, Sola L, Thomas B. Chronic Kidney Disease, Gender, and Access to Care: A Global Perspective. *Semin Nephrol.* 2017;37(3):296-308. [CrossRef PubMed](#)
- Katz-Greenberg G, Shah S. Sex and Gender Differences in Kidney Transplantation. *Semin Nephrol.* 2022;42(2):219-229. [CrossRef PubMed](#)
- Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Differences in access to cadaveric renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2000;36(5):1025-1033. [CrossRef PubMed](#)
- Rolón L, Hsu RK. Adding CKD to the Alphabet Soup: A Snapshot of Kidney Health in the LGBTQ+ Population. *J Am Soc Nephrol.* 2023;34(4):523-525. [CrossRef PubMed](#)
- Caceres BA, Sharma Y, Doan D. Hypertension risk in sexual and gender minority individuals. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2022;20(5):339-341. [CrossRef](#)
- Beach LB, Elasy TA, Gonzales G. Prevalence of Self-Reported Diabetes by Sexual Orientation: Results from the 2014 Behavioral Risk Factor Surveillance System. *LGBT Health.* 2018; 5(2):121-130. [CrossRef PubMed](#)
- Mohottige D, Lunn MR. Ensuring Gender-Affirming Care in Nephrology: Improving Care for Transgender and Gender-Expansive Individuals. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(8):1195-1197. [CrossRef PubMed](#)
- Lane PH. Estrogen receptors in the kidney: lessons from genetically altered mice. *Gen Med.* 2008;5(suppl A):S11-S18. [CrossRef PubMed](#)
- Neugarten J, Kasiske B, Silbiger SR, Nyengaard JR. Effects of sex on renal structure. *Nephron J.* 2002;90(2):139-144. [CrossRef PubMed](#)
- Ciarambino T, Crispino P, Giordano M. Gender and Renal Insufficiency: Opportunities for Their Therapeutic Management? *Cells.* 2022;11(23):382. [CrossRef PubMed](#)
- Conte C, Antonelli G, Melica ME, Tarocchi M, Romagnani P, Peired AJ. Role of Sex Hormones in Prevalent Kidney Diseases. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):8244. [CrossRef PubMed](#)
- Valdivielso JM, Jacobs-Cachá C, Soler MJ. Sex hormones and their influence on chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2019;28(1):1-9. [CrossRef PubMed](#)
- Brar A, Markell M. Impact of gender and gender disparities in patients with kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2019;28(2):178-182. [CrossRef PubMed](#)
- Neugarten J, Golestaneh L. Gender and the prevalence and progression of renal disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013; 20(5):390-395. [CrossRef PubMed](#)
- Zdunek M, Silbiger S, Lei J, Neugarten J. Protein kinase CK2 mediates TGF-beta1-stimulated type IV collagen gene transcription and its reversal by estradiol. *Kidney Int.* 2001;60(6):2097-2108. [CrossRef PubMed](#)
- Neugarten J, Golestaneh L. Influence of sex on the progression of Chronic kidney disease. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(7):1339-1356. [CrossRef PubMed](#)
- Doublier S, Lupia E, Catanuto P, et al. Testosterone and 17β-estradiol have opposite effects on podocyte apoptosis that precedes glomerulosclerosis in female estrogen receptor knock-out mice. *Kidney Int.* 2011;79(4):404-413. [CrossRef PubMed](#)
- Neugarten J, Silbiger SR, Golestaneh L. Gender and kidney disease. In: Brenner BM, ed. *Brenner and Rector's The Kidney.* 9th ed. Elsevier; 2008:674-680.
- Kang AK, Miller JA. Effects of gender on the renin-angiotensin system, blood pressure, and renal function. *Curr Hypertens Rep.* 2002;4(2):143-151. [CrossRef PubMed](#)
- Hu J, Tan S, Zhong Y. Effects of testosterone on renal function in salt-loaded rats. *Am J Med Sci.* 2011;342(1):38-43. [CrossRef PubMed](#)
- James GD, Sealey JE, Müller F, Alderman M, Madhavan S, Laragh JH. Renin relationship to sex, race and age in a normotensive population. *J Hypertens Suppl.* 1986;4(5):S387-S389. [PubMed](#)
- Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(10):626-638. [CrossRef PubMed](#)
- Sciarra F, Campolo F, Franceschini E, Carlomagno F, Venneri MA. Gender-Specific Impact of Sex Hormones on the Immune System. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6302. [CrossRef PubMed](#)
- Moulton VR. Sex Hormones in acquired immunity and autoimmune disease. *Front Immunol.* 2018;9:2279. [CrossRef PubMed](#)
- Mills KT, Xu Y, Zhang W, et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic



- kidney disease in 2010. *Kidney Int.* 2015;88(5):950-957. [CrossRef PubMed](#)
27. Carrero JJ, Hecking M, Chesnaye NC, Jager KJ. Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(3):151-164. [CrossRef PubMed](#)
  28. Kramer A, Boenink R, Stel VS, et al. The ERA-EDTA Registry Annual Report 2018: a summary. *Clin Kidney J.* 2020;14(1):107-123. [CrossRef PubMed](#)
  29. Suzuki Y, Monteiro RC, Coppo R, Suzuki H. The Phenotypic Difference of IgA Nephropathy and its Race/Gender-dependent Molecular Mechanisms. *Kidney360.* 2021;2(8):1339-1348. [CrossRef PubMed](#)
  30. Cattran DC, Reich HN, Beanlands HJ, Miller JA, Scholey JW, Troyanov S; Genes, Gender and Glomerulonephritis Group. The impact of sex in primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(7):2247-2253. [CrossRef PubMed](#)
  31. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl (2011).* 2022;12(1):7-11. [CrossRef PubMed](#)
  32. Chesnaye NC, Dekker FW, Evans M, et al. Renal function decline in older men and women with advanced chronic kidney disease-results from the EQUAL study. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(9):1656-1663. [CrossRef PubMed](#)
  33. Santoro A, Gibertoni D, Rucci P, et al. The PIRP project (Prevenzione Insufficienza Renale Progressiva): how to integrate hospital and community maintenance treatment for chronic kidney disease. *J Nephrol.* 2019;32(3):417-427. [CrossRef PubMed](#)
  34. Swartling O, Rydell H, Stendahl M, Segelmark M, Trolle Lagerros Y, Evans M. CKD Progression and Mortality Among Men and Women: A Nationwide Study in Sweden. *Am J Kidney Dis.* 2021;78(2):190-199.e1. [CrossRef PubMed](#)
  35. Neugarten J, Acharya A, Silbiger SR. Effect of gender on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(2):319-329. [CrossRef PubMed](#)
  36. Ricardo AC, Yang W, Sha D, et al; CRIC Investigators. Sex-Related Disparities in CKD Progression. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(1):137-146. [CrossRef PubMed](#)
  37. Jafar TH, Schmid CH, Stark PC, et al. The rate of progression of renal disease may not be slower in women compared with men: a patient-level meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(10):2047-2053. [CrossRef PubMed](#)
  38. Nakamura I, Iwase H, Arai K, et al. Detection of gender difference and epitope specificity of IgG antibody activity against IgA1 hinge portion in IgA nephropathy patients by using synthetic hinge peptide and glycopeptide probes. *Nephrology (Carlton).* 2004;9(1):26-30. [CrossRef PubMed](#)
  39. Deng W, Tan X, Zhou Q, et al. Gender-related differences in clinicopathological characteristics and renal outcomes of Chinese patients with IgA nephropathy. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):31. [CrossRef PubMed](#)
  40. Riispere Ž, Laurinavičius A, Kuudeberg A, et al. IgA nephropathy clinicopathologic study following the Oxford classification: progression peculiarities and gender-related differences. *Medicina (Kaunas).* 2016;52(6):340-348. [CrossRef PubMed](#)
  41. Lee H, Yoo KD, Oh YK, et al. Predictors of Relapse in Adult-Onset Nephrotic Minimal Change Disease. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(12):e3179. [CrossRef PubMed](#)
  42. Moroni G, Gallelli B, Quaglini S, Banfi G, Montagnino G, Messa P. Long-term outcome of renal transplantation in adults with focal segmental glomerulosclerosis. *Transpl Int.* 2010;23(2):208-216. [CrossRef PubMed](#)
  43. Beckwith H, Lightstone L, McAdoo S. Sex and gender in Glomerular disease. *Semin Nephrol.* 2022;42(2):185-196. [CrossRef PubMed](#)

# Gli effetti della musica sull'ansia e sulla depressione nei pazienti adulti sottoposti a emodialisi: una revisione della letteratura

Annalisa Nava<sup>1</sup>, Cristiano Magnaghi<sup>2</sup>, Francesco Burrai<sup>3</sup>, Nadia Pennacchio<sup>4</sup>, Stefania Rinaldi<sup>5, 6</sup>, Elena Brioni<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Polo Geriatrico Riabilitativo - Cinisello Balsamo, Milano - Italy

<sup>2</sup>Segreteria Tecnico-Scientifica comitato Etico IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano - Italy

<sup>3</sup>Umanizzazione delle Cure, Direzione Ospedaliera, ASL Sassari - Italy

<sup>4</sup>U.O. Neuroranimazione IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano - Italy

<sup>5</sup>U.O. Ostetricia e Ginecologia IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano - Italy

<sup>6</sup>Direttore didattica Corso di Laurea in Ostetricia, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano - Italy

<sup>7</sup>Corso di Laurea in Infermieristica Università Vita-Salute San Raffaele, Milano - Italy

## The effects of music on anxiety and depression in adult patients undergoing haemodialysis: a literature review

The clinical condition experienced by dialysis patient affects his biopsychosocial functioning, as it alters his life rhythms, personal resources, and emotional ties, creating feelings of uncertainty for the future. This requires a complex process of psychological adaptation which often leads to the manifestation of two important expressions such as anxiety and depression. Music in support of conventional treatments promotes the care of the human being in all its aspects: physical, psychological, emotional, cognitive, social and spiritual as it represents a sort of “escape”, and allows a detachment from reality, albeit momentary. It acts as a regulator of emotions and mood, also creating beneficial effects on hemodynamic parameters such as blood pressure and heart rate. Furthermore, musical stimulations are able to stimulate pleasure by acting directly on the neuroanatomical structures responsible for attention, learning, thinking and behavior. The aim of this literature review is to describe the effect of music on anxiety and depression in patients undergoing haemodialysis in order to propose it as a therapeutic intervention during dialysis treatment.

**Keywords:** Anxiety, Depression, Haemodialysis, Music, Music therapy

## Introduzione

Il paziente dializzato è considerato un soggetto fragile, costretto a molte limitazioni rispetto al proprio stile di vita in quanto presenta la necessità di adattare le proprie esigenze personali, i propri impegni e i propri desideri alla malattia e di conseguenza ai trattamenti dialitici che lo costringono a una stretta dipendenza dagli ambienti sanitari (1-3). L'emodialisi espone il paziente a fattori di rischio quali il diabete, l'ipertensione e le alterazioni del metabolismo del calcio e del fosforo e per controllare queste complicanze il numero medio di farmaci da assumere varia da 6 a 12 compresse al giorno

(3,4). Inoltre, la necessità di sottoporsi ai trattamenti depurativi e la forzata restrizione dell'apporto di liquidi costituiscono ulteriori elementi che condizionano la qualità della vita con ripercussioni psicologiche come stress, ansia e depressione (1,3,5). Queste manifestazioni psicologiche influiscono direttamente sulla vita del paziente, modificando il modo in cui il malato percepisce la sua malattia e di conseguenza la sua vita (4,6). La musica ha un potere terapeutico, soprattutto per le problematiche legate allo stress, all'ansia e a certe forme depressive. Infatti durante l'ascolto viene attivato il sistema limbico il quale rilascia endorfine che possiedono proprietà analgesiche, causando così una diminuzione della percezione dei segnali del dolore (6,7). Inoltre la musica ha anche la capacità di diminuire la stimolazione dell'ormone adrenocorticotropo dipendente dalla pressione e il rilascio di cortisolo, con conseguente diminuzione della secrezione di catecolamine dal midollo surrenale che influiscono sui cambiamenti della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca, della frequenza respiratoria e della temperatura con effetti benefici sui sistemi cardiovascolare, respiratorio, muscoloscheletrico e nervoso (7,8). Gli interventi musicali proposti ai pazienti

**Received:** August 9, 2023

**Accepted:** September 25, 2023

**Published online:** October 13, 2023

### Indirizzo per la corrispondenza:

Elena Brioni  
Università Vita-Salute San Raffaele  
Via Olgettina 60  
20132 Milano - Italy  
brioni.elena@hsr.it



nei setting ospedalieri sono generalmente classificati come “Music Medicine” (MM) o “Music Therapy” (MT). Gli interventi di “Music Medicine” propongono ai pazienti l’ascolto di musica preregistrata e coinvolgono personale sanitario non necessariamente specializzato in musicoterapia, invece gli interventi di “Music Therapy” offrono ai pazienti musica preregistrata, dal vivo e/o interattiva da parte di un musicoterapista qualificato. Da qui emerge una riflessione sulla funzione della “Music Therapy” non soltanto intesa come una semplice risposta a uno stimolo sonoro ma come una vera e propria relazione terapeutica integrata nel percorso di cure, personalizzata rispetto ai bisogni del malato (2). Gli interventi musicali proposti ai pazienti nei setting ospedalieri sono classificati come “Music Medicine” (MM) o “Music Therapy” (MT). Gli interventi di “Music Medicine”, sono proposti da sanitari formati in MM, che, in base alla storia clinica e sonora dei pazienti e agli obiettivi, propongono diversi tipi di ascolto personalizzato. Gli interventi di MT sono proposti da musicoterapisti formati, che inseriscono nell’intervento anche un’importante e continua relazione con il paziente (2).

Di conseguenza, interventi di musicoterapia durante il trattamento dialitico possono essere in grado di modulare i fattori coinvolti nella cognizione e nel comportamento dei pazienti, di

promuovere l’attenzione e di suscitare risposte emotive positive come per esempio il sollievo dopo la puntura della fistola oppure l’ottimismo, incoraggiando il paziente alla gestione della sintomatologia e della tolleranza al tempo dialitico (8,9). L’ascolto della musica può regalare momenti di distensione e relax e può quindi avere effetti terapeutici (9,10), tuttavia, nonostante le evidenze mostrino il potenziale della musicoterapia per migliorare i sintomi della depressione e dell’ansia nei pazienti sottoposti a trattamenti invasivi e rischiosi come l’emodialisi, sono necessari ulteriori studi di intervento per valutarne l’efficacia (10). Questa revisione della letteratura si propone di descrivere l’effetto della musica sull’ansia e sulla depressione nei pazienti sottoposti a emodialisi.

### Materiali e metodi

Il quesito di ricerca da cui nasce questa revisione della letteratura è il seguente: “La musica può risultare efficace nel ridurre l’ansia e la depressione dei pazienti adulti sottoposti a trattamento emodialitico?”. La revisione è stata condotta seguendo la Linea Guida Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-Analysis guidelines PRISMA (11) (Fig. 1), finalizzata a sviluppare una sintesi critica dei

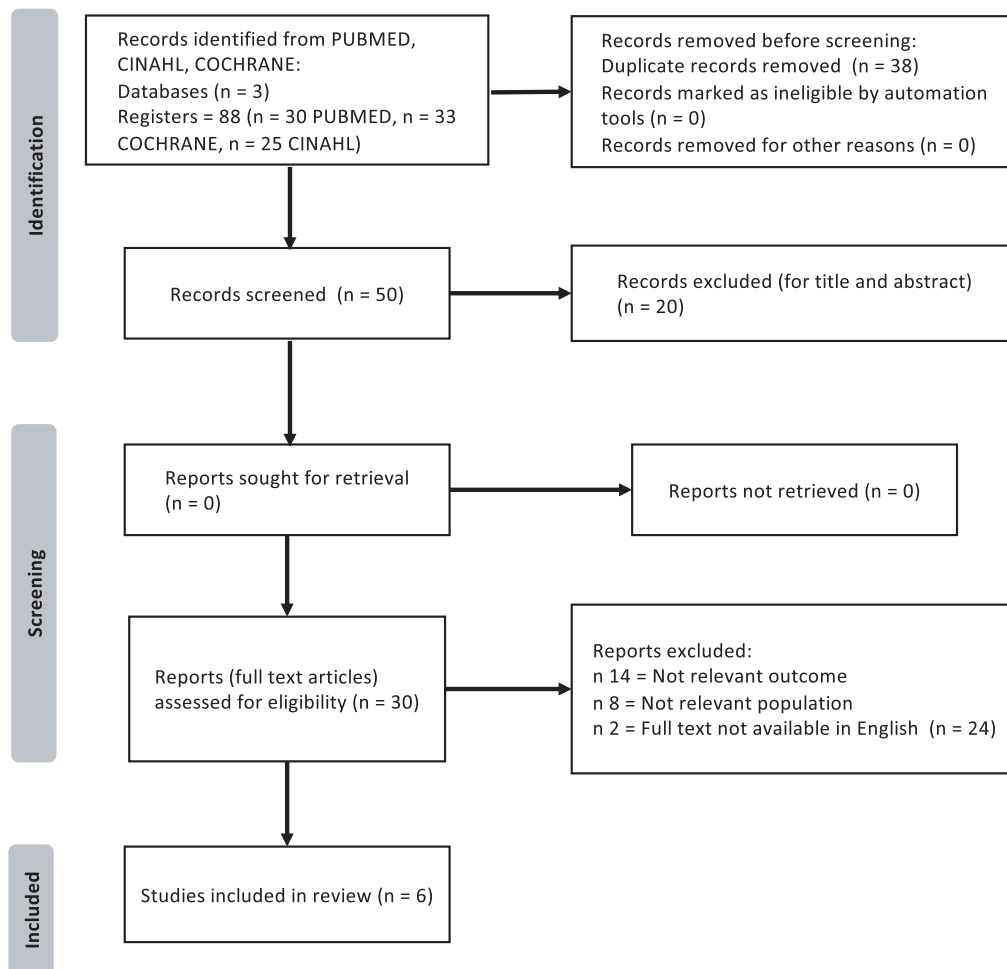


Fig. 1 - Flow Diagram per la selezione degli articoli.



lavori pubblicati per comprendere l'efficacia della musica sull'ansia e sulla depressione nei pazienti adulti in trattamento dialitico. Per la creazione delle stringhe di ricerca è stato utilizzato il metodo PIO (Popolazione – Intervento – Outcome). La ricerca bibliografica è stata eseguita nell'arco temporale compreso dal 1° marzo 2022 al 31 Dicembre 2022. Gli articoli rilevanti sono stati identificati attraverso la ricerca nelle banche dati senza limiti temporali. I limiti impostati riguardavano esclusivamente la lingua inglese e italiana. La ricerca è stata effettuata utilizzando come parole chiave i termini italiani "Pazienti adulti", "Emodialisi", "Musica", "Depressione" e "Ansia" tradotti in lingua inglese e combinati tra termini liberi e MESH con gli operatori booleani AND e OR. Inoltre per lo screening degli articoli sono stati considerati i seguenti criteri di inclusione ed esclusione.

Criteri di inclusione:

- studi primari e secondari, studi quasi-sperimentali, osservazionali e studi qualitativi;
  - studi che includevano una popolazione adulta di età > 18 anni in trattamento dialitico;
  - studi che trattavano l'ansia e la depressione;
  - studi che utilizzavano musicoterapia, musica dal vivo, musica registrata o utilizzo da parte dei pazienti di strumenti musicali.
- Sono stati esclusi:
- studi che includevano pazienti pediatrici;
  - studi nei quali il testo completo non era disponibile in lingua inglese o italiana;
  - studi riguardanti altre terapie non convenzionali di supporto per l'alleviamento dei sintomi di ansia e depressione (per esempio, tecniche di rilassamento, meditazione, respirazione guidata, aromaterapia);
  - studi aventi come popolazione pazienti dializzati che seguivano già una terapia farmacologica per disturbi psichiatrici gravi legati alla depressione o all'ansia e pazienti che soffrivano di demenza o disturbi dell'udito.

## Risultati

La ricerca bibliografica ha inizialmente identificato 88 articoli dai tre database elettronici: 30 articoli per PubMed, 33 per Cochrane Library e 25 per Cinahl. A seguito della rimozione di 38 duplicati sono stati considerati 50 articoli che sono stati sottoposti alla lettura per Titolo e Abstract. Al termine dello screening per Titolo e Abstract sono stati esclusi altri 20 articoli, pertanto un totale di 30 articoli è stato considerato per la lettura Full Text. Al termine della lettura di tutti i Full Text, sono stati esclusi 24 studi di cui 14 articoli sono stati esclusi perché descrivevano outcome non compatibili con l'obiettivo di ricerca, 8 articoli non sono stati ritenuti idonei perché presentavano un campione in studio non eleggibile secondo i criteri di inclusione nella popolazione e infine 2 articoli non rispettavano il criterio di inclusione riferito alla lingua

italiana o inglese. Pertanto 6 sono gli studi ritenuti idonei e inclusi nella seguente revisione narrativa.

Il grafico I rappresenta il Flow Diagram per la selezione degli articoli.

La Tabella I mostra le caratteristiche degli studi per gli outcome ansia e depressione.

Gli studi di questa revisione risultati eleggibili sono 6: uno studio quasi sperimentale (12), tre studi sperimentali pre- e post-test (13-15) un RCT (16) e una revisione sistematica-metanalisi (17), quest'ultima comprendente 5 RCT (18-22).

I risultati di questa revisione narrativa della letteratura sono stati descritti a seconda dell'outcome considerato:

- efficacia della musica sui livelli di depressione nei pazienti adulti sottoposti a emodialisi;
- efficacia della musica sui livelli di ansia nei pazienti adulti sottoposti a emodialisi.

## Efficacia della musica sulla depressione nei pazienti adulti sottoposti a emodialisi

Gli studi ritenuti eleggibili che dimostrano gli effetti della musica sulla depressione nei pazienti adulti sottoposti a emodialisi sono: lo studio di Hagemann et al. (15), Imani et al. (17), Fernandes et al. (13) e Burrai et al. (22). Quest'ultimo studio fa parte della revisione sistematica-metanalisi del medesimo Autore Burrai et al. (18).

Il trial clinico randomizzato non controllato di Hagemann (15) si poneva l'obiettivo di valutare l'effetto della musica sui livelli di depressione e sulla qualità della vita dei pazienti sottoposti a emodialisi. Sono stati arruolati 23 pazienti dializzati idonei a partecipare allo studio che hanno svolto sedute di musicoterapia due volte alla settimana, per quattro settimane, 75 minuti a sessione, per un totale di otto sessioni di musicoterapia per paziente. Le sedute sono state organizzate a gruppi di quattro pazienti con una valutazione dei livelli di ansia pre- e post-intervento musicoterapico. Quest'ultimo è stato condotto da un esperto che, nei 75 minuti a disposizione, alternava tecniche di musicoterapia ricreativa, creazione di armonie con voce e chitarra e utilizzo di strumenti a percussione o in alternativa offriva ad ogni paziente un lettore MP3 con cuffie per ascoltare singolarmente la musica. I sintomi depressivi dei pazienti sono valutati tramite il Beck Depression Inventory (23) (BDI-II), uno strumento composto da 21 affermazioni che determinano livelli crescenti di gravità della depressione. Secondo il punteggio BDI-II, grado di depressione: minimo 0-13, lieve 14-19, moderato 20-28 e grave 29-63. I punteggi superiori o uguali a 14 punti sono stati considerati come soglia per indicare la presenza di sintomi depressivi. I risultati di questo studio evidenziavano una significativa riduzione dei sintomi depressivi ( $p < 0,001$ ) nei pazienti del gruppo sperimentale rispetto al gruppo di controllo. Anche lo studio clinico randomizzato e controllato di Imani (17) si poneva di definire gli effetti della musica sull'ansia e sulla depressione attraverso un campione di 50 pazienti





TABELLA I - LA SEGUENTE TABELLA MOSTRA LE CARATTERISTICHE DEGLI STUDI PER GLI OUTCOME ANSIA E DEPRESSIONE

AUTORE	TITOLO	TIPO DI STUDIO	CAMPIONE	INTERVENTO MUSICALE	DURATA DELL'INTERVENTO	STRUMENTI	RISULTATI
<b>Binson B. et al. 2013 (16)</b>	Effects of Music intervention on patients undergoing haemodialysis in the Bangkok metropolitan administration hospitals	Studio pre-post-test	54 pazienti adulti dializzati	Dal vivo con un musicoterapista che suonava Q-Chord o registrata con un MP3 e cuffie con la musica preferita dei pazienti	20 min per una sessione di HD, a distanza di una settimana, due volte per paziente	Autovalutazione dei livelli di ansia pre- e post-musicoterapia	I pazienti hanno mostrato una significativa riduzione dell'ansia (p < 0,001) dopo l'utilizzo della musicoterapia
<b>Haghi S. et al. 2019 (14)</b>	The effect of Music on Fatigue and Anxiety of patients undergoing haemodialysis	Studio clinico pre- post-test	25 pazienti adulti dializzati	Classica e moderna (Rain of love song di N. Chezhmazar, Aramesh Dar Roya e altri due motivi composti dal Dottor Earned Stein). Cuffie con MP3	30 min, 3 volte alla settimana, 12 sessioni al mese per un mese	Beck Anxiety Inventory (BAI)	I pazienti del gruppo sperimentale hanno mostrato una significativa riduzione dell'ansia (p < 0,05) dopo l'utilizzo della musicoterapia
<b>Hagemann PMS. et al. 2019 (15)</b>	The effect of music therapy on haemodialysis patients' quality of life and depression symptoms	Studio pre-post-test	23 pazienti adulti dializzati	Voce e chitarra, MP3 e vari strumenti a percussione	8 sessioni di musicoterapia in totale: 2 volte alla settimana, 75 min ciascuna per 4 settimane	Beck Depression Inventory (BDI)	I pazienti hanno mostrato una significativa riduzione dei sintomi depressivi (p < 0,001)
<b>Fernandes ST, D'Silva F. 2019 (13)</b>	Effectiveness of Music Therapy on depression, anxiety and stress among haemodialysis patients	Studio quasi sperimentale	40 pazienti adulti dializzati	Non riportato	Non riportato	Depression Anxiety Stress Scale (DASS-21)	I pazienti del gruppo sperimentale hanno mostrato una significativa riduzione dell'ansia (p < 0,001) e dei sintomi depressivi (p < 0,001) dopo l'utilizzo della musicoterapia
<b>Burrai F. et al. 2020 (18)</b>	Effectiveness of Music to Improve anxiety in haemodialysis patients	Revisione sistematica e metanalisi	290 pazienti adulti dializzati	Musica (classica, pop, folk) preregistrata con MP3 e cuffie, musica dal vivo, cantante professionista, creazione di armonie e utilizzo di strumenti	I cinque studi alternano una durata d'intervento musicoterapico: da 1 a 3 sedute alla settimana per 1-2 mesi	STAI (State Trait Anxiety Inventory) e HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)	I pazienti hanno mostrato una significativa riduzione dell'ansia (p = 0,003) dopo l'utilizzo della musicoterapia
<b>Imani M. et al. 2021 (17)</b>	Effect of instrumental music on anxiety and depression among haemodialysis patients: A randomized controlled trial	RCT	50 pazienti adulti dializzati	Mozart, Piano Sonata N° 19 (Sonata K576)	Per 3 settimane 3 volte alla settimana per 20 minuti per ciascun paziente	Beck Depression Inventory (BDI) Spielberger State Trait Anxiety Inventory-Y1	I pazienti hanno mostrato una significativa riduzione dei sintomi depressivi (p = 0,001) I pazienti hanno mostrato una significativa riduzione dell'ansia (p < 0,001)



dializzati che presentavano segni e sintomi di depressione e ansia. In questo studio le sessioni di musicoterapia, in particolare musica classica, sono state svolte nel gruppo sperimentale tre volte alla settimana, con una durata di 20 minuti e, similmente allo studio precedente, è stato utilizzato il BDI II (23), sempre per valutare il livello di gravità dei sintomi depressivi dei pazienti (23,24). I risultati nel gruppo sperimentale mostrano anche in questo studio una significatività statistica ( $p = 0,001$ ) con espressione di una rilevante riduzione dei sintomi depressivi nei pazienti.

Approfondendo invece lo studio quasi sperimentale di Fernandes (13), si evidenziava che l'obiettivo degli Autori era quello di definire gli effetti della musicoterapia non solo sui livelli di depressione dei pazienti dializzati, bensì anche sui livelli di ansia e stress. Per questo studio, come strumento di verifica dei sintomi è stata utilizzata la Depression Anxiety Stress Scale (25) (DASS-21) in un campione di 40 pazienti sottoposti a trattamento dialitico con lo scopo di definire il livello di gravità di depressione, ansia e stress. I risultati evidenziano che i pazienti del gruppo sperimentale hanno mostrato una significativa riduzione dei sintomi depressivi ( $p < 0,001$ ) dopo l'utilizzo della musicoterapia mentre nessuna variabile significativa è stata osservata nel gruppo di controllo.

Infine, l'ultimo articolo che descriveva l'effetto della musica sulla depressione dei pazienti sottoposti a emodialisi è lo studio RCT di Burrai et al. (18), appartenente alla revisione sistematica e metanalisi del medesimo Autore.

In particolare questo studio si proponeva l'obiettivo di definire gli effetti della musica ascoltata dal vivo sui livelli di ansia, depressione, percezione del dolore, qualità della vita, sonno e altri numerosi sintomi dei pazienti dializzati. Lo studio aveva coinvolto 24 pazienti con diagnosi di malattia renale cronica allo stadio terminale e sottoposti a emodialisi attraverso un intervento musicoterapico condotto da un'infermiera di dialisi e cantante professionista durante il trattamento con sessioni di 15 minuti a giorni alterni per due settimane. La valutazione dei livelli di depressione dei pazienti è stata svolta tramite la scala Hospital Anxiety and Depression Scale (26) (HADS) che ha come doppio obiettivo quello di individuare la presenza di disturbi ansiosi e depressivi e di valutarne la gravità tramite 14 domande. Un punteggio  $> 11$  indica la presenza di sintomi moderati e/o gravi di ansia e depressione. In questo studio, dopo l'utilizzo della musicoterapia, la prevalenza dei livelli di depressione ha subito una significativa riduzione ( $p < ,001$ ).

### **Efficacia della musica sull'ansia nei pazienti adulti sottoposti a emodialisi**

Gli studi inclusi in questo elaborato che dimostrano l'efficacia della musica sull'ansia nei pazienti adulti sottoposti a emodialisi sono lo studio di Haghi et al. (14) e di Binson et al. (16) e la revisione sistematica-metanalisi di Burrai et al. (18), di Imani et al. (17) e di Fernandes et al. (13).

Lo studio di Imani et al. (17) aveva come obiettivo anche di definire gli effetti della musica sull'ansia su un campione di 50 pazienti sottoposti a emodialisi attraverso sessioni di musicoterapia. In questo studio, per valutare il livello di ansia dei pazienti pre- e post-intervento musicoterapico è stato utilizzato lo Spielberg State Trait Anxiety Inventory (27) (STAI), uno strumento composto da 20 item con relativa scala di valutazione, che permette di differenziare la gravità dei sintomi ansiosi. I pazienti del gruppo sperimentale hanno mostrato una significativa riduzione dell'ansia ( $p < 0,001$ ) dopo l'intervento musicoterapico; nessuna variabile significativa è stata osservata nel gruppo di controllo.

Anche lo studio quasi sperimentale di Fernandes (13) ha valutato i livelli di ansia oltre a quelli di depressione di 40 pazienti adulti sottoposti a emodialisi, pre- e post-intervento musicoterapico. La popolazione di questo studio era costituita da 40 pazienti dializzati valutati attraverso la Depression Anxiety Stress Scale (DASS-21) (28,29), precedentemente descritta, che permette di distinguere i tre costrutti (depressione, ansia e stress) tramite l'utilizzo di affermazioni e punteggi oggettivanti (28-30). I pazienti del gruppo sperimentale hanno mostrato una significativa riduzione dell'ansia ( $p < 0,001$ ) dopo l'utilizzo della musicoterapia.

Per quanto riguarda lo studio di Haghi (14), egli aveva considerato una popolazione di 25 pazienti adulti sottoposti a emodialisi con lo scopo di indagare gli effetti della musica sui livelli di ansia e fatigue. Sessioni di musicoterapia sono state svolte tre volte alla settimana in corrispondenza dei trattamenti dialitici per un totale di dodici sessioni al mese della durata di 30 minuti ciascuna. In questo studio, i livelli di ansia dei pazienti sono stati valutati oggettivamente tramite il Beck Anxiety Inventory (31) (BAI), uno strumento autosomministrato composto da 21 domande a scelta multipla, che viene utilizzato per misurare la gravità dell'ansia negli adulti. Il questionario sottoposto ai pazienti era mirato a cogliere i sintomi comuni dell'ansia riportati durante l'ultima settimana. I pazienti del gruppo sperimentale hanno mostrato una significativa riduzione dell'ansia ( $p < 0,05$ ) dopo l'utilizzo della musicoterapia. Anche lo studio crossover di Binson (16) aveva l'obiettivo di confrontare gli effetti della musica ascoltata dal vivo con gli effetti della musica ascoltata tramite lettore MP3, vale a dire registrata. Inoltre lo studio ha mostrato una riduzione dei livelli di ansia in 54 pazienti adulti sottoposti a emodialisi. Il tipo di trattamento iniziale, "musica dal vivo" o "musica registrata", è stato assegnato ai pazienti in maniera randomizzata; ogni intervento è durato 20 minuti per una sessione di emodialisi, a distanza di una settimana, due volte per paziente. La musicoterapia, in questo caso, è stata svolta da un musicoterapista certificato che ha utilizzato un sintetizzatore portatile, il Q-Chord model QC-1, Suzuki Music. Il Q-Chord è uno strumento che incorpora la tecnologia di una tastiera di base e di una chitarra elettrica e che combina entrambe in un modo portatile e facile da usare, permettendo al paziente di partecipare alla creazione dell'armonia,

nonché di cantare e lasciarsi trasportare. Per quanto concerne le sessioni di musicoterapia tramite musica registrata, si è utilizzato un lettore MP3 con cuffie che ha permesso ad ogni paziente di scegliere la propria musica preferita. La valutazione della riduzione dei livelli di ansia dei singoli pazienti è stata analizzata non tramite questionari precompilati e oggettivanti come in tutti gli altri studi, ma in questo articolo l'autovalutazione soggettiva di ciascun paziente è stata considerata come la migliore risorsa per valutare la riduzione dei livelli di ansia post-intervento musicoterapico. Al termine di tutti i trattamenti si sono sommati tutti i dati ed è risultato che i pazienti hanno mostrato una significativa riduzione dell'ansia ( $p < 0,001$ ) dopo l'utilizzo della musica, con nessuna rilevante differenza tra musica dal vivo e registrata.

Un'attenzione particolare va posta alla revisione sistematica e alla metanalisi di Burrai et al. (18). Gli outcome di questo studio sono di esaminare gli effetti della musicoterapia-medicina sull'ansia nei pazienti sottoposti a emodialisi e, inoltre, di condurre una metanalisi per confrontare gli effetti della partecipazione nelle cure tradizionali con musicoterapia e nelle cure tradizionali da sole. In questa revisione sistematica-metanalisi vengono analizzati cinque RCT: Pothoulaki et al. (19), Cantekin (20), Midilli et al. (21), Burrai et al. (18) e Melo (23). Il totale del campione appartenente a questa revisione sistematica e metanalisi era di 290 pazienti dializzati, 145 pazienti appartenenti al gruppo sperimentale sul quale si applicava la musicoterapia e 145 appartenenti al gruppo di controllo che ha ricevuto cure standard. I risultati mostravano che l'ascolto della musica ha comportato, in media, una riduzione dell'ansia ( $p = 0,003$ ) nel gruppo sperimentale, rispetto al gruppo di controllo. Rispetto agli studi inclusi nella revisione sistematica e nella metanalisi, lo studio di Pothoulaki (19) aveva l'obiettivo di valutare gli effetti dell'ascolto della musica preferita dei pazienti sui livelli di ansia e percezione del dolore attraverso un campione costituito da 60 adulti sottoposti a emodialisi. A tal proposito, sono stati utilizzati lettori CD e cuffie per ascoltare musica preregistrata di vari generi (pop, jazz, classica e Greek folk). Lo strumento utilizzato per valutare i livelli di ansia era lo State Trait Anxiety Inventory (27) (STAI) che ha mostrato una riduzione dei livelli di ansia dei pazienti dei gruppi sperimentali post-musicoterapia ( $p = ,000$ ). Anche lo studio randomizzato controllato di Cantekin (20) che ha coinvolto 100 pazienti in sessioni di musicoterapia (musica turca) tramite MP3 e cuffie svolte tre volte alla settimana per 2 mesi ha mostrato una significativa riduzione dell'ansia dopo l'utilizzo della musicoterapia ( $p = ,00$ ) sempre attraverso la compilazione del questionario STAI (27). Midilli (21) nel suo studio ha invece coinvolto un campione di 46 pazienti sottoposti a emodialisi con l'obiettivo di valutare l'effetto della musica sia sui livelli di ansia che sui parametri vitali. Le sedute di musicoterapia si sono svolte nell'arco di quattro mesi e ciascun trattamento è durato 30 minuti. Il tipo di musica ascoltato era di tipo turco e folk, tramite lettore CD e cuffie e i livelli di ansia emersi dalla compilazione del

questionario STAI (27) indicavano una significativa riduzione dell'ansia post-intervento musicoterapico ( $p = ,000$ ). Lo studio di Burrai (22) 2018, oltre che su ansia e depressione, ha indagato sulla percezione del dolore, sulla qualità della vita, sul sonno e su altri numerosi sintomi dei pazienti dializzati. La valutazione della riduzione dei livelli di ansia dei pazienti è stata svolta tramite l'Hospital Anxiety and Depression Scale (3) (HADS). Anche in questo caso, i pazienti del gruppo sperimentale hanno mostrato una riduzione dei livelli di ansia post-intervento musicoterapico ( $p = ,002$ ). Infine, nello studio di Melo (23) il campione era composto da 60 pazienti dializzati. In questo studio, i pazienti del gruppo sperimentale hanno ascoltato musica classica preregistrata con MP3 e cuffie per 30 minuti durante un intervallo di due mesi mostrando una riduzione dei livelli di ansia ( $p = ,003$ ) sempre attraverso la compilazione del questionario STAI (27) prima dell'intervento musicale e dopo.

## Discussione

Tutti gli studi considerati (12-17) confermano scientificamente l'ipotesi che l'intervento musicale riduce significativamente l'ansia e la depressione nei pazienti adulti sottoposti a emodialisi. Fondamentale per la revisione è stato individuare i diversi tipi di musica e conseguentemente i diversi tipi di approccio alla musica da parte dei pazienti, per esempio nello studio di Hagemann (15), in cui la seduta musicoterapica è stata svolta tramite l'aiuto di un musicoterapista, oppure nello studio di Haghi (14), in cui sono state utilizzate le cuffie e MP3, o ancora nello studio di Binson (16), dove i pazienti hanno potuto partecipare alla creazione di armonie, e nello studio di Burrai (22), dove i dializzati hanno ascoltato musica dal vivo. Ascoltare musica preregistrata offre sicuramente vantaggi riguardo alla gestione di alcuni sintomi della malattia, tuttavia la relazione terapeutica che si instaura attraverso interventi di musicoterapia condotta da un esperto favorisce l'espressione emotiva e l'empatia. In particolare la "Music Therapy" permette di far emergere nel paziente risorse personali che possono facilitare la resilienza attraverso l'espressione di emozioni o di vissuti repressi. In questo caso il terapeuta musicale è formato per aiutare il paziente a elaborare queste emozioni verbalmente e/o musicalmente attraverso strategie di esplorazione e riflessione continua. I risultati della nostra revisione suggeriscono che tutti gli interventi associati alla musica possono essere utili e preziose terapie di supporto per migliorare i livelli di depressione e ansia dei pazienti che svolgono emodialisi. Negli studi considerati, in media, la percentuale dei pazienti che presentava sintomi depressivi prima dell'esposizione alla musica era pari al 60% (10,12,16). Questo elevato tasso di depressione apre un sipario critico sulla condizione psicologica dei pazienti dializzati, in particolare considerando che alcuni pazienti non sono stati inclusi negli studi perché già soffrivano di patologie complesse, tra cui sindromi depressive trattate farmacologicamente. Inoltre alcuni

pazienti hanno rifiutato di partecipare. Per quanto riguarda l'ansia, invece, gli Autori ritengono che maggiori livelli di ansia nei pazienti sottoposti a emodialisi possono essere spiegati dal fatto che essi necessitano di rimanere collegati alla macchina dializzatrice diverse ore alla settimana; ciò limita la loro indipendenza, per non parlare della necessità di trasferirsi continuamente in ospedale e di mantenere una dieta ristretta e dell'impossibilità di viaggiare per periodi di tempo prolungati (4). Di conseguenza, i risultati di questi studi e in generale di questa revisione della letteratura sostengono l'efficacia della musica come supporto al trattamento dialitico come riconosciuto anche in altre patologie quali il cancro (32) o in alcune forme di demenza (33).

## Conclusioni

I professionisti che si occupano della cura dei pazienti dializzati hanno responsabilità importanti per la diagnosi di problemi o complicanze fisiologiche e psicologiche che devono affrontare attraverso una pratica clinica basata sulle migliori evidenze scientifiche. Interventi musicali che scandiscono le sedute dialitiche possono contribuire alla diminuzione della gravità di questi problemi e al miglioramento dell'aderenza al trattamento, del benessere, dell'umore e del comfort. La musica svolge un ruolo chiave in quanto rappresenta un intervento che migliora non solo l'ansia e la depressione ma anche i segni e i sintomi della malattia renale e, di conseguenza, incide sulla qualità di vita dei pazienti (1,2). In questo senso, l'uso della musica è in armonia con una cura più umanizzata che non si concentra solo sulla malattia ma soprattutto sulla persona. Inoltre questa tipologia di intervento può essere implementata come risorsa terapeutica complementare alla pratica infermieristica, essendo a basso costo, prontamente accettata dai malati e in grado di promuovere una stimolazione multisensoriale, relazionale, emozionale e cognitiva che permette al paziente di migliorare gli outcome al fine di ottenere un beneficio maggiore dalle cure. Pertanto è auspicabile nei prossimi anni definire meglio l'ambito musicoterapico integrando interventi musicali possibilmente personalizzati all'interno dei percorsi assistenziali e promuovere simultaneamente studi metodologicamente rigorosi che confermino il reale effetto terapeutico.

## Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## Bibliografia

1. Alosaimi FD, Alshahrani SM, Aladhayani MH, Alwethenani ZK, Alsahil MJ, Fadhl HA. Psychosocial predictors of quality of life among chronic hemodialysis patients. *Saudi Med J*. 2020;41(9):990-998. [CrossRef PubMed](#)
2. Burrai F, Sanna GD, Moccia E, et al. Beneficial Effects of Listening to Classical Music in Patients With Heart Failure: A Randomized Controlled Trial. *J Card Fail*. 2020;26(7):541-549. [CrossRef PubMed](#)
3. Brioni E, Magnaghi C, Villa G, et al. [The FRASNET study: identification of clinical and social factors of renal failure in an elderly population]. *G Ital Nefrol*. 2022;39(3):2022-vol3. [PubMed](#)
4. Murali KM, Mullan J, Roodenrys S, Hassan HC, Lambert K, Lonergan M. Strategies to improve dietary, fluid, dialysis or medication adherence in patients with end stage kidney disease on dialysis: A systematic review and meta-analysis of randomized intervention trials. *PLoS One*. 2019;14(1):e0211479. [CrossRef PubMed](#)
5. Murali KM, Lonergan M. Breaking the adherence barriers: strategies to improve treatment adherence in dialysis patients. *Semin Dial*. 2020;33(6):475-485. [CrossRef PubMed](#)
6. Delli Zotti GB, Sangiovanni E, Brioni E, et al. [Psychological Assessment of a sample of women with ADPKD: quality of life, body image, anxiety and depression]. *G Ital Nefrol*. 2019;36(2):2019-vol2. [PubMed](#)
7. de Witte M, Pinho ADS, Stams GJ, Moonen X, Bos AER, van Hooren S. Music therapy for stress reduction: a systematic review and meta-analysis. *Health Psychol Rev*. 2022;16(1):134-159. [CrossRef PubMed](#)
8. Carswell CE, Reid J, Walsh I, et al. Development of a complex arts-based intervention for patients with end-stage kidney disease whilst receiving haemodialysis. *Pilot Feasibility Stud*. 2021;7(1):127. [CrossRef PubMed](#)
9. Hou YC, Lin YJ, Lu KC, Chiang HS, Chang CC, Yang LK. Music therapy-induced changes in salivary cortisol level are predictive of cardiovascular mortality in patients under maintenance hemodialysis. *Ther Clin Risk Manag*. 2017;13:263-272. [CrossRef PubMed](#)
10. Gómez-Romero M, Jiménez-Palomares M, Rodríguez-Mansilla J, Flores-Nieto A, Garrido-Ardila EM, González López-Arza MV. Benefits of music therapy on behaviour disorders in subjects diagnosed with dementia: a systematic review. *Neurologia*. 2017;32(4):253-263. [CrossRef PubMed](#)
11. Eroglu H, Gok Metin Z. Benson Relaxation Technique Combined With Music Therapy for Fatigue, Anxiety, and Depression in Hemodialysis Patients: A Randomized Controlled Trial. *Holist Nurs Pract*. 2022;36(3):139-148. [CrossRef PubMed](#)
12. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372(160):n160. [CrossRef PubMed](#)
13. Fernandes ST, D'silva F. Effectiveness of Music Therapy on Depression, Anxiety and Stress among Haemodialysis Patients-International Journal of Nursing Education, 2019, 11(1), 124-129. [CrossRef](#)
14. Haghi S, Zadeh SM, Vafayee M. The Effect of Music on Fatigue and Anxiety of Patients Undergoing Hemodialysis Advances in nursing & midwifery, 2019, 28(1), 20-25 [Online](#)
15. Hagemann PMS, Martin LC, Neme CMB. The effect of music therapy on hemodialysis patients' quality of life and depression symptoms. *J Bras Nefrol*. 2019;41(1):74-82. [CrossRef PubMed](#)
16. Binson B, Lertmaharit S, Satayaprakop P, et al. Effects of Music Intervention on Patients Undergoing Hemodialysis in the Bangkok Metropolitan Administration Hospitals. *Music Med*. 2013;5(3):188-193. [CrossRef](#)
17. Imani M, Jalali A, Salari N, Abbasi P. Effect of instrumental music on anxiety and depression among hemodialysis patients: A randomized controlled trial. *J Educ Health Promot*. 2021;10(1):305. [CrossRef PubMed](#)



18. Burrai F, Forton Magavern E, Micheluzzi V, Magnaghi C, Apuzzo L, Brioni E. Effectiveness of Music to Improve Anxiety in Hemodialysis Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Holist Nurs Pract.* 2020;34(6):324-333. [CrossRef PubMed](#)
19. Pothoulaki M, Macdonald RA, Flowers P, et al. An investigation of the effects of music on anxiety and pain perception in patients undergoing haemodialysis treatment. *J Health Psychol.* 2008;13(7):912-920. [CrossRef PubMed](#)
20. Cantekin I, Tan M. The influence of music therapy on perceived stressors and anxiety levels of hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2013;35(1):105-109. [CrossRef PubMed](#)
21. Midilli, T.S., Ergin, E., & Yilmaz, H. The Effects of Listening to Music on Vital Signs and Anxiety in Hemodialysis Patients. *International Journal of Health Sciences and Research.* 2017; 7:117-125. [Online](#) (Accessed August 2023)
22. Burrai F, Lupi R, Luppi M, et al. Effects of Listening to Live Singing in Patients Undergoing Hemodialysis: A Randomized Controlled Crossover Study. *Biol Res Nurs.* 2019;21(1):30-38. [CrossRef PubMed](#)
23. Melo GAA, Rodrigues AB, Firmeza MA, Grangeiro ASM, Oliveira PP, Caetano JÁ. Musical intervention on anxiety and vital parameters of chronic renal patients: a randomized clinical trial. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2018;26(0):e2978. [CrossRef PubMed](#)
24. Richter P, Werner J, Heerlein A, Kraus A, Sauer H. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology.* 1998;31(3):160-168. [CrossRef PubMed](#)
25. Bottesi G, Ghisi M, Altoè G, Conforti E, Melli G, Sica C. The Italian version of the Depression Anxiety Stress Scales-21: factor structure and psychometric properties on community and clinical samples. *Compr Psychiatry.* 2015;60:170-181. [CrossRef PubMed](#)
26. Lovibond, S.H. & Lovibond, P.F. *Manual for the Depression Anxiety Stress Scales.* (2nd. Ed.) Sydney: Psychology Foundation. 1995.
27. Tluczek A, Henriques JB, Brown RL. Support for the reliability and validity of a six-item state anxiety scale derived from the State-Trait Anxiety Inventory. *J Nurs Meas.* 2009;17(1):19-28. [CrossRef PubMed](#)
28. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory.* Psychologists Press; 1970.
29. Lovibond PF, Lovibond SH. The structure of negative emotional states: comparison of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) with the Beck Depression and Anxiety Inventories. *Behav Res Ther.* 1995;33(3):335-343. [CrossRef PubMed](#)
30. Norton PJ. Depression Anxiety and Stress Scales (DASS-21): psychometric analysis across four racial groups. *Anxiety Stress Coping.* 2007;20(3):253-265. [CrossRef PubMed](#)
31. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361-370. [CrossRef PubMed](#)
32. Köhler F, Martin ZS, Hertrampf RS, et al. Music Therapy in the Psychosocial Treatment of Adult Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychol.* 2020;11:651. [CrossRef PubMed](#)
33. Kressig RW. [Music and exercise as therapeutic resources in dementia]. *Inn Med (Heidelb).* 2023;64(2):147-151. [CrossRef PubMed](#)



# Disparità di sesso e genere nella nefropatia lupica e nel trapianto di rene

Marcora Mandreoli

Comitato Tecnico Scientifico Progetto regionale PIRP (Prevenzione Insufficienza Renale Progressiva), Bologna - Italy

## Sex and gender disparities in lupus nephropathy and kidney transplantation

Systemic lupus erythematosus (SLE) has a clear prevalence in females. Although there are conflicting data, among males affected by SLE a higher proportion develops lupus nephritis, with a more severe histological and clinical pattern than in females. More frequently males also present an antiphospholipid syndrome. Males are less likely to achieve clinical remission of lupus nephritis.

A sex and gender disparity is also present in all the phases preceding the kidney transplant from the referral for eligibility to the registration on the active waiting list. There is a perception among healthcare staff that women have a greater degree of fragility and are therefore less eligible for kidney transplantation. Women also encounter obstacles in completing the tests necessary for inclusion in the waiting list and in many Health Care contexts they are less likely to have a transplant. In the field of living transplantation, women represent over half of all donors, while males are predominantly recipients. Long-term patient and graft survival appears superior in women than in men.

**Keywords:** Disparities, Gender, Kidney transplantation, Lupus nephritis

## Introduzione

Sesso e genere sono due entità concettualmente separate: il primo termine si riferisce ad aspetti biologici e genetici e a caratteristiche cromosomiche e ormonali, mentre il secondo include aspetti comportamentali, sociali e culturali. Nel precedente lavoro sulle differenze di sesso e genere nelle malattie renali (1) sono stati affrontati principalmente gli aspetti biologici, legati al dimorfismo sessuale, che condizionano l'insorgenza e l'esito di diverse nefropatie primitive e la progressione della Malattia Renale Cronica (MRC). In questa seconda parte, che è incentrata sulla nefropatia lupica (LN) e sul trapianto, emerge maggiormente il ruolo che il genere riveste nel contesto del trapianto, mentre, per quanto riguarda le malattie autoimmuni, ancora una volta prevalgono gli aspetti biologici, riconducibili ai cromosomi sessuali e all'azione degli ormoni sessuali (2).

## Il peso di sesso e genere in corso di nefropatia lupica

Il lupus eritematoso (LES) è una malattia sistemica autoimmune, caratterizzata dalla produzione di autoanticorpi e dalla disregolazione immunitaria. L'eziologia è complessa, con alterazioni di fattori genetici, epigenetici, ormonali e ambientali che, attraverso varie vie patogenetiche, vanno a colpire molti punti chiave del sistema immunitario e condizionano le varie espressioni fenotipiche. La netta prevalenza nel sesso femminile per molti anni ha orientato quasi tutta l'attenzione sugli ormoni sessuali, estrogeni e androgeni, e sui recettori degli estrogeni (ER $\alpha$  ed ER $\beta$ ). Dati più recenti hanno mostrato l'importanza anche di altri fattori biologici, sempre inerenti al dimorfismo sessuale, come per esempio i fattori epigenetici che governano l'inattivazione dei geni del cromosoma X nel sesso femminile.

La maggiore prevalenza del LES nel sesso femminile, con un rapporto F:M di 10:1 nell'età fertile (fino a 15:1), è stata riscontrata in tutto il mondo e nelle diverse etnie; il rapporto si abbassa a 2:1 nelle forme a insorgenza pre-puberale o dopo la menopausa (3,4). Osservazioni prettamente cliniche quali l'esordio della malattia in coincidenza con la gravidanza o la presenza di un incremento degli episodi di flare-up fino al 75% durante la gravidanza (4), il peggioramento della malattia in corso di terapia estrogenica e l'attenuazione dei sintomi dopo la menopausa rinforzano il ruolo patogenetico o favorente degli ormoni sessuali (4). Gli ormoni sessuali, infatti, intervengono anche nella risposta immune, sia innata che

**Received:** September 9, 2023

**Accepted:** October 4, 2023

**Published online:** October 17, 2023

### Indirizzo per la corrispondenza:

Marcora Mandreoli  
Via Villanova 2/3  
40055 Castenaso (BO) - Italy  
marcoramandreoli@gmail.com



adattiva, e un'alterata regolazione di tali meccanismi contribuisce all'insorgenza di patologie autoimmuni (4-7). Androgeni e progesterone svolgono prevalentemente un'azione anti-infiammatoria e immunosoppressiva e risultano quindi "protettivi" nei confronti di un'auto-immunità (4), mentre gli estrogeni promuovono un'immunostimolazione (4,8) e sono sempre stati considerati come predisponenti l'insorgenza di un LES. Gli estrogeni, oltre a modulare le risposte dei linfociti T e B, rappresentano un trigger per l'espressione delle citokine, compreso l'interferone (IFN)  $\alpha$  e  $\beta$  (9). Sul cromosoma X sono presenti diversi geni coinvolti nella risposta immune e, tra questi, i geni per i Toll-Like receptors (TLR) TLR7 e TLR8 e altri fattori di trascrizione. Il fatto che il gene per il TLR7 sia localizzato nel cromosoma X potrebbe spiegare la maggiore frequenza del lupus nel sesso femminile. In particolare, il TLR7 è espresso nelle cellule dendritiche umane e in vari tipi di cellule e induce il rilascio degli interferoni di tipo 1. In corso di LES, questi e altri geni X-linked risultano iper-espressi (9). Normalmente nelle donne uno dei due cromosomi X viene precocemente "silenziato" e inattivato, attraverso un processo di metilazione del DNA, per impedire la sovra-espressione di tali geni. Modificazioni epigenetiche, che compromettono la metilazione del DNA e impediscono il corretto "silenziamento" dei geni X-linked, contribuiscono al dimorfismo di genere in varie patologie autoimmuni (9). Sul cromosoma X risiedono anche 18 micro RNA, che sono invece assenti sul cromosoma Y. Vi sono esempi clinici che un'"eccessiva dose" di geni X-linked rappresenta un driver per l'insorgenza del LES; per esempio, le persone con sindrome di Klinefelter (47,XXY) presentano un rischio di LES aumentato di 14 volte rispetto agli uomini con un normale patrimonio

di geni del cromosoma X (46,XY). Viceversa, le femmine con sindrome di Turner, che hanno un unico X, hanno un rischio di LES ridotto (9).

Nell'esaminare le disparità di manifestazioni cliniche, occorre considerare che le varie casistiche raccolte sono spesso disomogenee per quanto riguarda regioni di provenienza, etnia dei pazienti, numerosità campionaria e durata della malattia e del follow-up. Tra uomini e donne sono stati descritti prevalenze diverse nei sintomi di presentazione e un diverso andamento della malattia (3). Negli uomini molto spesso vi è un ritardo diagnostico di alcuni anni, legato al fatto che il LES è inusuale nel maschio. Nelle donne la diagnosi di solito avviene a un'età compresa tra i 26 e i 42 anni, mentre, negli uomini, tra i 26 e i 55 anni (3). Dal punto di vista del Laboratorio la presenza di anticorpi anti ds-DNA e anti-Smith e di lupus-anticoagulant sembra più frequente negli uomini che nelle donne (4,10). A parte uno studio recente condotto a Pisa, che non rileva differenze significative di danno d'organo e di frequenza di recidiva tra uomini e donne (11), le restanti casistiche sembrano dimostrare che nell'uomo il LES ha un andamento più aggressivo e una prognosi più severa (3-10). Le sierositi (3,4,10,11) e il coinvolgimento renale e neurologico (3,4,10) sono più frequenti nei maschi, mentre il rash cutaneo, le ulcere orali, la fotosensibilità, il fenomeno di Raynaud e l'alopecia prevalgono nelle donne (3,4,10,12,13). Nella Tabella I vengono riportate le differenze tra uomini e donne nei sintomi di presentazione clinica e nel coinvolgimento renale, tratte da due studi, uno svedese e uno italiano. Entrambi gli studi hanno raccolto solo pazienti caucasici, con un follow-up > 10 anni, nel contesto di sistemi sanitari di tipo universalistico, con pari opportunità

**TABELLA I** - Differenze nelle manifestazioni cliniche della In e nella severità istologica tra uomini e donne. confronto tra due coorti di pazienti (3 e 11), paragonabili per etnia, prevalentemente caucasica, e durata del follow-up

	Ramirez Sepulveda (3) Totale pazienti = 1.266			Trentin (11) Totale pazienti = 417		
	M	F	p	M	F	p
N° tot. M (%)	166 (13)	1.060 (87)	<0,001	51 (12,2)	366 (87,8)	
Durata follow-up Media (mediana??) + DS	13,4 + 10,2	15,8 + 11,6	0,03	7,6 + 7,6	11,1 + 9,5	<b>0,006</b>
Età media alla diagnosi + DS	40 + 19	36 + 15	0,006	38,17 + 14,8	30,47 + 12	<b>&lt;0,001</b>
<b>Manifestazioni cliniche all'esordio</b>						
Manifestazioni cutanee (%)	65 (39,2)	592 (55,8)	<0,001	18 (35,3)	147 (40,4)	0,49
Sierositi (%)	93 (56)	436 (41,1)	<b>0,0003</b>	8 (15,7)	26 (7,1)	<b>0,037</b>
Coinvolgimento renale (%)	90 (54,2)	317 (29,9)	<b>&lt;0,0001</b>	10 (19,6)	52 (14,3)	0,32
Manifestazioni ematologiche (%)	100 (60,2)	652 (61,5)	0,76	12 (23,5)	111 (35)	0,27
<b>Nefrite lupica (classe istologica)</b>						
I-II (%)	12	14	0,84	11	13,9	ns
III-IV (%)	59	65	0,46	72,2	77,5	ns
V (%)	20	15	0,44	11,1	4,6	ns
Altre forme istologiche (%)	5	4	0,85	0	3,9	ns

di cura (3,11). In entrambe le coorti, le donne all'esordio hanno un'età significativamente più bassa e un maggiore coinvolgimento mucocutaneo; solo nella coorte di Upsala (3) il danno renale prevale in modo significativo negli uomini ( $p < 0,0001$ ). In entrambe le coorti non sono state rilevate differenze significative tra uomini e donne nelle classi istologiche della nefropatia lupica (Tab. I). Nonostante una pari gravità istologica, i maschi della coorte di Upsala (3) presentavano un andamento più severo del danno renale e un raddoppio del rischio di raggiungere l'End Stage Renal Disease (ESRD). I maschi con coinvolgimento renale presentano anche un'augmentata mortalità (3). Verosimilmente, nel peggiorare la prognosi renale e nel ridurre la sopravvivenza globale nei maschi intervengono altri fattori co-morbidi come l'ipertensione, il danno aterosclerotico, la dislipidemia e l'abitudine al fumo, a cui occorre aggiungere una maggiore predisposizione a manifestare una sindrome da antifosfolipidi (4,11). Al momento non si conoscono ancora tutti i meccanismi molecolari per cui gli uomini hanno una maggiore propensione a sviluppare danno renale. Infine, gli uomini manifestano una maggiore resistenza alla terapia (10) e una minore aderenza alle prescrizioni (3) e, meno facilmente, arrivano alla remissione completa della LN.

Valutando gli esiti della LN sul versante delle donne, non si possono comunque ignorare le ripercussioni esercitate dalla gravidanza, soprattutto se iniziata in fase di attività del LES, quale fattore di rischio aggiuntivo, in grado di peggiorare la salute della donna e del nascituro e di accelerare il declino funzionale renale.

Conoscere le diverse espressività del LES negli uomini e nelle donne può essere di aiuto per evitare il ritardo diagnostico nell'uomo e per intensificare la sorveglianza clinica.

## Disparità di sesso e di genere nell'accesso al trapianto di rene, nella sua fattibilità e negli esiti

In quasi tutti i Paesi del mondo, diversi tra loro per cultura e condizioni socio-economiche, esiste un gap di genere, a svantaggio delle donne, nell'accesso al trapianto di rene (Tx); la disparità, sia in numero assoluto che in percentuale, si mantiene anche quando si tiene conto che le donne in terapia dialitica sono circa un terzo in meno. Questa disuguaglianza di accesso al Tx, purtroppo, si verifica anche in età pediatrica (2,14), dove le bambine hanno meno accesso alla valutazione pre-trapianto e al Tx pre-emptive (15). Globalmente, tra i soggetti trapiantati, il rapporto uomini/donne è di circa 1,36 (16). Tutte le fasi, dal referral per la valutazione di idoneità fino all'iscrizione in lista attiva, sono propedeutiche per arrivare a un buon Tx e contribuiscono all'obiettivo di un'equità di accesso ad una terapia con indiscussi benefici. Le revisioni che hanno affrontato questo tema, in linea generale hanno osservato uno svantaggio per le donne in tutti gli steps che precedono il trapianto stesso (Fig. 1). In tutte le fasi preliminari al Tx (referral, inserimento in lista e mantenimento in lista attiva) nella maggior parte dei Paesi del mondo esiste una penalizzazione per le donne, riconducibile soprattutto a motivazioni psicologiche e culturali, piuttosto che a diversità biologiche o dello stato di salute (14,17). In generale, le donne ricevono da parte dello staff di cura meno informazioni circa il Tx quale opzione preferibile, così come, attraverso questionari strutturati, si è evidenziato che le donne con insufficienza renale manifestano meno interesse verso il Tx e hanno maggiori preoccupazioni circa la loro salute futura e circa le modificazioni corporee indotte dalla terapia post-Tx (17); tendono ad anteporre le loro responsabilità familiari rispetto alla possibilità di migliorare la propria condizione (18). D'altro canto, dai

### Continuum per il trapianto di rene: disparità di genere nei vari steps che precedono il trapianto e nella donazione

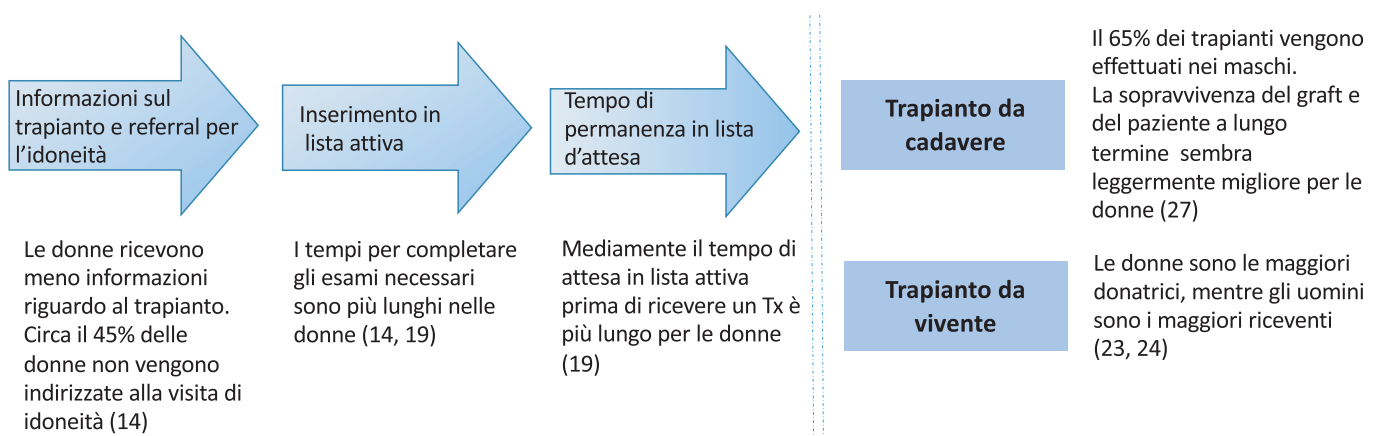
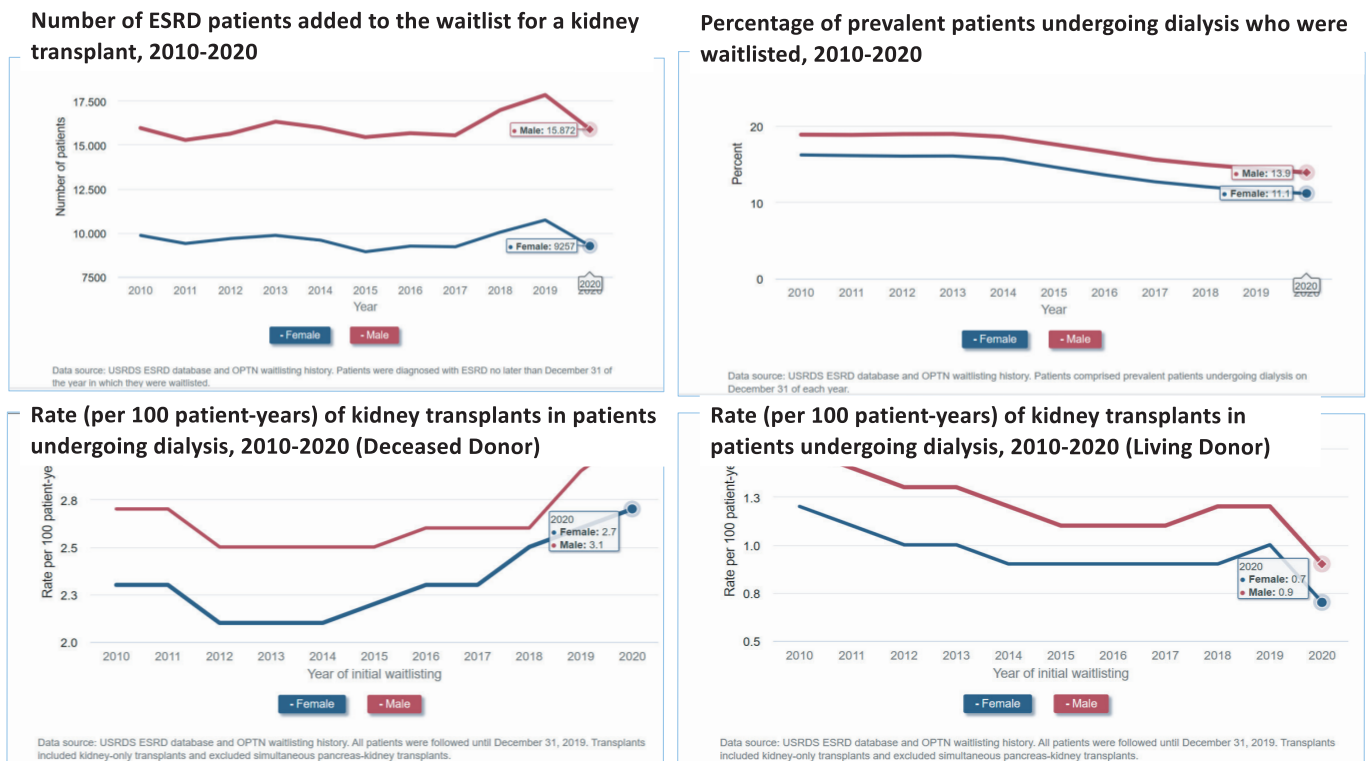


Fig. 1 - Possibili barriere che condizionano una disuguaglianza di accesso al trapianto, nei vari step che precedono il trapianto stesso.



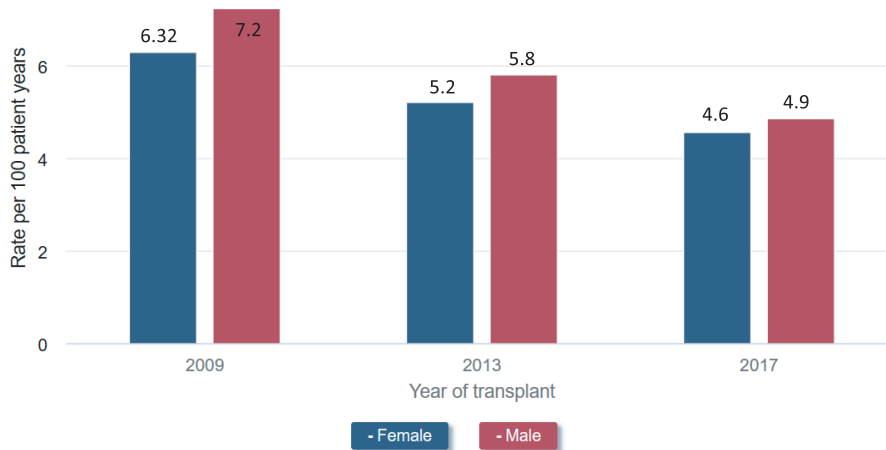
**Fig. 2 -** Disparità di genere nei pazienti in lista d'attesa per trapianto secondo il Registro USRD (a, b); tasso annuo di trapianti per 100 pazienti in dialisi nel periodo 2010-2020 sia per il trapianto da donatore cadavere (c) che per il trapianto da vivente (d).

questionari somministrati ai nefrologi si evince che, forse in modo inconscio, alle donne viene attribuito un maggior grado di fragilità e vengono percepite come meno eligibili (17,18). Questo bias di selezione che andava a discapito delle donne, secondo studi più recenti, sembra presentare un'inversione di tendenza e le donne con fasce di reddito più elevato e quelle più giovani hanno raggiunto un'equità di accesso nella valutazione di idoneità. Anche nella fase successiva di work-up per l'inserimento in lista attiva, molte donne non arrivano a completare tutto l'iter e, per effettuare gli esami necessari, impiegano tempi più lunghi rispetto agli uomini; le donne in lista attiva sono solo il 40% circa di tutti i pazienti (19). È opportuno sottolineare che altri studi condotti in Paesi con un sistema sanitario universalistico non indicano una disparità di genere così evidente (19). Nella Figura 2 vengono riportati i dati del registro USRDS ([https://usrds-adr.niddk.nih.gov/2022\\_accesso](https://usrds-adr.niddk.nih.gov/2022_accesso) 07.09.2023), che mostrano sia una maggiore prevalenza degli uomini in lista d'attesa sia il diverso rate di Tx negli uomini e nelle donne, per entrambe le tipologie di trapianto, da donatore cadavere e da vivente. Nonostante la sopravvivenza del paziente e del graft risulti simile o lievemente superiore nelle donne che negli uomini, sia nel registro USRDS (Fig. 3) sia in altre casistiche, le donne vengono trapiantate di meno (-14% rispetto agli uomini) (20) e restano più a lungo in lista d'attesa (19). Verosimilmente in questo entrano in gioco fattori biologici legati al sesso, come

la presenza di iperimmunità, con elevato titolo di anticorpi preformati (PRA), dovuti alle precedenti gravidanze (19-21). Per le donne in lista d'attesa, la possibilità di ottenere un trapianto si riduce di pari passo con l'aumentare dell'età anagrafica, anche se i benefici clinici ottenuti con il Tx sono sovrapponibili tra uomini e donne (14,22).

Nel trapianto da vivente, in molti Paesi del mondo (sia ad alto che a basso reddito), le donne contribuiscono alla maggioranza delle donazioni, rappresentando il 55-65% di tutti i donatori (23), sia verso i figli che verso il coniuge, mentre i maschi costituiscono la maggioranza dei riceventi (dal 65% al 78% dei riceventi) (14,21). Anche in Italia, secondo i dati del Centro Nazionale Trapianti (CNT), nel 66% dei trapianti da vivente, il rene proviene da una donatrice donna (24). La maggiore propensione alla donazione riconosce motivi clinici (spesso le donne godono di maggiore salute e di minori problematiche cardiovascolari), ma soprattutto è legata a fattori socio-culturali ed economici, come il tradizionale ruolo di caregiver nella famiglia e il desiderio di migliorare la qualità di vita del proprio congiunto. In Paesi come India e Bangladesh, una cultura di tipo patriarcale incide sul fatto che le donne si fanno carico del 70% delle donazioni (23). Al contrario, fattori prevalentemente economici hanno rappresentato fino a pochi anni fa il maggiore ostacolo negli uomini a proporsi come donatori (25), in quanto titolari del maggiore reddito familiare (19). La ridotta inclinazione degli uomini alla

**Adjusted rates of graft failure and of death with a functioning graft within 3 years among recipients of deceased donor kidney transplants, 2009, 2013, 2017**



Data source: USRDS ESRD database.

**Fig. 3** - Sopravvivenza del paziente e del graft, osservata a 3 anni dal trapianto da cadavere nel Registro USRDS.

donazione si è andata modificando negli ultimi anni, grazie alla nefrectomia con tecnica laparoscopica, che consente periodi più brevi di astensione dal lavoro (14). In Paesi come l'Iran, in cui è previsto per le donazioni un rimborso economico, legalmente riconosciuto, il tasso di donatori uomini supera quello delle donne (21). Nel Tx da vivente con donatore non correlato, ancora una volta vi è una forte preminenza di donazione moglie vs marito rispetto al binomio marito vs moglie. Anche quando il partner si propone come donatore, la presenza di un elevato titolo di PRA porta a escludere il marito da questo percorso (21). Un incremento dei cosiddetti trapianti cross-over sicuramente può diventare la via percorribile per superare questa differenza di opportunità.

Gli studi che hanno preso in considerazione gli esiti del paziente e del graft in relazione al sesso hanno fornito dati contrastanti e non conclusivi (14,19). Gli esiti del Tx sono condizionati dall'interazione tra fattori biologici legati al sesso e fattori comportamentali dovuti al genere (14). Mentre, in età pediatrica e negli adolescenti, le femmine presentano esiti peggiori rispetto ai maschi (26), nell'età adulta e, in particolare, dopo i 45 anni, le donne hanno un vantaggio di sopravvivenza del paziente e del rene (26). Un ampio studio proveniente dai dati dell'US Transplant Registry ha mostrato che, nei primi 6 mesi dopo il Tx, il sesso femminile manifesta circa un 10% in più di rischio di rigetto acuto (OR = 1,10, 95% CI 1,02-1,12), mentre, a lungo termine, le donne hanno un rischio ridotto (-10%) di perdere l'organo per rigetto cronico (27). Le donne, specialmente in epoca pre-menopausale, esprimono un'attivazione immunitaria più vivace, mediata in gran parte dall'effetto degli ormoni sessuali sul sistema immunitario (5) e questo spiegherebbe l'aumento dei rigetti acuti. Nel mismatch donatore maschio/ricevente femmina entrano in gioco anche gli antigeni minori di istocompatibilità H-Y, che possono innescare la reattività immunitaria, specialmente nelle donne più giovani (26). Questo svantaggio sul versante

immunitario è in gran parte controbilanciato da una maggiore aderenza delle donne nel seguire la terapia immunodepressiva e le altre prescrizioni mediche per un corretto stile di vita (19). Ancora, nella valutazione degli esiti del graft occorre tenere conto che le riceventi donne generalmente hanno una taglia ed una richiesta metabolica inferiori rispetto ai maschi, fattori che contribuiscono a una migliore sopravvivenza dell'organo (26). Al contrario, nel mismatch donatore femmina/ricevente maschio, si può verificare un'importante discrepanza tra la massa nefronica trapiantata e il fabbisogno metabolico del ricevente uomo, che, nel lungo termine, può condurre all'esaurimento funzionale del graft (24) e, sempre secondo i dati del CNT, la differenza di taglia incide anche nel trapianto cardiaco sulla ridotta sopravvivenza del cuore (24). Infine, nella valutazione globale degli esiti, occorre ricordare come le donne trapiantate, nel loro compito di accudimento dei bambini, risultano maggiormente esposte al rischio infettivo e che presentano un maggiore rischio di fratture, specialmente se in terapia protratta con steroidi (14).

### Risposta alla terapia immunosoppressiva nel contesto del trapianto

Uomini e donne presentano una diversa risposta terapeutica ai farmaci, condizionata da fattori costituzionali, come peso e percentuale di tessuto adiposo, che modificano il volume di distribuzione dei farmaci e che portano a differenze nella farmacocinetica e nella farmacodinamica dei vari principi attivi. Esistono poi differenze tra i due sessi nel tempo di vuotamento gastrico e di transito intestinale, che influiscono, a loro volta, sull'assorbimento dei farmaci. Infine, entrano in gioco fattori non facilmente misurabili, come il polimorfismo dei singoli nucleotidi dei geni, che codificano per il citocromo CYP3A4 e CYP3A5, oppure la diversa espressività nei due sessi dei trasportatori tubulari renali, coinvolti



nell'eliminazione del principio attivo. Nell'ambito del trapianto di rene esistono differenze del metabolismo dei principali farmaci immunosoppressori, che possono giocare un ruolo nel modificare l'esposizione al farmaco, potenziando in alcuni casi l'immunosoppressione o al contrario aumentando la tossicità. Le donne rispetto agli uomini presentano un'augmentata clearance di entrambi gli inibitori delle calcineurine (CNI) (28,29). Altre differenze si riscontrano nel sesso femminile nelle cellule mononucleate periferiche, caratterizzate da una minore espressività dei geni che codificano per l'efflusso delle CNI, portando quindi a una maggiore esposizione intracellulare al farmaco. Secondo Momper una maggiore concentrazione intracellulare, a fronte di un'uguale concentrazione plasmatica, potrebbe spiegare perché le donne presentano un tasso minore di rigetto cronico (28). Anche la clearance dell'everolimus nelle donne risulta aumentata di circa un 20% rispetto agli uomini (29). Al contrario, gli studi sulla farmacocinetica del micofenolato (MMF) nei trapiantati hanno mostrato che gli uomini hanno una clearance più rapida e superiore del 10-25% rispetto alle donne (20), che quindi sono esposte a maggiori concentrazioni plasmatiche di MMF e a eventi avversi gastrointestinali più gravi (30,31). Anche se ormai tutti i Centri trapianto adottano politiche di risparmio e di sospensione precoce degli steroidi, questi sono ancora impiegati in fase di induzione e nella terapia del rigetto acuto. Dal punto di vista biologico le donne presentano una clearance inferiore del prednisolone e un'augmentata esposizione dopo 6 ore dalla somministrazione per effetto degli ormoni sessuali (28).

Allo stato attuale le differenze di farmacocinetica e farmacodinamica non si sono tradotte in indicazioni per utilizzare dosaggi diversificati tra uomini e donne. È comunque verosimile che una migliore comprensione di queste differenze biologiche possa portare a progressi nella personalizzazione del trattamento e possa migliorare i risultati del trapianto di organi solidi.

### Considerazioni conclusive

Nella patogenesi delle malattie autoimmuni e in tutto il continuum del trapianto di rene, sesso e genere influenzano l'insorgenza della malattia, il quadro clinico e la risposta alla terapia. Anche nell'ambito del trapianto, molto spesso le donne sono sotto-rappresentate nei trial clinici che valutano l'efficacia degli immunosoppressori. Negli Stati Uniti il National Institute of Health ha richiesto ai ricercatori che nella pianificazione degli studi e nelle analisi dei risultati vengano esaminate anche le differenze legate al sesso (32), al fine di migliorare l'efficacia delle terapie, riducendo possibilmente la tossicità.

### Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.  
Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

### Bibliografia

- Mandreoli M. Gender and sex in the development and progression of renal diseases. *G Clin Nefrol Dial*. 2023; 35:51-57. [CrossRef](#)
- Piccoli GB, Alrukhaimi M, Liu ZH, Zakharova E, Levin A; World Kidney Day Steering Committee. What We Do and Do Not Know about Women and Kidney Diseases; Questions Unanswered and Answers Unquestioned: Reflection on World Kidney Day and International Women's Day. *Nephron*. 2018;138(4):249-260. [CrossRef PubMed](#)
- Ramírez Sepúlveda JI, Bolin K, Mofors J et al. Sex differences in clinical presentation of systemic lupus erythematosus. *Biol Sex Diff* 2019 16;10(1):60. [CrossRef](#)
- Kim J-W, Kim H-A, Suh C-H, Jung J-Y. Sex hormones affect the pathogenesis and clinical characteristics of systemic lupus erythematosus. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:906475. [CrossRef PubMed](#)
- Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(10):626-638. [CrossRef PubMed](#)
- Sciarrà F, Campolo F, Franceschini E, Carlomagno F, Venneri MA. Gender-Specific Impact of Sex Hormones on the Immune System. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7):6302. [CrossRef PubMed](#)
- Moulton VR. Sex Hormones in acquired immunity and autoimmune disease. *Front Immunol*. 2018;9:2279. [CrossRef PubMed](#)
- Billi AC, Kahlenberg JM, Gudjonsson JE. Sex bias in autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(1):53-61. [CrossRef PubMed](#)
- Bose M, Jefferies C. Sex bias in systemic lupus erythematosus: a molecular insight. *Immunometabolism (Cobham)*. 2022;4(3):e00004. [CrossRef PubMed](#)
- Riveros Frutos A, Casas I, Rúa-Figueroa I, et al; RELESSER Group, part of the Spanish Society of Rheumatology Systemic Autoimmune Diseases Study Group (EASSER). Systemic lupus erythematosus in Spanish males: a study of the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) cohort. *Lupus*. 2017;26(7):698-706. [CrossRef PubMed](#)
- Trentin F, Signorini V, Manca ML, et al. Gender differences in SLE: report from a cohort of 417 Caucasian patients. *Lupus Sci Med*. 2023;10(1):e000880. [CrossRef PubMed](#)
- Murphy G, Isenberg D. Effect of gender on clinical presentation in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(12):2108-2115. [CrossRef PubMed](#)
- Jarukitsopa S, Hoganson DD, Crowson CS, et al. Epidemiology of systemic lupus erythematosus and cutaneous lupus erythematosus in a predominantly white population in the United States. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(6):817-828. [CrossRef PubMed](#)
- Salas MAP, Chua E, Rossi A, et al. Sex and gender disparity in kidney transplantation: historical and future perspectives. *Clin Transplant*. 2022;36(12):e14814. [CrossRef PubMed](#)
- Hogan J, Couchoud C, Bonthuis M, et al; ESPN/ERA-EDTA Registry. Gender disparities in access to pediatric renal transplantation in Europe: data from the ESPN/ERA-EDTA Registry. *Am J Transplant*. 2016;16(7):2097-2105. [CrossRef PubMed](#)
- Bikbov B, Perico N, Remuzzi G; on behalf of the GBD Genitourinary Diseases Expert Group. Disparities in Chronic Kidney Disease Prevalence among Males and Females in 195 Countries: Analysis of the Global Burden of Disease 2016 Study. *Nephron*. 2018;139(4):313-318. [CrossRef PubMed](#)
- Vinson AJ. Gender Disparities in Access to kidney Transplant: inequities in the inequity. *Kidney Int Rep*. 2022;7(6):1145-1148. [CrossRef PubMed](#)
- Natale P, Hecking M, Kurnikowski A, et al. Perspectives of Nephrologists on Gender Disparities in Access to Kidney

- Transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2023 [CrossRef](#).
19. Katz-Greenberg G, Shah S. Sex and gender differences in kidney transplantation. *Semin Nephrol*. 2022;42(2):219-229. [CrossRef PubMed](#)
  20. Carrero JJ, Hecking M, Chesnaye NC, Jager KJ. Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(3):151-164. [CrossRef PubMed](#)
  21. Kurnikowski A, Krenn S, Lewandowski MJ, et al. Country-specific sex disparities in living kidney donation. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(3):595-598. [CrossRef PubMed](#)
  22. Segev DL, Kucirka LM, Oberai PC, et al. Age and comorbidities are effect modifiers of gender disparities in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(3):621-628. [CrossRef PubMed](#)
  23. Vilayur E, van Zwietaen A, Chen M, et al. Sex and gender disparities in living donation: a scoping review. *Transplant Direct*. 2023;9(9):e1530. [CrossRef PubMed](#)
  24. Puoti, F., Ricci, A., Nanni-Costa, A. et al. Organ transplantation and gender differences: a paradigmatic example of intertwining between biological and sociocultural determinants. *Biol Sex Differ* 7, 35 (2016). [CrossRef](#)
  25. Gill J, Joffres Y, Rose C, et al. The Change in Living Kidney Donation in Women and Men in the United States (2005-2015): A Population-Based Analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(4):1301-1308. [CrossRef PubMed](#)
  26. Lepeyre F, Dahhou M, Zhang X, et al. Association of Sex with Risk of Kidney Graft Failure Differs by Age. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(10):3014-3023. [CrossRef PubMed](#)
  27. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Leavey SF, et al. Gender differences in the risk for chronic renal allograft failure. *Transplantation*. 2001;71(3):429-432. [CrossRef PubMed](#)
  28. Momper JD, Misel ML, McKay DB. Sex differences in transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2017;31(3):145-150. [CrossRef PubMed](#)
  29. Velicković-Radovanović R, Mikov M, Paunović G, et al. Gender differences in pharmacokinetics of tacrolimus and their clinical significance in kidney transplant recipients. *Gen Med*. 2011;8(1):23-31. [CrossRef PubMed](#)
  30. Spasić A, Catić-Đorđević A, Veličković-Radovanović R, Stefanović N, Džodić P, Cvetković T. Adverse effects of mycophenolic acid in renal transplant recipients: gender differences. *Int J Clin Pharm*. 2019;41(3):776-784. [CrossRef PubMed](#)
  31. Tornatore KM, Meaney CJ, Wilding GE, et al. Influence of sex and race on mycophenolic acid pharmacokinetics in stable African American and Caucasian renal transplant recipients. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54(4):423-434. [CrossRef PubMed](#)
  32. National Institutes of Health Office of Research on Women's Health. NIH Policy on sex as a biological variable. [Online](#) (Accessed September 2023)

# Inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 in pazienti sottoposti a trapianto renale

Aris Tsalouchos

Azienda Usl Toscana Centro, S.O.C. Nefrologia e Dialisi, Firenze II, Ospedale Santa Maria Annunziata, Bagno a Ripoli, Firenze - Italy

## Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in kidney transplant recipients

Several recent randomized controlled trials (RCTs) have demonstrated the broad clinical application of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) in improving kidney and cardiovascular outcomes in patients with native kidney disease. In January 2023, dapagliflozin became the first SGLT2 inhibitor approved by the Italian Medicines Agency (AIFA) for the treatment of chronic kidney disease (CKD) regardless of diabetic status. However, although these agents have received considerable praise for their cardiovascular and nephroprotective effects among patients with native kidney disease, the safety and efficacy of SGLT2i in the kidney transplant setting are not well-known as safety concerns have led to the exclusion of transplant recipients from all large RCTs. This review will discuss the known mechanisms employed by SGLT2i to provide their beneficial effects and the potential benefits and risks of these agents in the context of kidney transplantation and finally it will examine the current findings of published literature about the use of SGLT2i in kidney transplant recipients and propose potential directions for future research.

**Keywords:** Kidney outcomes, Kidney transplantation, SGLT2 inhibitors

## Introduzione

I pazienti sottoposti a trapianto di rene (KTR) godono di una migliore qualità di vita e di una maggiore sopravvivenza a lungo termine rispetto a coloro che sono in lista d'attesa attiva per il trapianto di rene o che si sottopongono a trattamenti di dialisi intermittente (emodialisi o dialisi peritoneale) (1-4). Tuttavia, sebbene i progressi nell'ambito trapiantologico abbiano migliorato la sopravvivenza dei KTR e dell'allograft nel corso degli anni, le principali cause di mortalità sono rimaste le malattie cardiovascolari e le infezioni, nel periodo post-trapianto sia precoce che tardivo (5-7). In questo contesto, il diabete mellito di tipo 2 (DM2) continua a rappresentare un importante fattore di rischio per i KTR poiché aumenta la probabilità di sviluppare eventi cardiovascolari maggiori (MACE), complicanze infettive, perdita dell'allograft e, in definitiva, mortalità precoce (8-10). Il DM2, oltre a essere la principale causa di End Stage Kidney Disease (ESKD), rappresenta la

malattia renale di base per la maggioranza dei pazienti in lista d'attesa per il trapianto e per circa il 30% di tutti i KTR. Inoltre, molti dei farmaci immunosoppressori antirigetto predispongono i KTR alla resistenza insulinica e alla disfunzione delle cellule beta, favorendo così lo sviluppo del Diabete Mellito Post-Trapianto (PTDM) (6,8). PTDM è un'espressione adottata nel 2014 e viene utilizzata per descrivere il DM2 di recente insorgenza nel post-trapianto, condizione che si verifica nel 10-40% dei KTR (8,11).

Negli ultimi 20 anni, gli agenti inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ACEi/ARB) hanno rappresentato l'unico trattamento disponibile nel nostro "arsenale" per la gestione del DM2 con proteinuria sia nei pazienti con nefropatia diabetica dei reni nativi sia nei KTR (12-14). Recentemente, gli inibitori del cotrasportatore di sodio-glucosio 2 (SGLT2i) sono emersi come una nuova classe di terapia che offre benefici sia per gli esiti cardiovascolari che per quelli renali. Questi benefici si manifestano sia nei pazienti con malattia renale diabetica dei reni nativi sia in quelli con malattia renale cronica proteinurica non diabetica sia infine nei casi di scompenso cardiaco cronico (SCC) (12-20).

In questo contesto, è probabile che gli SGLT2i possano risultare particolarmente vantaggiosi anche per i KTR con DM2 e proteinuria in assenza di DM2 o SCC, al fine di migliorare la longevità dell'allograft e di ridurre il rischio cardiovascolare. Tuttavia, la terapia con SGLT2i potrebbe essere complicata da diversi fattori nei KTR che possono limitarne

**Received:** June 19, 2023

**Accepted:** October 31, 2023

**Published online:** November 23, 2023

## Indirizzo per la corrispondenza:

Aris Tsalouchos  
Azienda Usl Toscana Centro  
Ospedale Santa Maria Annunziata,  
50015 Bagno a Ripoli (FI) - Italy  
aris.tsalouchos@gmail.com



l'efficacia o esporre i pazienti a rischi ingiustificati. Riflettendo su tali preoccupazioni, tutti i grandi trial randomizzati controllati (RCT) che hanno esaminato la sicurezza e l'efficacia degli SGLT2i hanno escluso dall'arruolamento i KTR (17,21,22). Di conseguenza, nonostante il loro potenziale terapeutico, vi è una carenza di prove riguardo all'uso degli SGLT2i nei KTR. In modo specifico, attualmente non sono disponibili dati sugli esiti a lungo termine riguardanti la mortalità complessiva e quella correlata alle malattie cardiovascolari, così come la sopravvivenza dell'allograft. Le poche evidenze disponibili si concentrano solamente sugli esiti a breve termine e variano drasticamente per quanto riguarda la progettazione dello studio, le caratteristiche della popolazione, la durata del follow-up e gli esiti misurati, rendendo così difficile il confronto tra gli studi e, di conseguenza, la formulazione di conclusioni significative (23-31).

In questa revisione, verranno esaminati i meccanismi proposti attraverso i quali gli SGLT2i esercitano i loro effetti cardio- e nefroprotettivi, oltre ai potenziali benefici e alle preoccupazioni legate a tali farmaci nel contesto del trapianto di rene. Infine, saranno discussi i risultati della letteratura finora pubblicata sull'uso degli SGLT2i nei KTR e saranno proposte possibili direzioni per la ricerca futura.

## **Meccanismi proposti dell'efficacia degli SGLT2i e potenziali benefici nei riceventi di trapianto di rene**

### ***Feedback tubuloglomerulare e riduzione della pressione intraglomerulare***

Gli SGLT2i bloccano l'assorbimento di sodio e glucosio attraverso il SGLT2 nel primo segmento del tubulo renale prossimale, il che aumenta il carico di sodio, cloruro e glucosio che raggiunge il tubulo distale (32). Ne deriva un aumento dell'attivazione del feedback tubuloglomerulare grazie al rilevamento del cloruro da parte della macula densa, provocando così la vasocostrizione delle arteriole afferenti e una conseguente riduzione della pressione intraglomerulare. Grazie alla riduzione della pressione intraglomerulare, gli SGLT2i riducono lo stress fisico sulla membrana glomerulare, l'albuminuria e la richiesta di ossigeno per il riassorbimento tubulare (33). La riduzione della pressione intraglomerulare si manifesta con una riduzione acuta dell'eGFR di circa 5 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> nelle prime settimane di terapia, prima di ritornare al valore basale e di stabilizzarsi nel tempo (17,21,34).

La presenza di proteinuria post-trapianto, sia selettiva che non selettiva, è molto comune e rappresenta un importante fattore di rischio indipendente per la disfunzione e la perdita precoce dell'allograft, i MACE, il PTDM e la mortalità per tutte le cause (35,36). Prima dell'introduzione degli SGLT2i, gli ACEi/ARB hanno rappresentato l'unica opzione terapeutica disponibile per contrastare l'albuminuria, agendo mediante la vasodilatazione delle arteriole efferenti al fine di ridurre la pressione intraglomerulare. Sebbene gli ACEi/ARB abbiano mostrato buoni risultati nella popolazione non trapiantata,

l'efficacia di questi farmaci nei KTR non è stata altrettanto chiara. La maggior parte degli studi clinici ha dimostrato che, sebbene gli ACEi/ARB spesso riducano la proteinuria e l'iperfiltrazione glomerulare, non conferiscono lo stesso beneficio alla funzione renale o alla sopravvivenza dell'allograft (35,37). Pertanto, gli SGLT2i potrebbero rappresentare un'alternativa più efficace nei KTR. Oltre a ridurre la proteinuria e l'iperfiltrazione glomerulare, con conseguente diminuzione della richiesta metabolica per il riassorbimento tubulare e il consumo di ossigeno successivo (33), come verrà spiegato nel paragrafo successivo, gli SGLT2i possono avere effetti benefici positivi diretti sul metabolismo cellulare. La riduzione del carico di lavoro derivante potrebbe svolgere un ruolo importante nel preservare la funzione tubulare e l'eGFR, rappresentando così un beneficio unico per i KTR, soprattutto nei casi di trapianto da donatore cadavere e di ritardata ripresa della funzione renale nella fase precoce post-trapianto (DGF), in cui l'ischemia tubulare è frequente e dannosa per la longevità dell'allograft.

### ***La glicosuria e il suo impatto metabolico***

L'azione degli SGLT2i, che induce la glicosuria attraverso il blocco del riassorbimento del glucosio tramite SGLT2, ha un effetto antiperglicemico limitato sia dall'assorbimento più distale del glucosio nel tubulo prossimale sia da altri meccanismi metabolici di controregolazione che rimangono intatti (33).

In un RCT, empagliflozin ha ridotto l'emoglobina glicata (HbA1c) dello 0,7% nei pazienti con eGFR > 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (38). Allo stesso modo, dapagliflozin ha ridotto l'HbA1c solo dello 0,3%-0,4% nei pazienti con un eGFR > 45 e ≤ 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (39). La riduzione minima dell'HbA1c dimostrata in questi studi sottolinea che gli effetti antiperglicemici degli SGLT2i non contribuiscono in modo significativo alla nefroprotezione dimostrata nei pazienti con CKD avanzata. Nei KTR trattati con empagliflozin, la percentuale di riduzione dell'HbA1c diminuiva con la perdita progressiva dell'eGFR, in linea con la diminuzione della glicosuria delle 24 ore (25).

Tuttavia, la glicosuria indotta dagli SGLT2i può determinare altre alterazioni metaboliche benefiche, tra cui il passaggio dall'utilizzo di carboidrati al metabolismo dei lipidi come substrato energetico (33). Questo cambiamento nell'utilizzo dei substrati porta alla riduzione del grasso viscerale e sottocutaneo e, di conseguenza, al calo del peso corporeo. La lipolisi rilascia anche acidi grassi liberi utilizzati dal fegato per generare corpi chetonici, i quali fungono da combustibile più efficiente in termini di ossigeno. Gli SGLT2i riducono pertanto l'attività delle cellule metabolicamente attive, come le cellule epiteliali renali e i cardiomiociti, prevenendo così danni a lungo termine in questi tessuti (40). Infatti, è stato dimostrato che gli SGLT2i aumentano i corpi chetonici nel plasma e questo è stato proposto come possibile meccanismo per il beneficio cardiovascolare (32). Riducendo i livelli di glucosio nel sangue e il peso corporeo, gli SGLT2i possono anche



migliorare la funzionalità delle cellule beta e la sensibilità all'insulina.

Di conseguenza, l'impatto metabolico degli SGLT2i li rende particolarmente interessanti per la popolazione di KTR, che è incline alla disfunzione metabolica e allo sviluppo del PTDM a causa dell'utilizzo di agenti immunosoppressivi. Inoltre, l'aumento del peso corporeo dopo il trapianto e l'obesità sono estremamente comuni e sono associati a un tasso di mortalità e di fallimento del trapianto superiore al 40% (41). Gli SGLT2i potrebbero quindi svolgere un ruolo importante nella prevenzione e nella gestione del DM in ambito trapiantologico, migliorando la funzione metabolica nei KTR, con conseguenti benefici sia per il paziente che per l'allograft.

### ***Natriuresi e controllo della pressione arteriosa***

L'inibizione degli SGLT2 dimostra anche un impatto benefico sulla pressione arteriosa e sullo stato volemico attraverso la diuresi osmotica e la natriuresi nei pazienti con malattia renale nativa (42). Tuttavia, i dati attuali provenienti da studi preclinici e trial clinici indicano che gli SGLT2i aumentano solo transitoriamente l'escrezione urinaria di sodio (43). La spiegazione più plausibile è che l'assorbimento del sodio tramite altri trasportatori distali aumenti dopo l'inibizione del SGLT2, ma al momento non esistono prove sufficienti per confermare tale ipotesi e le cause e le sedi del riassorbimento del sodio dopo l'iniziale effetto natriuretico degli SGLT2i dovranno essere indagate in futuro.

Un recente studio condotto su pazienti con malattia renale nativa ha evidenziato che il trattamento acuto con gli SGLT2i aumenta del 15-20% l'escrezione di sodio, effetto che persisteva dopo 4 settimane di terapia rispetto al valore basale, ma solo in fase postprandiale, in quanto a digiuno l'escrezione urinaria di sodio tornava sovrapponibile ai livelli basali (44).

Inoltre, è importante sottolineare che la combinazione degli SGLT2i con i diuretici dell'ansa potrebbe esercitare effetti sinergici. In un RCT, la monoterapia con empagliflozin in pazienti con DM2 e SCC euvolemico ha provocato un modesto effetto natriuretico, il quale è stato amplificato quando è stato utilizzato in combinazione con un diuretico dell'ansa (45). In modo interessante, nello stesso studio è stato dimostrato che questo effetto natriuretico persisteva per 14 giorni, portando a una riduzione del volume plasmatico. Rispetto al tradizionale diuretico dell'ansa bumetanide, dapagliflozin ha favorito una natriuresi più sostenuta e una successiva riduzione maggiore del volume interstiziale rispetto al volume intravascolare (46). Tutti questi studi indicano che gli SGLT2i agiscono come diuretici non tradizionali e migliorano lo stato volemico senza attivare il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) nei pazienti con reni nativi (47).

Oltre al loro effetto sullo stato volemico, gli SGLT2i hanno anche ridotto la pressione arteriosa sistolica di 4-10 mmHg sia nei pazienti ipertesi che nei pazienti normotesi con reni

nativi e DM2 in diversi RCT (48). L'azione antipertensiva degli SGLT2i è probabilmente dovuta a una combinazione di diuresi osmotica, perdita di peso e natriuresi e a un effetto indiretto sul rilascio di ossido nitrico, conseguente a un migliore controllo glicemico (42). In modo molto interessante, una recente metanalisi mirata a valutare gli effetti degli SGLT2i sulla funzione endoteliale e sull'arteriosclerosi nei pazienti con DM2 ha mostrato la capacità degli SGLT2i di migliorare la dilatazione flusso-mediata (FMD), una metodica non invasiva e un indicatore della funzione endoteliale e della rigidità arteriosa (49).

L'ipertensione post-trapianto è molto diffusa e si verifica nel 50-80% dei KTR ed è nota per essere associata a un aumento del rischio di fallimento del trapianto (50). Gli agenti immunosoppressivi, come gli inibitori della calcineurina e gli steroidi, possono indurre ipertensione e danno endoteliale sistemico e, in particolare, a carico dell'allograft attraverso meccanismi multipli. Un migliore controllo della pressione arteriosa, dello stato volemico e, infine, della funzione endoteliale arteriosa grazie all'effetto degli SGLT2i può quindi svolgere un ruolo benefico nei KTR e nell'allograft.

### ***Effetti diuretici ed ematopoietici aggiuntivi***

Date le loro capacità di indurre una diuresi osmotica, gli SGLT2i possono favorire l'escrezione urinaria ed equilibrare i livelli plasmatici di altri substrati ed elettroliti, tra cui l'acido urico e il magnesio (51). In una metanalisi di 62 studi clinici, con dati provenienti da pazienti con reni nativi, gli SGLT2i riducevano e mantenevano bassi i livelli di acido urico (52). Inoltre, un recente RCT ha dimostrato che l'uso di empagliflozin in pazienti con reni nativi, DM2 e SCC stabile ed euvolemico è associato a una diminuzione dell'escrezione renale del magnesio e a un aumento dell'escrezione dell'acido urico (45). Un'altra metanalisi di 18 RCT, che includeva 15.309 pazienti con reni nativi, ha riscontrato che gli SGLT2i aumentavano significativamente i livelli sierici di magnesio rispetto al placebo (53). È importante sottolineare, tuttavia, che gli SGLT2i sembrano non influenzare l'escrezione urinaria del potassio. Un'analisi post-hoc dello studio CANVAS ha mostrato che non vi erano effetti significativi di canagliflozin sui livelli sierici di potassio (14).

L'iperuricemia, l'ipomagnesiemia e l'iperkaliemia sono tutte comuni alterazioni degli elettroliti osservate nei KTR; pertanto, gli SGLT2i potrebbero essere benefici nella gestione di tali disturbi elettrolitici nei pazienti trapiantati (54,55).

È stato dimostrato che l'inibizione del SGLT2 stimola la produzione di eritropoietina. Le analisi post hoc dello studio EMPAREG OUTCOME hanno mostrato che l'aumento dell'ematocrito era associato a una protezione cardiovascolare (56). Tuttavia, non è chiaro se l'aumento dell'ematocrito fosse dovuto a una contrazione del volume o a una risposta eritropoietica primaria. Lo studio DAPA-HF ha svolto un ruolo fondamentale nel far luce su questa questione, poiché l'aumento



dell'ematocrito in DAPA-HF è stato osservato dopo 4 mesi di trattamento (18). Questo dato ha efficacemente escluso l'idea che la risposta dell'ematocrito fosse dovuta a una contrazione del volume. Recentemente, studi sull'uomo hanno ulteriormente dimostrato l'effetto stimolante di empagliflozin e dapagliflozin sulla produzione di eritropoietina nei pazienti con reni nativi (57).

Possibile meccanismo di questo effetto benefico sull'eritropoiesi potrebbe essere l'inibizione dell'epcidina.

In uno studio recente, il trattamento con dapagliflozin ha significativamente ridotto le concentrazioni circolanti di epcidina e ferritina, causando nel contempo un significativo aumento dei livelli dell'inibitore dell'epcidina eritroferone e un aumento transitorio dell'eritropoietina (58). Inoltre, il dapagliflozin ha aumentato i livelli plasmatici di transferrina e l'espressione dei recettori della transferrina 1 e 2 nelle cellule mononucleate del sangue periferico, mentre non vi è stata alcuna variazione nell'espressione del trasportatore cellulare del ferro ferroportina. Il trattamento con dapagliflozin ha anche causato una diminuzione dell'espressione del fattore indotto da ipossia-1a (HIF-1a) nelle cellule mononucleate del sangue periferico, mentre ha aumentato l'espressione del suo inibitore prolil idrossilasi-2 (58).

Si stima che l'anemia si verifichi nel 30-40% dei KTR ed è conosciuto come un comune fattore di rischio per la perdita dell'allograft e la mortalità nei primi 3 anni dopo il trapianto (59,60). L'eziologia dell'anemia nei KTR è spesso multifattoriale e può includere la carenza di ferro, la compromissione della funzione renale, la soppressione del midollo osseo secondaria all'immunosoppressione o alla profilassi antivirale e le infezioni opportunistiche (59). Gli inibitori del SGLT2 potrebbero quindi contribuire a contrastare l'anemia nei KTR e a migliorare gli esiti dell'allograft.

### Le preoccupazioni e i rischi per i riceventi di trapianto di rene

Dal momento che le malattie cardiovascolari e la limitata sopravvivenza dell'allograft rappresentano sfide significative per i KTR, l'inibizione del SGLT2 si presenta come un'opzione terapeutica allettante. Tuttavia, l'uso di questi farmaci in questa popolazione è complicato non solo dal contesto di un singolo rene funzionante e da un'anatomia genitourinaria anomala, ma anche dall'uso concomitante della terapia immunosoppressiva di mantenimento, dall'elevata prevalenza di infezioni virali immunomodulanti e dallo stato immunitario compromesso nel complesso. Il rischio di infezioni è quindi estremamente preoccupante e rimane una delle principali cause di mortalità, soprattutto nel periodo post-trapianto iniziale, quando l'immunosoppressione è al massimo livello (61,62). In particolare, le infezioni delle vie urinarie (IVU) rappresentano la complicanza infettiva più comune tra i KTR, verificandosi fino nel 25% dei casi nel primo anno dopo il trapianto e costituendo fino al 30% delle ospedalizzazioni per

sepsi (63,64). I dati provenienti da studi clinici condotti sulla popolazione non trapiantata hanno evidenziato un aumento del rischio di infezioni genitali micotiche con l'uso degli SGLT2i; inoltre, i dati di sorveglianza post-marketing hanno ulteriormente sollevato la preoccupazione che gli SGLT2i possano predisporre i pazienti a una condizione nota come fascite necrotizzante del perineo, comunemente chiamata gangrena di Fournier (65).

Oltre al rischio di gravi infezioni urogenitali, i dati relativi ai pazienti non trapiantati suggeriscono che gli SGLT2i possono comportare il rischio di chetoacidosi euglicemica, insufficienza renale acuta, ipotensione, amputazione degli arti distali o fratture ossee (12,66-70). Il rischio per molti di questi effetti avversi è già aumentato nella popolazione di KTR. Per esempio, i KTR presentano un rischio significativamente maggiore di chetoacidosi diabetica e sindrome iperosmolare iperglicemica rispetto ai pazienti con DM2 e alla popolazione generale (71). Nonostante siano evitabili, entrambe queste condizioni comportano un rischio considerevole di mortalità se non trattate in modo ottimale (72). Infatti, l'uso della terapia con SGLT2i è evitato in condizioni con un aumentato rischio di chetoacidosi euglicemica, come il DM di tipo 1, e nei casi di patologie acute che portano all'ospedalizzazione, aggiungendo ulteriori motivi di esitazione nell'utilizzo di questi farmaci nei KTR.

Inoltre, i KTR sono esposti a numerosi fattori di rischio per lesioni ischemiche emodinamiche nel periodo immediato e precoce dopo il trapianto, in particolare nei pazienti che ricevono un rene da donatore cadavere. D'altra parte, l'alta prevalenza di malattie cardiovascolari e la terapia a lungo termine con inibitori della calcineurina sono anch'esse importanti contribuenti di lesioni emodinamiche a carico dell'allograft, anche anni dopo il trapianto. In questo contesto, la vasocostrizione dell'arteriola afferente indotta dagli SGLT2i e la conseguente riduzione della pressione intraglomerulare possono contribuire alla formazione di lesioni ischemiche in una popolazione con una capacità già ridotta di autoregolazione sotto l'effetto degli inibitori della calcineurina (17,21,73). Anche se dati recenti suggeriscono che l'uso degli SGLT2i non sia associato a insufficienza renale acuta nei pazienti con reni nativi e DM2, la generalizzazione di questi dati alla popolazione di KTR dovrebbe essere fatta con cautela a causa del loro profilo di rischio unico (69,74). Va anche notato che nel periodo immediato dopo il trapianto, la poliuria è estremamente comune e spesso porta a una deplezione di volume, a insufficienza acuta pre-renale e all'ipotensione. Gli effetti natriuretici e diuretici degli SGLT2i contribuirebbero solo ad aggravare questo problema; pertanto, dovrebbero essere evitati nelle settimane successive all'intervento chirurgico.

Altre preoccupazioni specifiche per il trapianto che dovranno essere affrontate con l'uso degli SGLT2i includono la potenziale riduzione dell'efficacia in presenza di un rene denervato, le possibili interazioni farmacologiche e gli effetti sui livelli di immunosoppressione. Studi sperimentali mostrano che la denervazione renale aumenta i livelli

citoplasmatici di SGLT2 e ne diminuisce l'espressione e l'attività a livello delle membrane cellulari nei reni di ratti con SCC, migliorando così il successivo accumulo di sodio e acqua associato allo SCC e suggerendo il potenziale uso terapeutico della denervazione renale per i pazienti con SCC (75). Inoltre, per questo motivo la denervazione renale ha significativamente attenuato la risposta al dapagliflozin in ratti con SCC (76). Infine, sebbene vengano principalmente metabolizzati tramite O-glucuronidazione, gli SGLT2i vengono anche metabolizzati attraverso la via del CYP3A4, la stessa utilizzata dagli inibitori della calcineurina (77,78).

### Le evidenze attuali nei riceventi di trapianto di rene

Gli studi pubblicati finora nei KTR con DM2 e in terapia con SGLT2i avevano una durata di follow-up inferiore a 1 anno (79,80). Tutti gli studi erano serie di casi e studi di coorte e solo 1 era uno studio RCT condotto da Halden et al. (25), che includeva 22 pazienti sia nel gruppo di trattamento che nel gruppo di controllo con placebo. A causa dei limiti nel periodo di follow-up, questi studi si sono concentrati principalmente sugli esiti a breve termine, come il controllo della glicemia, la riduzione del peso corporeo, l'eGFR e le variazioni della pressione sanguigna, oltre che su dati che riguardano la sicurezza. La maggior parte dei pazienti che hanno iniziato la terapia con SGLT2i aveva una funzione renale stabile (eGFR > 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e il periodo medio trascorso dal trapianto all'inizio della terapia con SGLT2i variava da 3 a 20 anni (79,80). Uno studio condotto da Song et al. (30) ha cercato di valutare la sicurezza e l'efficacia degli SGLT2i nel primo anno dopo il trapianto, quando si presume che il rischio di danno renale e di infezioni delle vie urinarie sia più elevato a causa della funzione instabile del trapianto e della terapia immunosoppressiva più potente. Il tempo medio trascorso dal trapianto all'inizio della terapia con SGLT2i in questo studio è stato di 319,5 giorni. Rimane da esplorare l'effetto a lungo termine sulla funzione cronica dell'allograft, sulla morbilità e sulla mortalità cardiovascolare, nonché sulla sopravvivenza del trapianto e del paziente.

Come descritto in precedenza, una riduzione acuta dell'eGFR dopo l'inizio della terapia, seguita da una stabilizzazione, è coerente con una risposta emodinamica indotta dal feedback tubuloglomerulare. È quindi logico supporre che, se questa "caduta" precoce dell'eGFR è presente nei KTR, allora è probabile che si verifichino gli stessi benefici della riduzione dell'iperfiltrazione glomerulare a lungo termine. Halden et al. (25) e Schwaiger et al. (28) hanno dimostrato che questa risposta precoce dell'eGFR è presente nei KTR. La media dell'eGFR riportata da Schwaiger et al. (28) è diminuita da un valore iniziale di 54,0 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> a 45,6 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> dopo 4 settimane ( $\Delta$  - 8,4 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>;  $p = 0,01$ ) e successivamente è migliorata arrivando a 53,5 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> entro il dodicesimo mese ( $\Delta$  - 0,5 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>;  $p = 0,93$ , rispetto al valore iniziale) nei KTR con empagliflozin. Allo

stesso modo, Halden et al. (25) hanno riportato una significativa riduzione dell'eGFR (- 4 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) 8 settimane dopo l'inizio della terapia con SGLT2i rispetto al placebo ( $p < 0,05$ ), ma non alla settimana 24 ( $\Delta$  0 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>;  $p = 0,61$ ). La presenza di questa "caduta" dell'eGFR è particolarmente interessante considerando che il rene trapiantato è essenzialmente denervato e, quindi, non risponde all'attività simpatica che potrebbe attenuare una risposta emodinamica. Ciò suggerisce che gli SGLT2i possano essere più efficaci nel preservare la funzione dell'allograft rispetto all'inibizione dell'ACE, che agisce in parte riducendo l'attività simpatica renale. È importante notare che gli studi con esiti migliori a livello renale (DAPA-CKD ed EMPA-KIDNEY) condotti su pazienti non trapiantati sono stati effettuati in combinazione con la terapia ACEi/ARB; tuttavia, il blocco del RAAS non è stato costantemente riportato negli studi sui KTR. Inoltre, la diminuzione iniziale dell'eGFR osservata in questi studi è rassicurante perché suggerisce che gli SGLT2i agiscono in modo simile nei KTR come nella popolazione non trapiantata e che probabilmente mostreranno benefici cardiorenali simili con un follow-up più lungo. Kwon et al. (81) hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di dapagliflozin sulla microalbuminuria in 67 pazienti con DM che hanno ricevuto un trapianto di rene (mediana di 42 mesi dopo il trapianto). Ventidue pazienti avevano PTDM e 4 pazienti avevano DM di tipo 1. Il rapporto albumina/creatina urinaria (UACR) è diminuito rispetto al valore iniziale (118,9 ± 231,0 mcg/mg) a 6 mesi (82,7 ± 152,1 mcg/mg;  $p = 0,003$ ) e a 12 mesi (36,1 ± 137,3 mcg/mg;  $p = 0,109$ ); tuttavia, non si è osservata una variazione significativa della creatinina sierica dal valore iniziale a 1 o a 12 mesi. Nello stesso modo, altri studi non hanno mostrato una differenza significativa nei risultati renali come eGFR, creatinina sierica e proteinuria a causa del limitato periodo di follow-up (79,80).

In linea con la letteratura sulla popolazione non trapiantata, l'uso degli SGLT2i nei KTR è associato a una modesta riduzione dell'HbA1c. Una recente metanalisi ha rilevato che, in 8 studi con 132 partecipanti, l'uso di SGLT2i ha abbassato la media dell'HbA1c dello 0,57% rispetto al valore di partenza (95% CI: 0,97-0,16;  $p = 0,006$ , I<sup>2</sup> = 85,2%) (80). Le riduzioni più significative della media dell'HbA1c (0,8-1,9%) sono state osservate negli studi con un valore di partenza più elevato dell'HbA1c (23,24,27,29).

La terapia con SGLT2i ha anche dimostrato una costante riduzione del peso corporeo in tutti gli studi. Negli 88 studi inclusi nella metanalisi condotta da Chewcharat et al. (80), l'uso degli SGLT2i è stato associato a una significativa diminuzione sia dell'indice di massa corporea che del peso corporeo a 6 mesi, con una differenza media di peso di - 0,8 kg/m<sup>2</sup> ( $p = 0,007$ ) e di - 2,49 kg ( $p = 0,003$ ), rispettivamente. Dal momento che la riduzione del peso corporeo indotta dagli SGLT2i può essere conseguenza di natriuresi e perdita di acqua corporea totale o di glicosuria e perdita calorica, alcuni studi sono andati oltre per delineare la causa della riduzione del peso corporeo. Halden et al. (25) hanno dimostrato che

non vi era alcuna differenza nella massa grassa con l'uso degli SGLT2i, misurata mediante una tecnica DXA (Dual-energy X-ray absorptiometry) modificata. Inoltre, Schwaiger et al. (28) hanno dimostrato una significativa riduzione dell'acqua corporea totale, misurata tramite bioimpedenza. Ulteriori studi con un follow-up più lungo contribuiranno a delineare ulteriormente il ruolo degli SGLT2i nella riduzione dell'acqua corporea totale e della massa grassa.

Sebbene non sia stata dimostrata la sua significatività statistica, la maggior parte degli studi ha evidenziato una tendenza a ridurre la pressione arteriosa rispetto al basale (80). I risultati non significativi sono probabilmente più il riflesso delle dimensioni ridotte degli studi, dei limiti qualitativi del disegno dei vari studi e della potenza insufficiente per rilevare una differenza statisticamente significativa. È probabile che nel futuro ampi RCT dimostreranno una modesta riduzione della pressione arteriosa simile a quella osservata nei pazienti non trapiantati.

Solo 3 studi hanno riportato variazioni nei livelli di acido urico nel siero (25,26,28). Nell'unico RCT, Halden et al. (25) hanno dimostrato che il trattamento con empagliflozin è stato associato a una significativa riduzione mediana del livello di acido urico nel siero di - 0,89 mg/dL ( $p < 0,001$ ) a 6 mesi rispetto al placebo. Schwaiger et al. (28) hanno riportato anche una significativa riduzione dell'acido urico nel siero di - 1,5 mg/dL a 4 settimane rispetto al basale ( $p = 0,03$ ), anche se questo effetto non è risultato statisticamente significativo a 12 mesi ( $p = 0,08$ ), forse a causa della perdita di pazienti durante lo studio. Mahling et al. (26) hanno mostrato in modo simile una riduzione dello 0,2% del livello di acido urico nel siero. Inoltre, in 3 studi è stato osservato un aumento dell'ematocrito coerente con gli studi non di trapianto (25-27).

L'effetto avverso più comune riportato negli studi disponibili nei KTR è l'IVU, corrispondente a un tasso cumulativo di eventi dell'11,5%, in linea con le precedenti incidenze segnalate di IVU tra i KTR (74,75). Inoltre, sono stati segnalati due casi di infezioni micotiche genitali, uno da Halden et al. (25) e uno da Song et al. (30). Non sono stati segnalati casi di gangrena di Fournier. Tuttavia, è importante notare che molti studi hanno riportato anche alti tassi di drop-out a causa delle IVU, che non sono stati inclusi nel tasso di eventi menzionato sopra. Dovrebbe essere anche riconosciuto che molti di questi studi hanno escluso i KTR con una storia precedente di IVU ricorrenti o una storia di IVU nei sei mesi precedenti all'inizio del trattamento con SGLT2i (25,26,29). Inoltre, tutti gli studi effettuati, a eccezione di Song et al. (30), hanno valutato KTR per cui erano passati molti anni dal trapianto e quindi a minor rischio di complicanze infettive. Pertanto, il rischio di infezione urogenitale rappresenta ancora una sfida significativa per l'utilizzo di SGLT2i nei KTR.

In nessuno degli studi eseguiti sono stati segnalati episodi di rigetto né interazioni con i farmaci immunosoppressori (79,80). Allo stesso modo, non sono stati riportati casi di chetoacidosi diabetica (79,80).

## Conclusioni, raccomandazioni e prospettive future

In recenti e robusti studi RCT, gli SGLT2i hanno dimostrato di ridurre in modo significativo gli esiti avversi sia renali che cardiovascolari nei pazienti affetti da malattia renale diabetica, malattia renale proteinurica non diabetica e insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta, con o senza la presenza di diabete. Sebbene i potenziali benefici cardiorenali della terapia con SGLT2i non siano ancora stati confermati nei KTR, esistono prove rassicuranti di una fisiologica diminuzione dell'eGFR coerente con una risposta emodinamica adeguata e una riduzione dell'iperfiltrazione che rimane intatta nei KTR e che probabilmente si traduce in benefici a lungo termine. La frequenza degli effetti avversi riportati nei KTR non sembra superare quelli riscontrati nei pazienti non trapiantati o nei KTR in assenza di terapia con SGLT2i. Tuttavia, come già menzionato in precedenza, i dati attuali sono molto limitati e saranno necessari ampi dati provenienti da RCT per poter raccomandare in modo sicuro la terapia con SGLT2i in questa popolazione. Attualmente risultano in fase di arruolamento tre RCT di SGLT2i nei KTR (ClinicalTrials.gov ID: NCT05788276, NCT04743453, NCT04965935).

In conclusione, senza Linee Guida attuali e in attesa di dati robusti, i nefrologi trapiantologi dovrebbero effettuare uno screening dei KTR basandosi sui criteri riportati nella Tabella I e prendere in considerazione la prescrizione degli SGLT2i solo per pazienti selezionati (82). Di estrema importanza sono la valutazione della precedente storia di IVU ricorrenti e infezioni genitali nonché un attento follow-up dopo l'inizio del trattamento. La terapia antipertensiva e i diuretici potrebbero richiedere un aggiustamento prima di iniziare il trattamento con gli SGLT2i. I nefrologi trapiantologi dovrebbero attendere 6-12 mesi immediatamente dopo il trapianto per iniziare l'uso degli SGLT2i o per reintrodurli nei pazienti che li utilizzavano prima del trapianto. Allo stesso modo, nel contesto del trattamento del rigetto dell'allograft, durante il quale l'immunosoppressione viene aumentata, sembra prudente ritardare o sospendere l'uso degli inibitori del SGLT2 per 6-12 mesi.

**TABELLA I** - Caratteristiche proposte per il candidato "ideale" agli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2) con trapianto renale (82)

Almeno 6-12 mesi dopo il trapianto renale con funzione renale stabile
Nessun recente episodio di rigetto del trapianto renale e nessuna necessità di aumentare l'immunosoppressione entro 6-12 mesi
Nessuna storia di infezione del tratto urinario ricorrente o di infezione genitale e periodo di 6 mesi senza infezioni del tratto urinario prima dell'inizio del trattamento
Nessuna storia di ipotensione ricorrente o persistente o di episodi ricorrenti di deplezione del volume
Nessuna storia di malattia vascolare periferica
Pressione sanguigna stabile

## Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.  
Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## Bibliografia

- Wyld M, Morton RL, Hayen A, Howard K, Webster AC. A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life in chronic kidney disease treatments. *PLoS Med.* 2012; 9(9):e1001307. [CrossRef PubMed](#)
- Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341(23):1725-1730. [CrossRef PubMed](#)
- Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Port FK, Arndorfer JA, Cibrik DM, Kaplan B. Survival improvement among patients with end-stage renal disease: trends over time for transplant recipients and wait-listed patients. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(6):1293-1296. [CrossRef PubMed](#)
- Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med.* 2000;342(9):605-612. [CrossRef PubMed](#)
- Foster BJ, Dahhou M, Zhang X, Platt RW, Hanley JA. Change in mortality risk over time in young kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2011;11(11):2432-2442. [CrossRef PubMed](#)
- Lentine KL, Smith JM, Hart A, et al. OPTN/SRTR 2020 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant.* 2022;22(suppl 2):21-136. [CrossRef PubMed](#)
- Birdwell KA, Park M. Post-Transplant Cardiovascular Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16(12):1878-1889. [CrossRef PubMed](#)
- Jenssen T, Hartmann A. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(3):172-188. [CrossRef PubMed](#)
- Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant.* 2003;3(2):178-185. [CrossRef PubMed](#)
- Cosio FG, Hickson LJ, Griffin MD, Stegall MD, Kudva Y. Patient survival and cardiovascular risk after kidney transplantation: the challenge of diabetes. *Am J Transplant.* 2008;8(3):593-599. [CrossRef PubMed](#)
- Sharif A, Hecking M, de Vries AP et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant.* 2014 Sep;14(9):1992-2000. [CrossRef PubMed](#)
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-657. [CrossRef PubMed](#)
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-357. [CrossRef PubMed](#)
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-2128. [CrossRef PubMed](#)
- Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al; VERTIS CV Investigators. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1425-1435. [CrossRef PubMed](#)
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-1446. [CrossRef PubMed](#)
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295-2306. [CrossRef PubMed](#)
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008. [CrossRef PubMed](#)
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-1424. [CrossRef PubMed](#)
- Cherney DZI, Cosentino F, Dagogo-Jack S, et al; VERTIS CV Investigators. Ertugliflozin and Slope of Chronic eGFR: Prespecified Analyses from the Randomized VERTIS CV Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16(9):1345-1354. [CrossRef PubMed](#)
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):323-334. [CrossRef PubMed](#)
- Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(9):691-704. [CrossRef PubMed](#)
- AlKindi F, Al-Omary HL, Hussain Q, Al Hakim M, Chaaban A, Boobes Y. Outcomes of SGLT2 Inhibitors Use in Diabetic Renal Transplant Patients. *Transplant Proc.* 2020;52(1):175-178. [CrossRef PubMed](#)
- Attallah N, Yassine L. Use of Empagliflozin in Recipients of Kidney Transplant: A Report of 8 Cases. *Transplant Proc.* 2019;51(10):3275-3280. [CrossRef PubMed](#)
- Halden TAS, Kvitne KE, Midtvedt K, et al. Efficacy and Safety of Empagliflozin in Renal Transplant Recipients With Posttransplant Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2019;42(6):1067-1074. [CrossRef PubMed](#)
- Mahling M, Schork A, Nadalin S, Fritsche A, Heyne N, Guthoff M. Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibition in Kidney Transplant Recipients with Diabetes Mellitus. *Kidney Blood Press Res.* 2019;44(5):984-992. [CrossRef PubMed](#)
- Rajasekeran H, Kim SJ, Cardella CJ, et al. Use of Canagliflozin in Kidney Transplant Recipients for the Treatment of Type 2 Diabetes: A Case Series. *Diabetes Care.* 2017;40(7):e75-e76. [CrossRef PubMed](#)
- Schwaiger E, Burghart L, Signorini L, et al. Empagliflozin in posttransplantation diabetes mellitus: A prospective, interventional pilot study on glucose metabolism, fluid volume, and patient safety. *Am J Transplant.* 2019;19(3):907-919. [CrossRef PubMed](#)
- Shah M, Virani Z, Rajput P, Shah B. Efficacy and Safety of Canagliflozin in Kidney Transplant Patients. *Indian J Nephrol.* 2019;29(4):278-281. [CrossRef PubMed](#)
- Song CC, Brown A, Winstead R, et al. Early initiation of sodium-glucose linked transporter inhibitors (SGLT-2i) and associated metabolic and electrolyte outcomes in diabetic kidney transplant recipients. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2020;4(2):e00185. [CrossRef PubMed](#)
- Kong J, Joon J, Chul Y, et al. SP770 sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of diabetes in kidney transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34(Suppl.1). [CrossRef](#)
- Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(12):761-772. [CrossRef PubMed](#)

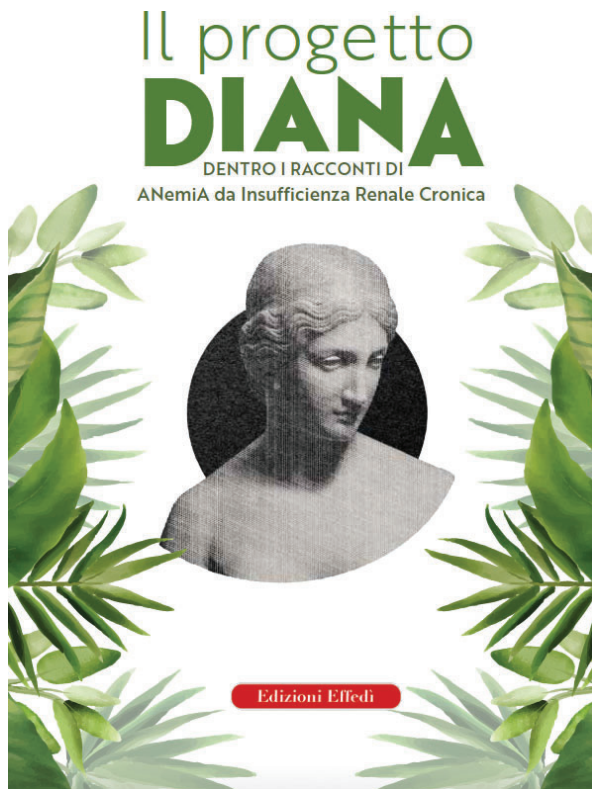




33. Vallon V, Verma S. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function. *Annu Rev Physiol.* 2021;83(1):503-528. [CrossRef PubMed](#)
34. Heerspink HJL, Cherney DZI. Clinical Implications of an Acute Dip in eGFR after SGLT2 Inhibitor Initiation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16(8):1278-1280. [CrossRef PubMed](#)
35. Halimi JM. Low-grade proteinuria and microalbuminuria in renal transplantation. *Transplantation.* 2013;96(2):121-130. [CrossRef PubMed](#)
36. Halimi JM, Buchler M, Al-Najjar A, et al. Urinary albumin excretion and the risk of graft loss and death in proteinuric and non-proteinuric renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2007;7(3):618-625. [CrossRef PubMed](#)
37. Formica RN Jr, Friedman AL, Lorber MI, Smith JD, Eisen T, Bia MJ. A randomized trial comparing losartan with amlodipine as initial therapy for hypertension in the early post-transplant period. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(5):1389-1394. [CrossRef PubMed](#)
38. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al; EMPA-REG RENAL trial investigators. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(5):369-384. [CrossRef PubMed](#)
39. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int.* 2014;85(4):962-971. [CrossRef PubMed](#)
40. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest.* 2014;124(2):499-508. [CrossRef PubMed](#)
41. Hoogeveen EK, Aalten J, Rothman KJ, et al. Effect of obesity on the outcome of kidney transplantation: a 20-year follow-up. *Transplantation.* 2011;91(8):869-874. [CrossRef PubMed](#)
42. Majewski C, Bakris GL. Blood pressure reduction: an added benefit of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(3):429-430. [CrossRef PubMed](#)
43. Tang J, Ye L, Yan Q, Zhang X, Wang L. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Water and Sodium Metabolism. *Front Pharmacol.* 2022;13:800490. [CrossRef PubMed](#)
44. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Renal Handling of Ketones in Response to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(6):771-776. [CrossRef PubMed](#)
45. Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, et al. Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardiorenal Effects. *Circulation.* 2020;142(11):1028-1039. [CrossRef PubMed](#)
46. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJV, Boulton DW. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(3):479-487. [CrossRef PubMed](#)
47. Verma A, Patel AB, Waikar SS. SGLT2 Inhibitor: Not a Traditional Diuretic for Heart Failure. *Cell Metab.* 2020;32(1):13-14. [CrossRef PubMed](#)
48. Oliva RV, Bakris GL. Blood pressure effects of sodium-glucose co-transport 2 (SGLT2) inhibitors. *J Am Soc Hypertens.* 2014; 8(5):330-339. [CrossRef PubMed](#)
49. Wei R, Wang W, Pan Q, Guo L. Effects of SGLT-2 Inhibitors on Vascular Endothelial Function and Arterial Stiffness in Subjects With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:826604. [CrossRef PubMed](#)
50. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative Transplant Study. *Kidney Int.* 1998;53(1):217-222. [CrossRef PubMed](#)
51. Weir MR, Slee A, Sun T, et al. Effects of canagliflozin on serum potassium in the CANagliflozin cardiovascular Assessment Study (CANVAS) Program. *Clin Kidney J.* 2020;14(5):1396-1402. [CrossRef PubMed](#)
52. Zhao Y, Xu L, Tian D, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(2):458-462. [CrossRef PubMed](#)
53. Tang H, Zhang X, Zhang J, et al. Elevated serum magnesium associated with SGLT2 inhibitor use in type 2 diabetes patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia.* 2016;59(12):2546-2551. [CrossRef PubMed](#)
54. Miles CD, Westphal SG. Electrolyte Disorders in Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(3):412-414. [CrossRef PubMed](#)
55. Clive DM. Renal transplant-associated hyperuricemia and gout. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(5):974-979. [CrossRef PubMed](#)
56. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care.* 2018;41(2):356-363. [CrossRef PubMed](#)
57. Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW, et al. Effect of Empagliflozin on Erythropoietin Levels, Iron Stores, and Red Blood Cell Morphology in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. *Circulation.* 2020;141(8):704-707. [CrossRef PubMed](#)
58. Ghanim H, Abuaysheh S, Hejna J, et al. Dapagliflozin Suppresses Hepcidin And Increases Erythropoiesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(4):dgaa057. [CrossRef PubMed](#)
59. Yabu JM, Winkelmayr WC. Posttransplantation anemia: mechanisms and management. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(7):1794-1801. [CrossRef PubMed](#)
60. Schechter A, Gafter-Gvili A, Shepshelovich D, et al. Post renal transplant anemia: severity, causes and their association with graft and patient survival. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):51. [CrossRef PubMed](#)
61. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 2007;357(25):2601-2614. [CrossRef PubMed](#)
62. Hart A, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2018 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant.* 2020;20(suppl s1):20-130. [CrossRef PubMed](#)
63. Goldman JD, Julian K. Urinary tract infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13507. [CrossRef PubMed](#)
64. Ariza-Heredia EJ, Beam EN, Lesnick TG, Kremers WK, Cosio FG, Razonable RR. Urinary tract infections in kidney transplant recipients: role of gender, urologic abnormalities, and antimicrobial prophylaxis. *Ann Transplant.* 2013;18:195-204. [CrossRef PubMed](#)
65. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(8):783-794. [CrossRef PubMed](#)
66. Palmer BF, Clegg DJ. Euglycemic Ketoacidosis as a Complication of SGLT2 Inhibitor Therapy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16(8): 1284-1291. [CrossRef PubMed](#)
67. Liu J, Li L, Li S, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized



- controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(9):1619-1627. [CrossRef PubMed](#)
68. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, et al. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(1):157-166. [CrossRef PubMed](#)
69. Nadkarni GN, Ferrandino R, Chang A, et al. Acute Kidney Injury in Patients on SGLT2 Inhibitors: A Propensity-Matched Analysis. *Diabetes Care.* 2017;40(11):1479-1485. [CrossRef PubMed](#)
70. Chang HY, Singh S, Mansour O, Baksh S, Alexander GC. Association Between Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Lower Extremity Amputation Among Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Intern Med.* 2018;178(9):1190-1198. [CrossRef PubMed](#)
71. Abbott KC, Bernet VJ, Agodoa LY, Yuan CM. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome after renal transplantation in the United States. *BMC Endocr Disord.* 2003;3(1):1. [CrossRef PubMed](#)
72. Dhataria KK, Glaser NS, Codner E, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):40. [CrossRef PubMed](#)
73. Abuelo JG. Normotensive ischemic acute renal failure. *N Engl J Med.* 2007;357(8):797-805. [CrossRef PubMed](#)
74. Menne J, Dumann E, Haller H, Schmidt BMW. Acute kidney injury and adverse renal events in patients receiving SGLT2-inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2019;16(12):e1002983. [CrossRef PubMed](#)
75. Katsurada K, Nandi SS, Sharma NM, Patel KP. Enhanced Expression and Function of Renal SGLT2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2) in Heart Failure: Role of Renal Nerves. *Circ Heart Fail.* 2021;14(12):e008365. [CrossRef PubMed](#)
76. Katsurada K, Nandi SS, Sharma NM, Patel KP. Role of the renal nerves in regulating SGLT2 inhibitor-induced diuresis and natriuresis in rats with heart failure. *FASEB J.* 2020;34(S1):1-1. [CrossRef](#)
77. Devineni D, Polidori D, Curtin C, Stieltjes H, Tian H, Wajs E. Single-dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Canagliflozin, a Selective Inhibitor of Sodium Glucose Cotransporter 2, in Healthy Indian Participants. *Clin Ther.* 2016;38(1):89-98.e1. [CrossRef PubMed](#)
78. Kaushal S, Singh H, Thangaraju P, Singh J. Canagliflozin: A Novel SGLT2 Inhibitor for Type 2 Diabetes Mellitus. *N Am J Med Sci.* 2014;6(3):107-113. [CrossRef PubMed](#)
79. Shuster S, Al-Hadhrani Z, Moore S, Awad S, Shamseddin MK. Use of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Renal Transplant Patients With Diabetes: A Brief Review of the Current Literature. *Can J Diabetes.* 2022;46(2):207-212. [CrossRef PubMed](#)
80. Chewcharat A, Prasitlumkum N, Thongprayoon C, et al. Efficacy and Safety of SGLT-2 Inhibitors for Treatment of Diabetes Mellitus among Kidney Transplant Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Sci (Basel).* 2020;8(4):47. [CrossRef PubMed](#)
81. Kwon H, Son SH, Kim K et al. Sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors reduce microalbuminuria in diabetic renal transplant patients. *Transplantation* 104(S3):p S430. [CrossRef](#)
82. Patel N, Hindi J, Farouk SS. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Kidney Transplantation: What Are We Waiting For? *Kidney360.* 2021;2(7):1174-1178. [CrossRef PubMed](#)



## DIANA: UNA PROFONDA ESPLORAZIONE NARRATIVA SULL'ANEMIA DA MALATTIA RENALE CRONICA

Il progetto “DIANA - Dentro I racconti di ANemiA da Insufficienza Renale Cronica”, recentemente presentato alla stampa, è dedicato all'esplorazione narrativa della complessità dell'anemia derivante dalla Malattia Renale Cronica, mettendo in luce le molteplici ripercussioni tanto sui pazienti e sui loro caregiver, che sui medici e sul personale sanitario.

Questo volume (disponibile [online](#)) guida il lettore attraverso una panoramica completa della Malattia Renale Cronica, detta anche Insufficienza Renale Cronica (IRC), con particolare attenzione alla sua manifestazione sottovalutata, l'anemia, spesso il primo campanello d'allarme di questa patologia.

Attraverso la ricerca “DIANA” (realizzata da ISTUD Area Sanità e Salute con il contributo non condizionato di Astellas), condotta in collaborazione con 8 Centri nefrologici in Italia e l'Associazione pazienti ANED (Associazione Nazionale Emodializzati Dialisi e Trapianto - ONLUS), sono state raccolte e analizzate le narrazioni di chi vive con l'anemia da Insufficienza Renale Cronica, dei loro caregiver e dei professionisti di cura.

Uno degli aspetti distintivi di questo progetto è la sua capacità di unire e ascoltare diverse prospettive, svelando il lato emotivo e pratico di chi convive con questa condizione. Le 74 narrazioni presentate dipingono un quadro dettagliato dei molteplici ostacoli

affrontati da chi vive con l'anemia da IRC. La costante stanchezza, la diminuzione dell'autonomia e gli impatti sulla vita quotidiana emergono vividamente, evidenziando la tenacia di coloro che seguono le indicazioni mediche con la speranza di migliorare la loro qualità di vita.

La ricerca mette in luce una diminuzione significativa della qualità di vita, con un abbassamento del tono dell'umore, difficoltà nel mantenere un lavoro e sfide nell'accettare la malattia. I caregiver, coinvolti in modo profondo nella gestione della malattia e del paziente, sono anch'essi influenzati, sottolineando la necessità di un sostegno completo.

Un aspetto significativo è la divergenza tra la percezione di accoglienza che hanno pazienti e caregiver e professionisti di cura: sebbene i curanti siano generalmente valutati come competenti, la loro enfasi sull'aderenza terapeutica appare disallineata rispetto alle esigenze emotive dei pazienti e dei caregiver.

Questo volume, che illustra inoltre con approfondito dettaglio gli aspetti salienti della patologia attraverso i testi di due medici nefrologi con grande esperienza clinica, non si limita a evidenziare i problemi, ma propone il trapianto di reni come possibile soluzione. Sottolinea, tuttavia, che il trapianto non è l'unica strategia di cura e che non sempre garantisce una soluzione definitiva.

In conclusione, il progetto “DIANA” raccontato in questo volume offre una panoramica dettagliata dell'anemia da Insufficienza Renale Cronica e fa emergere le storie umane che vivono dietro la malattia. Questo testo non solo informa, ma contribuisce a veicolare consapevolezza e comprensione, sottolineando la necessità di un approccio olistico per migliorare la qualità di vita di chi vive con questa condizione cronica.

Con il suo taglio empatico e informativo, “DIANA” è un contributo prezioso per la sensibilizzazione e l'educazione sulla complessità della Malattia Renale Cronica attraverso la narrazione dei suoi protagonisti.

**Received:** December 18, 2023

**Accepted:** December 18, 2023

**Published online:** December 29, 2023





# Giornale di Clinica Nefrologica e Dialisi

[www.aboutscience.eu](http://www.aboutscience.eu)

ISSN 2705-0076

**ABOUTSCIENCE**