

Gli effetti degli esercizi fisici sulla resistenza cardiovascolare e capacità funzionale nei pazienti in emodialisi: una revisione sistematica e meta-analisi

In Depth Review

Francesco Burrai¹, Elena Brioni², Maddalena Iodice³, Luigi Apuzzo⁴

1 SC Formazione, Ricerca e Cambiamento Organizzativo, ATS Sardegna

2 U.O. Nefrologia e Dialisi, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

3 Ospedale San Paolo, ASL Roma 4, Civitavecchia, Italia

4 Hospice Oncologico Carlo Chenis, ASL Roma 4, Civitavecchia, Italia



Francesco Burrai

Corrispondenza a:

PhD Dott. Francesco Burrai

SC Formazione, Ricerca e Cambiamento Organizzativo, ATS Sardegna

Strada Statale 200, 07100 Sassari, Italia

Tel/Fax 3286236401

E-mail: francescoburrai@libero.it

ABSTRACT

Background. L'esercizio fisico è un intervento sanitario nel trattamento di numerose malattie croniche. Nei pazienti in emodialisi sono stati introdotti esercizi fisici durante l'emodialisi per svariati outcome. Diverse meta-analisi mostrano incertezza sulla stima degli effetti.

Obiettivi. La revisione sistematica e meta-analisi riassume e valuta le evidenze prodotte dagli effetti degli esercizi fisici sulla resistenza cardiovascolare e sulla capacità funzionale nei pazienti in emodialisi.

Risultati. Cinque studi sono stati inclusi nella revisione (462 pazienti). Gli esercizi fisici hanno mostrato un miglioramento della resistenza cardiovascolare e della capacità funzionale (MD, 95% CI: 62,24 [18,71, 105,77], $p = 0,005$) rispetto al gruppo di controllo. La maggior parte degli studi conteneva un elevato rischio di bias dovuto alla mancanza di cecità tra i pazienti e il personale, e tra i pazienti e il valutatore dei risultati.

Conclusioni. Gli esercizi fisici possono avere effetti benefici sulla resistenza cardiovascolare e sulla capacità funzionale nei pazienti in emodialisi. La qualità delle evidenze è bassa, la forza delle raccomandazioni è debole per la resistenza cardiovascolare e la capacità funzionale. Futuri studi dovrebbero calcolare la potenza statistica per ottenere una adeguata dimensione del campione e ridurre al minimo il rischio di bias. Ulteriori ricerche dovrebbero fornire nuovi risultati per una stima accettabile degli effetti prodotti dagli esercizi fisici nei pazienti in emodialisi.

PAROLE CHIAVE: esercizio fisico, emodialisi, resistenza cardiovascolare, capacità funzionale, revisione sistematica, meta-analisi

Introduzione

L'esercizio fisico è stato definito nel 2016 dalla GIMBE Foundation come un intervento sanitario efficace nel trattamento di numerose patologie croniche, in quanto determina benefici simili a quelli ottenuti con terapia farmacologica, oltre che nella prevenzione secondaria di patologie coronariche, nella riabilitazione post-ictus, nello scompenso cardiaco e nella prevenzione del diabete [1]. La malattia renale cronica terminale (ESKD) è un problema di salute globale [2] con una stima di 1,2 milioni di decessi nel 2015 e in aumento del 32% [3]. I pazienti in trattamento dialitico sostitutivo mostrano un'associazione tra un basso livello di attività fisica e un elevato rischio di mortalità [4]. Infatti, i livelli di attività fisica di questi pazienti sono influenzati non solo dai vincoli di tempo stabiliti dal trattamento dialitico ma anche dall'invecchiamento, dal declino della funzione fisica, dall'esacerbazione dei sintomi e da altri fattori psico-sociali come la depressione. I pazienti riferiscono anche problematiche all'allenamento fisico quali le numerose comorbilità, la sensazione di essere troppo stanchi, il fiato corto, l'essere troppo deboli, la paura dei sintomi avversi durante l'esercizio fisico, la mancanza di tempo, ed infine le scarse informazioni sulla tipologia di esercizio da svolgere e con i relativi aspetti benefici per la salute [5]. I pazienti con malattia renale allo stadio terminale vivono un progressivo declino della funzione fisica, della forza muscolare e della capacità aerobica con una progressiva atrofia muscolare.

L'introduzione di esercizi fisici personalizzati aiutano i pazienti a sconfiggere la stanchezza muscolare che è considerata la causa principale della riduzione di esercizio fisico che si ripercuote negativamente sul mantenimento di una buona forma fisica [6]. L'effetto benefico dell'esercizio fisico regolare nei pazienti dializzati provoca un adattamento della performance cardiaca e muscolare migliorando la capacità funzionale. Studi clinici sul sistema circolatorio in pazienti in emodialisi hanno documentato che l'esercizio fisico ha effetti favorevoli sulla funzione cardiaca, promuove l'equilibrio del sistema nervoso autonomo cardiaco e contribuisce alla gestione dell'ipertensione arteriosa. Inoltre, previene l'atrofia muscolare e diminuisce la sensazione di esaurimento energetico producendo un effetto positivo sulla fatica correlata al trattamento dialitico [7,8]. Una recente revisione della letteratura ha valutato programmi di esercizi fisici "intra o interdialitici" o programmi di esercizi fisici strutturati a domicilio, in cui gli autori hanno mostrato l'evidenza degli effetti benefici dell'esercizio fisico sulla forma fisica, la mobilità, la qualità della vita correlata alla salute [9]. Anche le linee guida *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*, raccomandano ai pazienti con CKD di eseguire un'attività fisica di intensità moderata, per almeno 30 minuti al giorno, con cinque sessioni a settimana [10]. Purtroppo, l'aderenza a queste indicazioni è piuttosto bassa, ed è rappresentata soltanto dal 6-48% dei pazienti in dialisi [11]. Infine, il potenziamento dell'attività fisica, come per altre patologie croniche, può essere efficace per controllare i disturbi depressivi e del sonno. In particolare, una revisione di 37 studi di pazienti dializzati con sintomi depressivi arruolati in un programma di esercizio moderato ha mostrato un maggior tasso di remissione dei sintomi depressivi ed un minor rischio di ricaduta rispetto ai pazienti trattati con terapia farmacologica [12]. L'esercizio fisico è un intervento che considera la persona in senso globale, avendo caratteristiche di stimolazione fisica e mentale [13].

L'utilizzo dell'attività fisica ha presentato un incremento negli ultimi anni tra i pazienti in emodialisi, e la letteratura mostra diversi RCT che studiano gli effetti dell'attività fisica nei pazienti in emodialisi sugli outcomes resistenza cardiovascolare e capacità funzionale. Questi studi però mostrano divergenze e eterogeneità di vario tipo: 1) diversità nella numerosità campionaria; 2) differenze metodologiche nella conduzione degli RCT; 3) scarsa coerenza tra i risultati negli RCT; 4) una discreta divergenza nella consistenza e precisione nei risultati; 5) ridotta potenza degli studi. Questa situazione richiede un quadro scientificamente chiaro, statisticamente e clinicamente significativo, sugli effetti dell'attività fisica sulla resistenza cardiovascolare e capacità funzionale nei pazienti in

emodialisi. Per rispondere a tale necessità si è proceduto alla strutturazione di una revisione sistematica e meta-analisi, per ottenere un report sintetico e potente in grado di produrre informazioni utili per l'evidence-based medicine.

Materiali, pazienti e metodi

Scopo

Lo scopo è quello di identificare e riassumere i risultati degli studi randomizzati controllati sull'efficacia degli esercizi fisici sulla resistenza cardiovascolare e capacità funzionale nei pazienti in emodialisi.

Obiettivo

L'obiettivo è quello di studiare se gli esercizi fisici possono produrre effetti positivi significativi sulla resistenza cardiovascolare e capacità funzionale nei pazienti in emodialisi.

Disegno

Questo studio è una revisione sistematica e meta-analisi per indagare gli scopi e gli obiettivi dello studio. La produzione della revisione sistematica e meta-analisi è stata effettuata seguendo la linea guida *Preferred Reporting Items for a Systematic review and Meta-Analysis guidelines* (PRISMA) [14]. Il PRISMA è formato da una check-list che consiste di 27 items e diagrammi di flusso, il quale permette ai ricercatori di migliorare il reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi. È considerato il gold standard in questo campo. Ogni item rappresenta uno step nella metodologia di progettazione e conduzione di uno studio RCT, nonché un sistema rigoroso per la valutazione critica delle revisioni sistematiche [14].

Metodologia di ricerca degli studi

Sei database online sono stati utilizzati per la ricerca degli studi RCT: 1) the Cochrane Central Register of Controlled Trials; 2) PubMed; 3) Medline; 4) Cumulative Index to Nursing and Allied Health (CINAHL); 5) PsycInfo; 6) Embase. Questi sei database sono considerati dalla comunità scientifica i principali e i più importanti fonti di informazioni per la ricerca degli RCT nel settore biomedico, assistenziale e psicologico. Per quanto riguarda la strategia di ricerca in Pubmed è stata usata la metodologia "The search MeSH terms", ovvero l'utilizzo dei termini presenti nel thesaurus del vocabolario controllato dalla National Library of Medicine (NLM). Questi termini sono utilizzati in Pubmed per indicizzare gli articoli nel database e permettono ai ricercatori di procedere con una strategia di ricerca logica, sequenziale e precisa. Per il database Embase è stata utilizzata la metodologia "Emtree terms", i cui termini vengono assegnati agli articoli del database attraverso un algoritmo per descrivere in maniera uniforme il contenuto dei lavori indicizzati. L'utilizzo di tali termini standard, come in Pubmed, permette una strategia di ricerca degli articoli efficace e precisa. La strategia di ricerca degli studi per l'outcome resistenza cardiovascolare e capacità funzionale è mostrata in Tabella 1. Il periodo temporale per la revisione sistematica degli studi va dal 2009 fino ad Aprile 2021. I criteri di inclusione degli studi sono stati: 1) solo disegni di studio RCT, a due gruppi paralleli; 2) popolazione formata da pazienti con insufficienza renale cronica in trattamento emodialitico; 3) il gruppo di intervento formato da pazienti che effettuano specifici esercizi fisici; 4) il gruppo di controllo formato da pazienti in standard care; 5) outcome: resistenza cardiovascolare e capacità funzionale. I criteri di esclusione degli studi sono stati: 1) lingua diversa dall'inglese; 2) presenza solo di abstract senza full-text. Per la rappresentazione grafica delle fasi di identificazione, screening, eleggibilità e inclusione degli studi RCT è stato utilizzato il PRISMA flow-diagram [14].

Items	Cochrane Library
#1	(MeSH descriptor explode Hemodialysis all trees) OR ((Hemodialysis) or (Hemodialysis Patients))
#2	(MeSH descriptor explode Cardiovascular Endurance all trees) OR (Functional Capacity*, Hemodialysis) or (Endurance *, Hemodialysis) or (Hemodialysis*, Cardiovascular Endurance) or (Hemodialysis * Functional Capacity*) Or (Functional Capacity*, Hemodialysis Patients) or (Endurance *, Hemodialysis Patients) or (Hemodialysis Patients *, Cardiovascular Endurance) or (Hemodialysis Patients * Functional Capacity*)
#3	(MeSH descriptor explode physical exercise all trees) OR ((physical exercise*, Hemodialysis) or (Hemodialysis*, physical exercise) or (physical exercise*, Hemodialysis Patients) or (Hemodialysis Patients*, physical exercise))
#4	(#1 OR #2 OR #3)

Tabella 1: Strategia di ricerca degli studi per l'outcome resistenza cardiovascolare e capacità funzionale

Metodologia di analisi

Gli studi sono stati selezionati nei database mediante la scansione dei titoli e degli abstract in maniera indipendente da due revisori. Gli studi eleggibili venivano selezionati attraverso il confronto dei singoli lavori con i criteri di inclusione ed esclusione, e successivamente si procedeva ad una valutazione dei full-text, sempre in maniera indipendente.

Se i revisori erano in disaccordo nella valutazione, si procedeva ad una discussione metodologica con un terzo revisore. Il numero degli studi esclusi veniva presentato insieme alla relativa motivazione. Per ogni RCT inserito nella valutazione, sono stati estratti i seguenti dati: primo autore, anno, dimensione del campione, dropout (pazienti che hanno abbandonato lo studio), età, tipo di esercizio fisico, tipologia del gruppo di controllo, eventi avversi, outcome e tutte le informazioni per la valutazione della qualità metodologica effettuata con il Risk Of Bias (ROB) [15]. Il ROB è lo strumento standard per la valutazione del rischio di bias nel disegno, nella conduzione e nel reporting degli RCT. Questa metodologia permette ai ricercatori di individuare varie tipologie di errori, i bias, i quali inficiano la significatività statistica, clinica e sulla generalizzazione dei risultati. Il bias è definito come errore sistematico o deviazione dalla verità nei risultati o inferenze [15].

Il ROB è strutturato in sette dimensioni, ognuna delle quali ha lo scopo di controllare se i ricercatori hanno commesso errori metodologici nell'RCT: 1) generazione della sequenza randomizzata (*random sequence generation*), che indica un possibile errore dovuto ad una inadeguata generazione della sequenza di randomizzazione dei pazienti ; 2) oscuramento dell'allocazione (*allocation concealment*), che indica un possibile errore dovuto ad un inadeguato occultamento della lista di allocazione dei pazienti; 3) cecità dei partecipanti e del personale (*blinding of participants and personnel*), che indica un possibile errore dovuto alla conoscenza da parte dei pazienti e del personale del gruppo di intervento ; 4) cecità dei valutatori degli outcomes (*blinding of outcome assessment*), che indica un possibile errore dovuto alla conoscenza da parte del professionista che esegue le misurazioni del gruppo di intervento ; 5) incompletezza dei dati sugli outcomes (*incomplete outcome data*), che indica un possibile errore dovuto alla incompletezza di informazioni; 6) selezione delle informazioni da riportare (*selective reporting*) ; 7) altre sorgenti di bias (*other bias*).

Per ogni dimensione, il ROB permette di attribuire tre livelli al rischio di bias, in maniera crescente: 1) *low risk*, dove la presenza di un errore è improbabile che alteri seriamente i risultati dell'RCT; 2) *high risk*, dove la presenza di un errore inficia gravemente la nostra fiducia nei risultati mostrati dall'RCT; 3) *unclear risk*, dove la presenza di un errore fa sorgere qualche dubbio sulla significatività dei risultati dell'RCT. Per agevolare l'interpretazione dei giudizi espressi con il ROB, le valutazioni sono presentate in due precisi grafici: il ROB graph e il ROB summary. Il ROB graph descrive il rischio di bias in una scala da 0% a 100% all'interno di *ogni* RCT. Ogni singolo item rappresenta una delle sette dimensioni metodologiche di un RCT, mentre il tipo di rischio è codificato con il colore verde per il low risk, il giallo per l'unclear risk, e il rosso per l'high risk.

Il ROB summary descrive il rischio *tra tutti* gli RCT. Per ogni studio sono associate le sette dimensioni metodologiche di un RCT, mentre il tipo di giudizio è codificato come nel ROB graph, colore verde per il low risk, giallo per l'unclear risk, e rosso per l'high risk.

Per la valutazione degli errori di pubblicazione (*publication bias*) è stata utilizzata la metodologia di Begg ed Egger, con la produzione funnel plot. Il funnel plot è un grafico, con due assi cartesiani, che permette una immediata ispezione visiva su questa tipologia di errore. Il grafico ha nell'asse delle x la differenza media (MD), mentre nell'asse delle y l'errore standard (SE), e all'interno una linea tratteggiata che rappresenta il valore dell'effetto stimato con la distribuzione nello spazio grafico degli studi. Attraverso l'ispezione visiva si determina se la distribuzione degli studi è simmetrica oppure no. Se presente una simmetria nella distribuzione degli RCT, abbiamo una bassa probabilità di publication bias [16]. Il publication bias riguarda la possibilità di identificare studi inediti o pubblicati nella letteratura grigia, fenomeno che impatta significativamente sull'ampiezza del campione e sulla precisione della stima dell'effetto.

L'imprecisione dei risultati è stata valutata in base all'intervallo di confidenza (95% IC) attorno ai differenti effetti mostrati nei due gruppi con considerazione dell'effetto assoluto. L'IC è collegato all'errore standard (ES), che permette di misurare la precisione con cui la media del campione stima la media della popolazione. Dunque, il valore dell'intervallo di confidenza indica è quel range, quell'ampiezza in cui è contenuto il vero valore con una probabilità del 95%. Per la nostra meta-analisi, l'IC è quell'intervallo in cui cade la vera media prodotta dagli effetti dell'esercizio fisico nella popolazione dei pazienti in emodialisi. L'IC è notevolmente influenzato dalla dimensione del campione: a campioni di ampie dimensioni corrisponde un più ristretto range dell'IC e conseguentemente, sarà più *precisa* la stima della media, mentre con campioni di ridotte dimensioni corrisponde un IC più ampio, ovvero una maggiore imprecisione nella stima della media [17].

L'inconsistenza dei risultati è stata valutata attraverso la statistica dell' I^2 -index (range 1-100%) che permette di misurare la magnitudine dell'eterogeneità tra gli studi. L'eterogeneità è prodotta da diversi fattori, come la dimensione e le caratteristiche del campione: età differenti, patologie concomitanti, dosaggi differenti, tipo di intervento, diversi, lunghezze temporali dell'intervento. La presenza di eterogeneità produce un'incertezza sul reale valore e sull'effetto degli esercizi fisici nei pazienti in emodialisi. L'eterogeneità può presentare questo range di valori per I^2 : a) bassa se meno del 40%; b) moderata tra il 30% e il 60%; c) sostanziale tra il 50% e il 90%; d) considerevole tra il 75% e il 100% [18].

In riferimento alla misura dell'effetto prodotto dall'esercizio fisico sulla resistenza cardiovascolare e capacità funzionale, i dati negli studi erano mostrati come medie e deviazioni standard: questo tipo di esposizione dei risultati ha permesso di utilizzare le differenze medie con un IC del 95% per il calcolo della dimensione dell'effetto.

Per la rappresentazione dei valori effect size dell'esercizio fisico è stato utilizzato il forest plot, una rappresentazione grafica in cui è mostrato l'effect size per ogni RCT, l'effect size medio e i relativi IC al 95%. L'IC è quel range entro cui è probabile che si collochi il vero effect size.

Per l'assunzione statistica della varianza nelle dimensioni degli effetti tra gli RTC, ovvero della presenza dell'eterogeneità tra gli RCT, e per il calcolo della dimensione dell'effetto medio derivato dalla combinazione delle varie dimensioni dell'effetto presenti tra gli studi, è stato utilizzato il modello ad effetti casuali (*random-effects model*). Questo modello consente di includere nei calcoli dell'effect size l'eventuale eterogeneità, e conseguentemente la stima complessiva presenterà IC più ampi.

I calcoli statistici sono stati eseguiti sui valori delle medie e delle deviazioni standard prodotti dagli esercizi fisici sulla resistenza cardiovascolare e capacità funzionale ai post-test.

Per la definizione della qualità delle evidenze e per la forza delle raccomandazioni a favore o contro l'uso dell'intervento è stata utilizzata la metodologia *Grading of Recommendations, Assessment, Development, Evaluation* (GRADE) [19]. Il GRADE è considerata la metodologia standard per la produzione di raccomandazioni ad alto impatto sull'evidence based medicine.

La qualità delle evidenze è proporzionale alla fiducia, alla confidenza rispetto alla correttezza della stima dell'effetto (*effect size*), dunque fino a che punto la stima può essere usata contro o a favore la raccomandazione dell'uso dell'intervento. I giudizi sulla qualità delle evidenze espresse come gradi di fiducia sono: 1) alta; 2) moderata; 3) bassa; 4) molto bassa. Per quanto riguarda la forza della raccomandazione a favore o contro l'uso dell'intervento, essa è espressa in quattro possibili modalità standard in termini di "forti" o "deboli", "positivi" o "negativi": 1) raccomandazione positiva forte espressa con la terminologia "Si deve utilizzare"; 2) raccomandazione positiva debole espressa con la terminologia "Si potrebbe utilizzare"; 3) raccomandazione negativa debole espressa con la terminologia "Non si dovrebbe utilizzare"; 4) raccomandazione "negativa forte espressa con la terminologia "Non si deve utilizzare".

La statistica, tabelle e grafici sono stati prodotti utilizzando il software Cochrane Review Manager 5.4.1 [20].

Risultati

Caratteristiche degli studi inclusi

La ricerca ha inizialmente identificato 547 articoli dai cinque database elettronici. Il primo step è rappresentato dall'esclusione degli articoli doppi: rimanevano 357 articoli dopo la eliminazione dei duplicati. Questi articoli sono stati sottoposti alla fase di screening, la quale ha prodotto 142 studi. Da questi articoli sono poi stati esclusi 115 studi. Nella fase di eleggibilità sono presenti dunque 27 articoli full-text, dai quali sono stati esclusi 22 studi. Pertanto, 5 sono gli studi inclusi nella meta-analisi. Il relativo PRISMA flow diagram per l'outcome resistenza cardiovascolare e capacità funzionale è mostrato nella Figura 1.

Partecipanti

Sono stati inclusi 5 RCT per la meta-analisi. Il campione era costituito da 462 pazienti in emodialisi, di cui 217 erano nei gruppi sperimentali trattati con gli esercizi fisici (46,96 %) e 245 nei gruppi di controllo (53,04%). Il genere del campione è prevalentemente maschile con 283 pazienti (61,25%). L'età media era di 58,86 anni (DS \pm 9,84) con un range di 25 anni (48-73). Il body mass index medio, riportato solo in 4 studi, aveva un range di 4,1 (24-28,1), con una media di 26,01 (DS \pm 1,43). La popolazione era rappresentata da pazienti di quattro nazioni: 27 pazienti dalla Grecia [21], 342 pazienti dall'Italia [22,23], 62 pazienti dalla Cina [24], 31 pazienti dall'Australia [25]).

Intervento

Dei 217 pazienti nel gruppo di intervento trattato con gli esercizi fisici, i setting di trattamento sono stati i seguenti: a) 45 partecipanti hanno eseguito gli esercizi fisici durante la sessione emodialitica in ospedale; b) 157 partecipanti hanno eseguito gli esercizi fisici a casa; c) 15 pazienti hanno eseguito gli esercizi fisici in ospedale ma non durante la sessione emodialitica. Il tipo di esercizio fisico più utilizzato è stato l'uso della cyclette in due studi su cinque (40%), mentre solo uno prevedeva esercizi fisici in acqua. La sessione degli esercizi fisici aveva una durata media di 35 minuti, con un range temporale che variava da 15 minuti a 60 minuti a sessione, con una frequenza di 3 volte alla settimana, con un range della durata del trattamento da 8 settimane a 24 settimane.

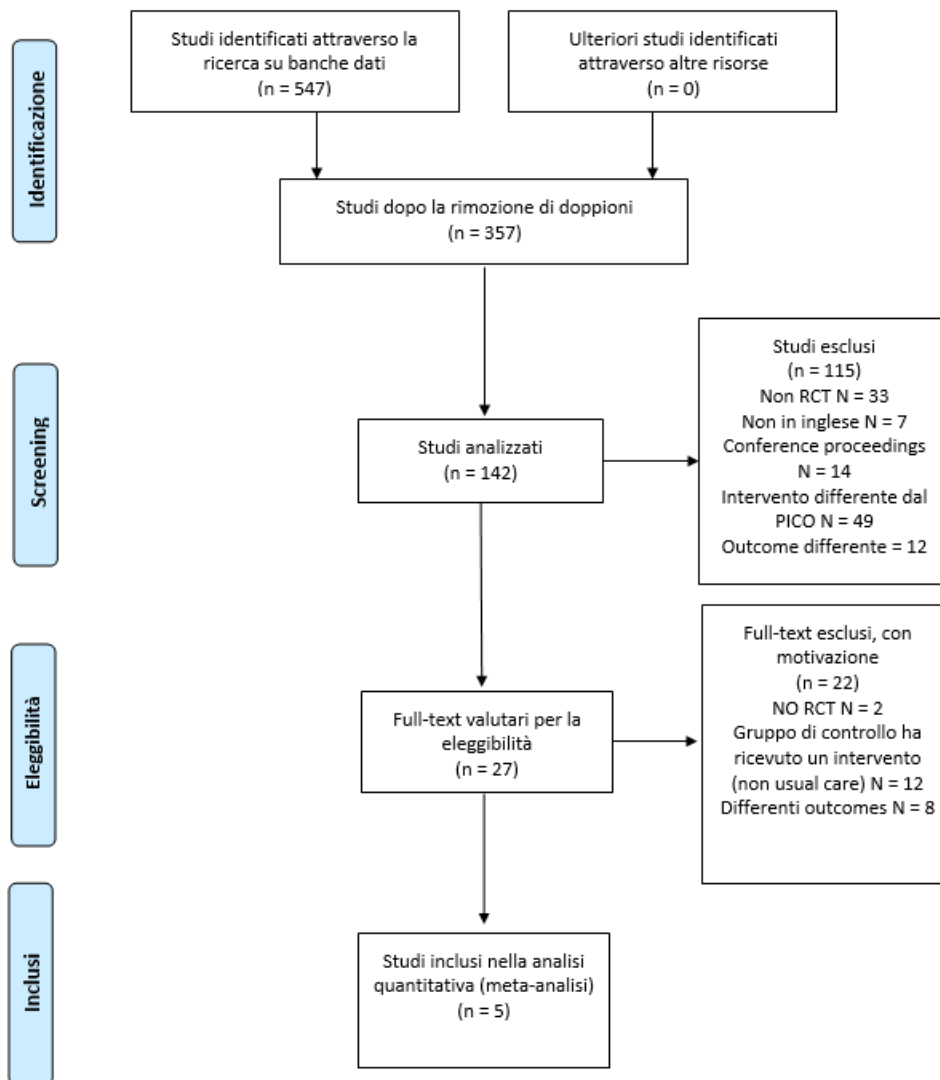


Figura 1: PRISMA flow diagram per l'outcome resistenza cardiovascolare e capacità funzionale

In Tabella 2 invece sono mostrate le caratteristiche degli studi per l'outcome resistenza cardiovascolare e capacità funzionale.

Risk of bias

Le dimensioni del ROB, *Incomplete outcome*, *selective reporting (reporting bias)* e *Other potential sources of bias* mostrano un 100% di low risk. La dimensione *Blinding of outcome assessment (detection bias)* mostra un 20% di unclear risk e un 80% di high risk. La dimensione *Blinding of participants and personnel (performance bias)* mostra una percentuale del 100% di high risk. La dimensione *Allocation concealment (selection bias)* mostra un 60% di unclear risk e 40% di low risk.

La dimensione *Random sequence generation (selection bias)* mostra un 60% di unclear risk e 40% di low risk. Nella Figura 2 è mostrato il ROB graph per l'outcome resistenza cardiovascolare e capacità funzionale.

Studio	Campione	Metodo	Intervento	Controllo	Durata Intervento	Eventi Avversi e Drop outs	Outcome	Risultati
Anastasia et al. (2016)	Pazienti in emodialisi	RCT n= 27	Esercizi fisici in acqua	Standard care	60 minuti, 3 volte alla settimana, per 16 settimane	Non sono riportati eventi avversi 2 drop out	6- min walk test	Il gruppo intervento ha mostrato un miglioramento significativo del 28,69% al 6- min walk test (p<0.05) rispetto al gruppo di controllo.
Baggett a et al. (2018)	Pazienti in emodialisi	RCT n= 115	Esercizi fisici attraverso una camminata con passo stabilito tramite metronomo (66 passi/minuto) e a bassa intensità effettuati a domicilio	Standard care	2 minuti, con un minuto di riposo, da ripetere per 5 volte al giorno, per 24 settimane	Non sono riportati eventi avversi Non sono riportati drop out	6- min walk test	Il gruppo intervento ha mostrato un miglioramento significativo al 6-min walk test (327 ±86 m rispetto alla base line 294 ±74 m; P <0,001), mentre non ci sono stati cambiamenti significativi nel gruppo di controllo (P = 0,98). Le differenze tra i bracci al 6-min walk era a favore del gruppo intervento (+34,0 m, IC 95%: da 14,4 a 53,5 m; P = 0,001).
Koh et al. (2010)	Pazienti in emodialisi	RCT n= 31	Esercizi fisici con cyclette effettuati durante il trattamento dialitico	Standard care	15 – 45 minuti, 3 volte alla settimana, per 36 settimane	Non vengono riportati eventi avversi 17 dropout	6-min walk test	Il gruppo intervento ha mostrato un miglioramento significativo rispetto al gruppo di controllo (+14%, 526m; cure abituali, +5%, 452m; p=0.2)

Manfredini et al. (2017)	Pazienti in emodialisi	RCT n= 227	Esercizi fisici basati su un programma di camminata personalizzato effettuati a domicilio	Standard care	20 minuti, per 6 mesi, 36 settimane	Non vengono riportati eventi avversi 69 dropout	6 min-walk test	Il gruppo intervento ha mostrato un miglioramento significativo (baseline: 328 ±96 m; a 6 mesi: 367 ±113 m, P <0,001) rispetto al gruppo di controllo (baseline: 321 ±107 m; 6 mesi: 324 ±116 m, P <0,001).
Yeh et al. (2020)	Pazienti in emodialisi	RCT n= 62	Esercizi fisici aerobici con cyclette effettuati dalla seconda ora del trattamento emodialitico	Standard care	30 minuti, 3 volte alla settimana, per 12 settimane.	Vengono segnalati 2 eventi avversi con infortuni accidentali al piede 14 dropout	6-min walk test	Il gruppo intervento ha mostrato un miglioramento significativo rispetto al gruppo di controllo (401.97 ±95.9 vs (345.94 ±84, (P <0,001)

Tabella 2: Caratteristiche degli studi per l'outcome resistenza cardiovascolare e capacità funzionale

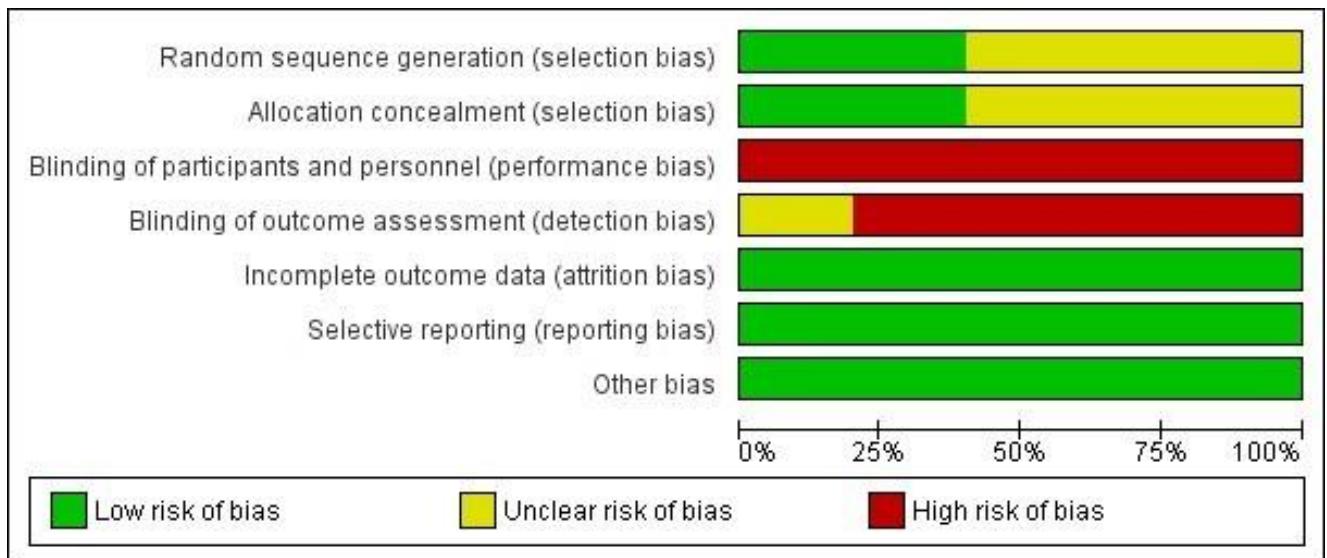


Figure 2: ROB graph per l'outcome resistenza cardiovascolare e capacità funzionale

La Figura 3 mostra invece il ROB summary per l'outcome resistenza cardiovascolare e capacità funzionale, il quale evidenzia il tipo di rischio per ogni item del ROB per ogni singolo studio.

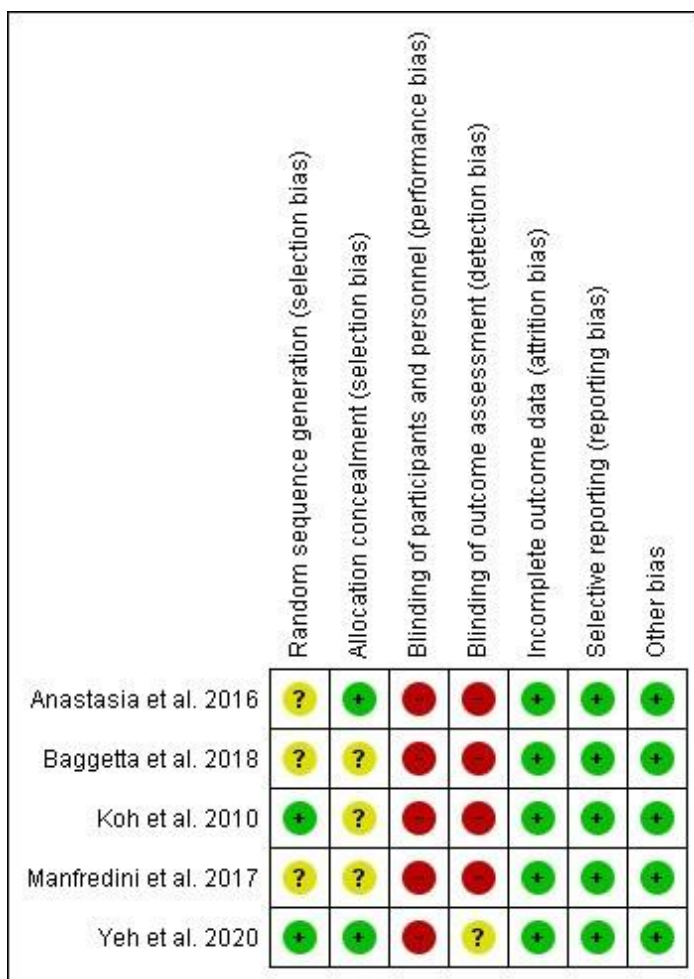


Figura 3: ROB summary per l'outcome resistenza cardiovascolare e capacità funzionale

Meta-analisi

Sono 5 gli studi sottoposti a meta-analisi in riferimento agli effetti dell'attività fisica sulla resistenza cardiovascolare e capacità funzionale misurata con il 6-mins walk test. I pazienti trattati con gli esercizi fisici erano 217, mentre i pazienti nel gruppo controllo erano 245. Il gruppo trattato con gli esercizi fisici ha mostrato un miglioramento significativo della resistenza cardiovascolare e capacità funzionale rispetto al gruppo di controllo (Differenza Media MD, 95% CI: 62.24 [18.71, 105.77], p=0.005). Era presente una alta eterogeneità tra gli studi (I² = 77%, p=0.001). La Figura 4 mostra il grafico forest plot per la comparazione tra il gruppo trattato con gli esercizi fisici e quello di controllo rispetto l'outcome resistenza cardiovascolare e capacità funzionale.

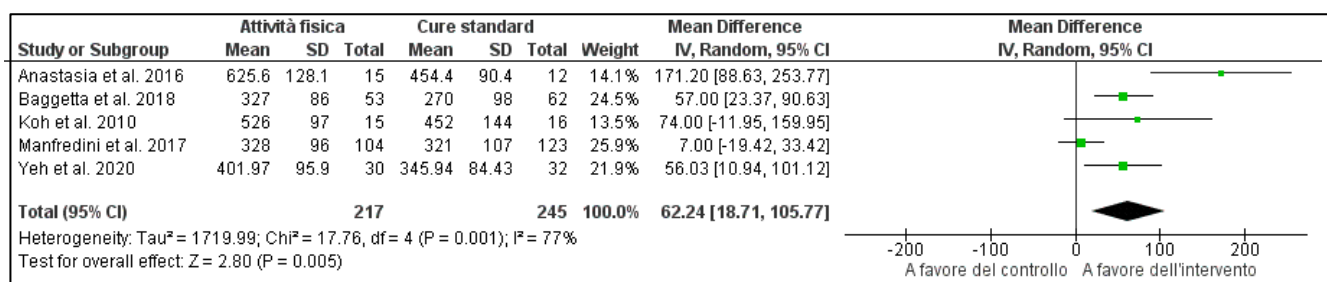


Figura 4: Comparazione tra il gruppo trattato con gli esercizi fisici e quello di controllo rispetto l'outcome resistenza cardiovascolare e capacità funzionale

Pubblicazione selettiva

Il grafico funnel plot per la pubblicazione selettiva (*publication bias*) dei 5 studi mostra una discreta distribuzione degli studi nello spazio grafico, con gli studi a maggiore dimensione del campione posizionati nella parte alta del funnel plot, una distribuzione degli studi con minore dimensione del campione nella parte bassa del funnel plot, e una assenza di studi nella parte mediana. Solo uno studio era distribuito lontano dall'asse della dimensione dell'effetto medio (*effect size*) [21], mentre gli altri studi erano distribuiti attorno all'asse. Si evidenzia conseguentemente una leggera asimmetria. Nella Figura 5 è mostrato il funnel plot per il publication bias rispetto l'outcome resistenza cardiovascolare e capacità funzionale.

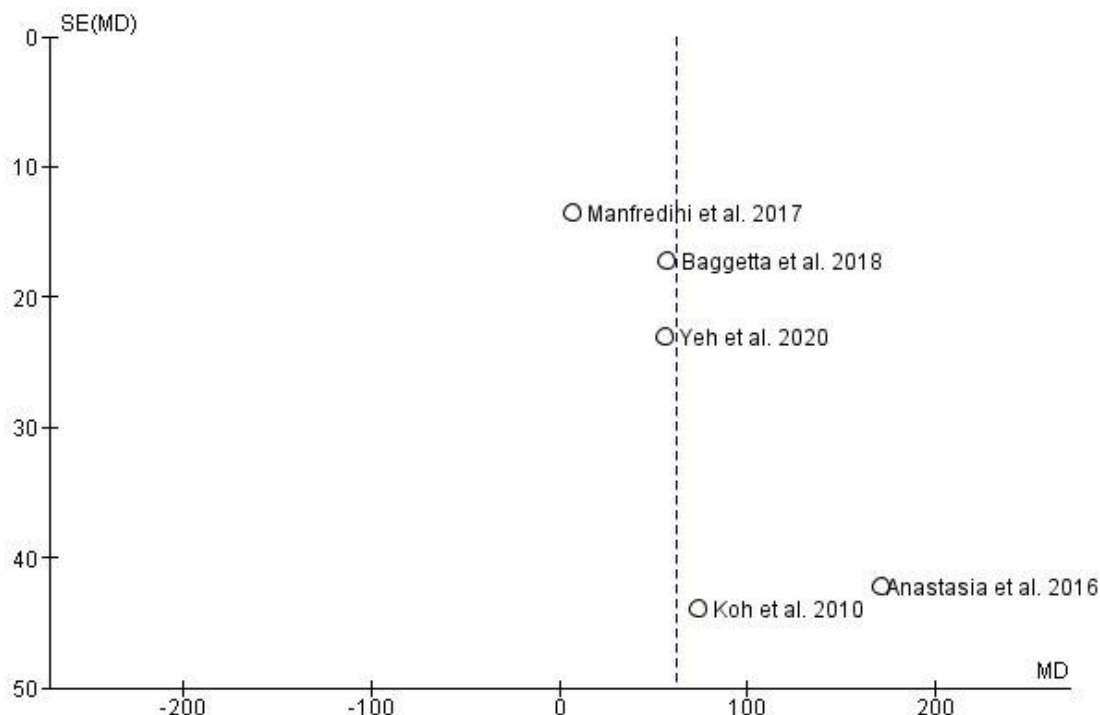


Figura 5: Funnel plot publication bias rispetto l'outcome resistenza cardiovascolare e capacità funzionale

Discussione

La qualità delle evidenze in base ai risultati di questa meta-analisi sono da classificare come basse. Dunque, l'affidabilità della stima dell'effetto dell'intervento con gli esercizi fisici è scarsa, con un effetto reale che potrebbe essere sostanzialmente diverso dalla stima.

In riferimento al ROB, gli studi presentano quattro punti critici nella metodologia dell'RCT. Il primo punto è che la maggioranza degli studi non specifica come hanno generato la sequenza di randomizzazione. L'assenza di tale informazione non permette di capire se è una randomizzazione semplice, una randomizzazione a blocchi, una randomizzazione stratificata, una minimizzazione. Non conoscere la metodologia che deve essere usata per generare la sequenza di randomizzazione non permette di capire se il problema rappresentato dalla prevedibilità dell'assegnazione dei pazienti ai due gruppi sia stato eliminato, dunque se sia presente un bias di selezione. La presenza di tale bias potrebbe sovrastimare l'efficacia dell'esercizio fisico nei pazienti in emodialisi. Il secondo punto è che la quasi totalità degli studi non mostra informazioni anche per l'occultamento della lista di randomizzazione. L'assenza di questa informazione non permette di capire se la lista di randomizzazione è rimasta inaccessibile, ovvero non siamo a conoscenza se chi ha arruolato i

pazienti conoscesse o non conoscesse a quale gruppo veniva assegnato il paziente successivo. La mancanza di informazioni non permette di capire se in questa fase ci sia stato un sovvertimento della lista di allocazione, il che influenzerebbe i risultati dell'RCT.

Il terzo punto riguarda la cecità del personale e dei partecipanti: tutti gli studi dichiarano che questo step metodologico non è stato rispettato. Questa assenza di cecità è tipica di molti trattamenti non farmacologici: per la natura dell'intervento rappresentato dall'esercizio fisico, non appare possibile. Questo gap metodologico ha introdotto un bias di performance, il quale potrebbe impattare sul vero effetto dell'intervento. Il quarto punto riguarda la cecità dei professionisti che effettuavano le misurazioni sull'outcome. La maggioranza degli studi non ha rispettato questo tipo di cecità. Diversamente dal precedente, questo punto metodologico era più semplice da attuare. Infatti, i ricercatori potevano garantire un doppio blindaggio, informando i professionisti che eseguivano le misurazioni di non chiedere al paziente a quale gruppo appartenesse, e al paziente di non comunicarlo a chi eseguiva la misurazione dell'outcome. Il mancato rispetto di questa metodologia di blindaggio ha introdotto un detection bias, il quale potrebbe influire notevolmente sui risultati degli studi. Il giudizio finale del ROB per quanto riguarda tutti gli studi può essere classificato come rischio non chiaro (unclear risk), perché la maggior parte delle informazioni degli RCT valutati con il ROB presentano un basso (low-risk) o non chiaro (unclear risk) rischio di errore sistematico.

La magnitudo dell'effetto indicato dal posizionamento dell'intervallo di confidenza all'interno del grafico forest plot era a favore del gruppo di intervento, il quale presentava una significatività statistica.

I dati hanno mostrato un certo grado di incoerenza dei risultati tra gli studi, incoerenza esposta da un alto valore di eterogeneità. Questa eterogeneità tra gli studi ha prodotto un'incertezza sul reale valore e impatto dell'effetto degli esercizi fisici nei pazienti in emodialisi. Questa problematica è dovuta soprattutto alla dimensione ridotta del campione e ai pochi studi RCT presenti in letteratura sull'outcome resistenza cardiovascolare e capacità funzionale.

È presente anche una problematica legata alla inconsistenza e imprecisione dei risultati, prodotta dalla presenza di pochi pazienti, pochi eventi è un'ampia differenza nella stima degli effetti prodotti dall'intervento. Ampi range mostrati dagli IC mostrano una bassa precisione nei risultati, e conseguentemente i risultati presentano un certo grado di incertezza. Considerando il modello statistico Optimal Information Size (OIS), il quale permette di calcolare in questo caso la dimensione minima per poter produrre conclusioni affidabili su un intervento, sarebbe stato necessario una dimensione del campione di almeno 400 pazienti (200 per gruppo) per ottenere un campione con una adeguata potenza statistica ($\alpha=0.05$, $\beta=0.95$ e $DS=0.2$).

Per quanto riguarda la dimensione della pubblicazione selettiva, gli studi hanno mostrato un basso livello di publication bias. Questo è dovuto alla presenza di una lieve asimmetria prodotta da una distribuzione differenziata tra tre studi che si posizionano nella parte superiore a causa di un loro maggiore dimensione del campione (sample size), e due studi che si posizionano nella parte inferiore a causa di sample size nettamente più piccoli, e un'assenza di studi con sample size medi.

Comparando i risultati di questa meta-analisi con le altre meta-analisi internazionali che hanno studiato gli effetti degli esercizi fisici nei pazienti in emodialisi sull'outcome resistenza cardiovascolare e capacità funzionale misurato con il 6 min walk test, i risultati sono stati coerenti. Nella meta-analisi di Sheng e colleghi [22] il gruppo trattato con gli esercizi fisici ha mostrato miglioramenti statisticamente significativi (SMD = 0.58, 95% CI 0.23-0.93, $p < 0.001$) rispetto al gruppo di controllo. Nella meta-analisi di Clarkson e colleghi [23] il gruppo di intervento ha mostrato miglioramenti statisticamente significativi rispetto al gruppo di controllo (ES = 33,64 m, 95% CI 23,74 -43,54, $P < 0,001$). Nella meta-analisi di Gomes e colleghi [24] il gruppo trattato con gli esercizi fisici

ha mostrato miglioramenti statisticamente significativi (30.2 m; 95% CI 24.6-35.9, $p < 0.05$) rispetto al gruppo di controllo. Nella meta-analisi di Huang e colleghi [25], il gruppo sottoposto ad esercizio fisico ha mostrato un miglioramento significativo rispetto al gruppo di controllo (SMD 1,01, 95% CI 0,26-1,76, $p = 0,008$). Gli autori hanno eseguito anche una analisi per sottogruppi, e anche in questo caso i risultati sono a favore del gruppo che eseguiva esercizi aerobici rispetto al gruppo di controllo (SMD= 0.79, 95% CI 0.01-1.56, $p = 0.05$).

Il paragone con i dati della letteratura, dunque, conferma i dati mostrati nella nostra meta-analisi: l'introduzione dell'attività fisica nei pazienti in emodialisi rappresenta un intervento con importanti potenzialità clinico-assistenziali, che permette inoltre uno sviluppo del self-care e un potenziamento dell'assistenza personalizzata e incentrata sulla globalità psicofisica della persona [26].

Conclusioni

In questa meta-analisi, gli effetti degli esercizi fisici nei pazienti in emodialisi hanno prodotto un miglioramento significativo nell'outcome resistenza cardiovascolare e capacità funzionale. Non sono stati trovati significativi problemi di pubblicazione selettiva. Non sono presenti eventi avversi.

La nostra meta-analisi mostra evidenze deboli, con elevata incertezza nella stima dell'effetto: una c'è una probabilità significativamente alta che l'efficacia degli esercizi fisici sia sostanzialmente diversa da quella stimata. La forza della raccomandazione prodotta con questa meta-analisi è una raccomandazione positiva debole per l'outcome resistenza cardiovascolare e capacità funzionale.

Per ridurre il grado di incertezza sulla dimensione dell'effetto prodotto dall'attività fisica nei pazienti in emodialisi sono necessari ulteriori studi RCT, con dimensioni dei campioni notevolmente superiori e una standardizzazione sia nei dosaggi dell'intervento sia sulla lunghezza del trattamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Cartabellotta A, Ciuro A, Salvioli S et al. Efficacia dell'esercizio fisico nei pazienti con patologie croniche. *Evidence* 2016; 8(9):e1000152.
2. Heiwe S, Tollbäck A, Clyne N. Twelve weeks of exercise training increases muscle function and walking capacity in elderly predialysis patients and healthy subjects. *Nephron* 2001; 88:48-56.
3. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Bhutta ZA, Carter A, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Lancet* 2016; 388:1459-544.
4. Matsuzawa R, Matsunaga A, Wang G, et al. Habitual physical activity measured by accelerometer and survival in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:2010-6.
5. Kendrick J, Ritchie M, Andrews E. Exercise in individuals with CKD: a focus group study exploring patient attitudes, motivations, and barriers to exercise. *Kidney Med* 2019; 1:131-8.
6. Manfredini F, Lamberti N, Malagoni AM, et al. The role of deconditioning in the end-stage renal disease myopathy: Physical exercise improves altered resting muscle oxygen consumption. *Am J Nephrol* 2015; 41:329-36.
7. Deligiannis A, D'Alessandro C, Cupisti A. Exercise training in dialysis patients: impact on cardiovascular and skeletal muscle health. *Clinical Kidney Journal* 2021; 14(S2):ii25–ii33.
8. Han M, Williams S, Mendoza M, et al. Quantifying physical activity levels and sleep in hemodialysis patients using a commercially available activity tracker. *Blood Purif* 2016; 41:194-204.
9. Fang HY, Burrows BT, King AC, Wilund KR. A Comparison of Intradialytic versus Out-of-Clinic Exercise Training Programs for Hemodialysis Patients. *Blood Purif* 2020; 49:151-7.
10. Kidney Int Suppl. Management of progression and complications of CKD. *Kidney Int Suppl* (2011) 2013; 3:73-90.
11. Dunn AL, Trivedi MH, O'Neal HA. Physical activity dose-response effects on outcomes of depression and anxiety. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33(S6):S587-97.
12. Zhang F, Bai Y, Zhao X, Huang L, Zhang Y, Zhang H. The impact of exercise intervention for patients undergoing hemodialysis on fatigue and quality of life: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine* (Baltimore) 2020; 99(29):e21394.
13. Burrai F, Othman S, Brioni E, Silingardi M, Micheluzzi V, Luppi M, Apuzzo L, La Manna G. Effects of virtual reality in patients undergoing dialysis: study protocol. *Holistic Nursing Practice* 2019; 33(6):327-37.
14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009; 6(7):e1000097.
15. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence-study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* 2011a; 64(4):407-15.
16. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence-publication bias. *J Clin Epidemiol* 2011B; 64(12):1277-82.
17. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence-imprecision. *J Clin Epidemiol* 2011c; 64(12):1283-93.
18. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, et al. GRADE guidelines 7. Rating the quality of evidence-inconsistency. *J Clin Epidemiol* 2011d; 64(12):1294-302.
19. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, GRADE Working Group. GRADE: An Emerging Consensus on Rating Quality of Evidence and Strength of Recommendations. *BMJ* 2008; 336(7650):924-6.
20. Core software cochrane reviews. 2020. <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman>
21. Samara A, Kouidi E, Fountoulakis K, Alexiou S, Deligiannis A. The Effects of Aquatic Exercise on Functional Capacity and Health-related Quality of Life in Hemodialysis Patients. *J Clin Exp Nephrol* 2016; 1:15.
22. Sheng K, Zhang P, Chen L, Cheng J, Wu C, Chen J. Intradialytic exercise in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol* 2014; 40(5):478-90.
23. Clarkson MJ, Bennett PN, Fraser SF, Warmington SA. Exercise interventions for improving objective physical function in patients with end-stage kidney disease on dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2019; 316(5):F856-72.
24. Gomes Neto M, de Lacerda FFR, Lopes AA, Martinez BP, Saquetto MB. Intradialytic exercise training modalities on physical functioning and health-related quality of life in patients undergoing maintenance hemodialysis: systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil* 2018; 32(9):1189-202.

25. Huang M, Lv A, Wang J, Xu N, Ma G, Zhai Z, Zhang B, Gao J, Ni C. Exercise Training and Outcomes in Hemodialysis Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Nephrol* 2019; 50(4):240-54.
26. Burrai F, Wouabi A, Luppi M, Micheluzzi V. A conceptual framework encompassing the psycho-neuro-immuno-endocrinological effects of listening to music in heart failure patients. *Holistic Nursing Practice* 2018; 32(2):81-89.