

Matricola: 0000949040

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Dietistica

**ALIMENTAZIONE, ATTIVITÀ FISICA E QUALITÀ DI VITA
NEI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA POLICISTICA
EPATORENALE: UNA REVISIONE DELLA LETTERATURA**

Tesi di Laurea in Nefrologia

Presentata da:

Andrea Squadrani

Relatore:

Dott.ssa Irene Capelli

Prima Sessione

Anno Accademico 2021-2022

1	INTRODUZIONE	3
1.1	Malattia policistica epatorenale autosomica dominante (ADPKD)	3
1.2	Genetica e cenni di eziopatogenesi	3
1.3	Storia naturale dell'ADPKD	5
1.4	Diagnosi e fattori prognostici	7
1.5	Cenni di terapia e Tolvaptan	8
2	SCOPO DELLO STUDIO	9
2.1	Materiali e metodi	9
3	RISULTATI	10
3.1	Dietoterapia	10
3.1.1	Aspetti di dietoterapia per la gestione della CKD nei pazienti ADPKD	10
3.1.2	Aspetti di dietoterapia con possibile impatto sulla fisiopatogenesi dell'ADPKD	11
3.1.2.1	Dieta chetogenica e restrizione calorica	14
3.1.2.2	Trials sull'uomo.....	16
3.2	Attività fisica	17
3.2.1	Attività fisica e CKD	17
3.2.2	Attività fisica e ADPKD.....	19
3.2.3	Attività fisica e outcome post-trapianto.....	20
3.3	Qualità di vita	20
3.3.1	Principali aspetti che influenzano la QoL.....	21
4	DISCUSSIONE	24
5	CONCLUSIONI	29
6	BIBLIOGRAFIA	30

1 INTRODUZIONE

1.1 Malattia policistica epatorenale autosomica dominante (ADPKD)

La malattia policistica epatorenale autosomica dominante (ADPKD), patologia ereditaria che coinvolge primariamente il rene, è una condizione cronica, caratterizzata dalla crescita lenta, graduale e progressiva di cisti nei reni, in concomitanza a diverse comorbidità renali ed extrarenali. Colpisce 12,5 milioni di persone di ogni etnia nel Mondo (1), con un'incidenza di 1/400-1/1000 nati vivi e una prevalenza stimata in 329 individui affetti per 1 milione di abitanti in Europa (2). Questi numeri la rendono la patologia genetica renale ereditaria più frequente, nonché causa di più del 10% di tutte le insufficienze renali croniche terminali (ESRD) (3).

1.2 Genetica e cenni di eziopatogenesi

Mutazioni a carico di due geni, PKD1 (cromosoma 16p13.3) e PKD2 (cromosoma 4q21), sono responsabili della comparsa della malattia, in particolare le modificazioni in PKD1 sono imputabili dell'85% dei casi mentre il restante viene da alterazioni in PKD2 (4). L'ADPKD è soggetto ad elevata variabilità fenotipica, in particolare, le mutazioni in PKD2 portano ad una malattia meno aggressiva, con il raggiungimento dell'ESRD mediamente attorno a 79.7 anni contro i 58.1 riscontrati nella patologia derivata da modificazioni in PKD1, inoltre, quadri patologici meno gravi sono stati associati a mutazioni non troncanti nel gene PKD1 (5). In ogni caso, è ben documentata un'estrema variabilità della presentazione e del decorso della malattia non solo fra diverse persone, ma anche fra soggetti dello stesso nucleo familiare, suggerendo il possibile contributo di diversi fattori, oltre alla specifica tipologia di mutazione a livello del gene, nel determinare l'andamento e la gravità della patologia nell'individuo, fra questi:

- Mutazioni aggiuntive in geni modificatori coinvolti nelle vie di traduzione del segnale, come COL4A1 e HNF1B;
- Danno renale da ischemia-riperfusion e l'ostruzione tubulare da deposizione di cristalli;
- Condizioni cliniche concomitanti, tra cui obesità, diabete, malattie vascolari e danno renale acuto;
- Fattori dovuti allo stile di vita come dieta, assunzione di acqua e abitudine al fumo;
- Cambiamenti nei tassi di intervento (ad esempio, prescrizione di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina) o cambiamenti secolari, come l'aumento della prevalenza dell'obesità;

Tutti potrebbero potenzialmente contribuire alla cistogenesi e all'alterazione della velocità di progressione, determinando una discordanza ed una differente gravità della malattia renale inter ed intra generazionale fra familiari affetti da ADPKD (6,7).

PKD1 e PKD2 codificano rispettivamente per due proteine integrali di membrana associate al ciglio primario chiamate policistina 1 (PC1) e policistina 2 (PC2). Il ruolo di PC1 riguarda l'interazione cellula-cellula e cellula matrice, inoltre, ha funzione recettoriale, andando a modulare l'apertura di canali del calcio voltaggio-dipendenti e canali del potassio. PC2 invece, svolge la funzione di canale del calcio voltaggio-dipendente (5). Le due proteine, interagendo, formano un complesso localizzato a livello del ciglio primario, deputato alla regolazione intracellulare del calcio (8). Diverse ipotesi sono state formulate in merito alla cistogenesi in ADPKD, ma il meccanismo secondo cui la riduzione del signaling della policistina al ciglio primario delle cellule dell'epitelio tubulare vada a favorire la malattia policistica rimane in gran parte sconosciuto. In accordo con il modello *second-hit* la cistogenesi ha inizio nel momento in cui avvengono mutazioni anche nell'allele normale, incrementando la perdita di funzionalità delle policistine dal 50% al 100%. Tuttavia, le evidenze più recenti suggeriscono come non sia necessaria una totale perdita di funzionalità di PC1 e PC2, ma è sufficiente che questa sia ridotta al di sotto di una soglia limite oltre alla quale il dosaggio di policistina funzionante si correla in maniera inversa alla severità della malattia in relazione alla velocità di crescita e progressione delle cisti (5).

Alcuni studi hanno mostrato come la flessione del ciglio primario prodotta dal flusso renale venga tradotta a livello intracellulare con una modifica dei livelli di calcio (9). Secondo questi, il ciglio primario a livello del nefrone svolgerebbe la funzione di sensore della mancanza di flusso. Nel momento in cui dovesse verificarsi questa condizione, la trasduzione del segnale del ciglio primario porterebbe all'attivazione della policistina 1, la quale innescerebbe una risposta chimica attivando la policistina 2. Quest'ultima medierebbe l'ingresso di calcio extracellulare nel citosol, che, a sua volta, provocherebbe il rilascio di calcio dai depositi intra-cellulari attivando la via di segnalazione di mTOR. Difatti, la policistina 1 interagisce con la tuberina e mTOR, formando un complesso di regolazione negativa dell'attività di mTOR stesso. Questo segnale, insieme ad altri, attiverebbe un programma di risposta al danno nelle cellule epiteliali tubulari che prevede de-differenziamento e proliferazione cellulare. Nell'ADPKD questo programma sarebbe continuamente attivato a causa della disfunzione ciliare, portando così alla fibrosi interstiziale ed alla crescita delle cisti. Le cellule con geni PKD1 o PKD2 mutati appaiono normali ma risultano insensibili al flusso nel nefrone: la mancanza di policistina 1 funzionante e dell'influsso di calcio potrebbero determinare una risposta cellulare che andrebbe a simulare un segnale dal ciglio primario costantemente presente, e portare ad un rimodellamento tissutale e un incremento compensatorio dei diametri dei tubuli renali, così come di altri dotti ciliari quali, ad esempio, biliari e pancreatici (8).

È di fondamentale importanza nella progressione della malattia policistica il ruolo del cAMP (adenosina monofosfato ciclica), le mutazioni in PKD1 e PKD2 portano ad una riduzione del calcio intracellulare e ad un aumento di cAMP, con attivazione della protein-chinasi A (PKA) ed aumento della sensibilità delle cellule principali del dotto collettore al costante stimolo tonico della vasopressina (AVP), andando a favorire alterata tubulogenesi, proliferazione cellulare, aumento della secrezione di fluidi ed infiammazione interstiziale (5). L'AVP, inoltre, stimola l'ulteriore incremento dei livelli di cAMP legandosi ai recettori V2 (Figura 1).

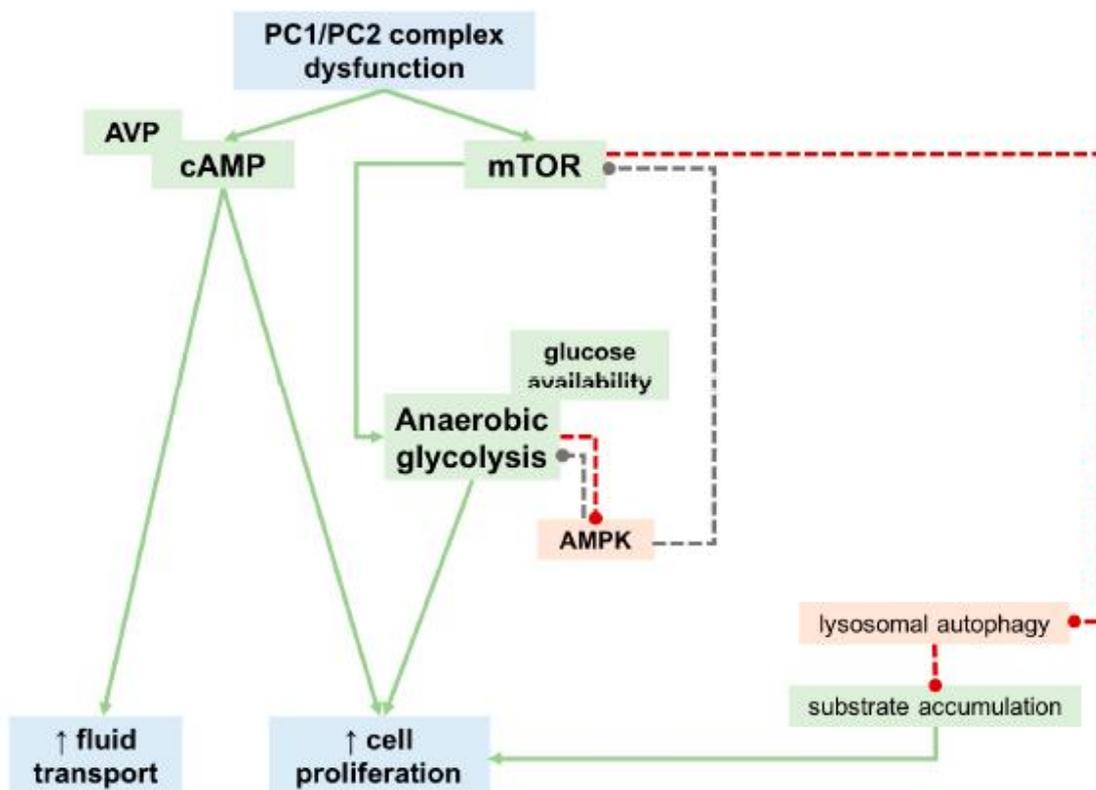


Figura 1. Pathways molecolari coinvolte nella genesi e crescita delle cisti in ADPKD (10)

1.3 Storia naturale dell'ADPKD

I pazienti ADPKD sono caratterizzati dalla presenza di cisti renali che gradualmente aumentano di numero e dimensioni. Il processo di crescita delle cisti si associa principalmente al declino della funzionalità dell'organo con sovertimento della struttura renale, ma ci sono altre manifestazioni che vi sono direttamente correlate, quali: ingrandimento dei reni con sensazione di ingombro addominale, dolore, sviluppo di ipertensione arteriosa, calcolosi renale, proteinuria, episodi di sanguinamento (emorragie intracistiche o macro-ematuria) ed infezione delle cisti (1).

L'ipertensione arteriosa è la manifestazione più comune, ed è presente nel 50% dei pazienti con età compresa fra i 20 e i 34 anni, ma può essere diagnosticata anche in una piccola, ma significativa,

percentuale di bambini. Il suo sviluppo si accompagna ad una riduzione del flusso sanguigno renale, aumento della frazione di filtrazione, alterata gestione del sodio da parte del rene ed esteso rimodellamento della vascolarizzazione renale.

Il dolore, invece, rimane il sintomo più comune, come riportato dal 60% dei pazienti adulti. Il dolore può essere suddiviso in acuto e cronico, il primo può essere associato ad emorragia renale, nefrolitiasi e infezioni del tratto urinario, il secondo a dolore duraturo nel tempo, ad esempio al fianco, non giustificabile da altro motivo che non siano le cisti (11).

Il calo dell'eGFR indotto dalle cisti avviene a causa di due meccanismi (12,13):

- La compressione ed ostruzione del parenchima circostante;
- Il rilascio di mediatori pro-infiammatori e di fattori di crescita che conducono ad infiammazione e fibrosi;

Le cisti, quindi, possono interferire con il flusso di urina sia separandosi dal tubulo di origine, arrestando così la formazione di urina in una singola unità, sia comprimendo il parenchima adiacente, perciò, la ciste, oltre a bloccare il flusso di urina a livello del segmento del tubulo di appartenenza, può rallentarlo anche nei tubuli adiacenti, e sempre a causa della compressione, può rallentare il flusso di sangue e linfa nei vasi vicini. Tutto ciò favorisce ipossia locale e danno cellulare andando, nel tempo, a danneggiare irrimediabilmente il rene (13). Nonostante la continua distruzione di parenchima renale e l'alterazione del flusso sanguigno, l'iperfiltrazione compensatoria nei glomeruli intatti mantiene la funzionalità renale entro i valori di normalità per decenni, solo quando la maggior parte dei nefroni sono stati distrutti questa diminuisce, fino a raggiungere l'ESRD, con conseguente necessità di dialisi o trapianto (14).

All'ADPKD si accompagnano anche diverse manifestazioni extrarenali, che possono essere suddivise in due principali macrogruppi: anomalie gastrointestinali e anomalie cardio-vascolari. Le prime sono caratterizzate da cisti epatiche e più raramente pancreatiche, ernie addominali e diverticoli del colon. Le seconde invece, si manifestano come aneurismi cerebrali, anomalie delle valvole cardiache, aneurismi aortici e coronarici e ipertrofia ventricolare sinistra.

Il coinvolgimento del fegato rimane la manifestazione extrarenale più comune, nella maggior parte dei casi non si associa a disfunzione epatica, ma l'aumento considerevole delle dimensioni dell'organo dovuto alla diffusione delle cisti porta a compressione degli organi circostanti con correlato dolore, tensione addominale, sazietà precoce, reflusso e rischio di malnutrizione (11).

Infine, bisogna sottolineare come le comorbidità fisiche e psicologiche di questa patologia, dovute alle numerose manifestazioni renali ed extrarenali, vadano ad interferire in maniera importante con

la vita della persona, sia per quello che riguarda i disagi provati nell'immediato sia per le preoccupazioni riguardanti il futuro, andando ad alterare in maniera significativa la qualità di vita, con un disagio che diventa sempre più grande con l'avanzare della patologia e il peggioramento delle condizioni fisiche (15,16).

1.4 Diagnosi e fattori prognostici

Con il progresso degli strumenti e della tecnologia medica, l'ADPKD viene ora diagnosticata più frequentemente rispetto al passato. La metodica di diagnosi pre-sintomatica più comune è l'esame ecografico, grazie alla sua grande sicurezza, praticità e relativo basso costo. Criteri unificati sono stati stabiliti sia per la diagnosi che per l'esclusione di ADPKD in presenza di storia familiare positiva, nello specifico (17):

- La presenza di tre o più cisti per ogni rene in un soggetto a rischio di età compresa fra 15 e 39 anni è sufficiente per diagnosticare la malattia;
- La presenza di due o più cisti per ogni rene in un soggetto a rischio di età compresa fra 40 e 59 anni è sufficiente per diagnosticare la malattia;
- La presenza di quattro o più cisti per ogni rene in un soggetto a rischio di età maggiore o uguale a 60 anni è sufficiente per diagnosticare la malattia;
- L'assenza di cisti renali nei soggetti con età fra 15 e 39 anni è sufficiente per escludere la presenza della malattia;
- La presenza di due o meno cisti per ogni rene nei soggetti con età maggiore o uguale a 40 è sufficiente per escludere la presenza della malattia.

In generale, solo se i risultati dell'ecografia non sono chiari vengono raccomandati esami di imaging più approfonditi quali RMN e TC (5), questo però, non vale nei soggetti con meno di 40 anni, poiché per questa popolazione risulta preferibile l'utilizzo dell'RMN, poiché l'ecografia non sarebbe abbastanza sensibile per escludere con certezza la malattia in questi soggetti. A seguito dell'esame tramite RMN la diagnosi è confermata se si presentano più di dieci cisti nei pazienti con età fra 16 e 40 anni, mentre la presenza di malattia è esclusa se il numero di cisti in questi pazienti è inferiore a cinque (18).

In assenza di storia familiare positiva, i criteri precedentemente scritti non possono essere applicati, ma si può presupporre una diagnosi quando siamo in presenza di manifestazioni compatibili con la malattia (per esempio cisti del fegato) e ingrandimento bilaterale dei reni con più di dieci cisti in ciascuno dei due organi.

Il test genetico non è sempre raccomandato, ma il suo utilizzo è indicato dove si presentano quadri di imaging non chiari, non ci sia storia familiare di ADPKD e/o dove si rende necessaria una diagnosi il più possibile certa (donazione d'organo o inizio di trattamento farmacologico specifico) (5).

Lo screening pre-sintomatico non è attualmente raccomandato nei bambini a rischio, poiché una diagnosi precoce potrebbe portare a complicanze per il futuro a fronte dell'assenza di terapie che beneficino della diagnosi precoce (19).

Il total kidney volume (TKV) è attualmente riconosciuto come uno dei migliori strumenti per monitorare e valutare il rischio di progressione verso insufficienza renale nei pazienti ADPKD, può essere misurato tramite RMN o TC e si correla in maniera positiva a diverse manifestazioni della malattia epatorenale policistica (come dolore, ematuria, proteinuria, ipertensione), questo parametro, però, non è ancora accettato da tutti i professionisti. È stata proposta una diversa classificazione da parte della Mayo Clinic, che si basa su età e TKV corretto per l'altezza (hTKV). In questa classificazione i pazienti vengono suddivisi in diverse classi (dalla 1A alla 1E), che si traducono in differenti velocità di calo del GFR. Questo strumento risulta estremamente utile per identificare coloro che sono a maggior rischio di rapida progressione verso ESRD, ad esempio, un paziente 1E avrà una probabilità di raggiungere l'ESRD in dieci anni molto maggiore rispetto ad un paziente 1A, indicando la necessità in tempi brevi di una terapia che possa rallentare il decadimento renale (5).

1.5 Cenni di terapia e Tolvaptan

Qualità e durata della vita in ADPKD sono migliorate grazie a molteplici strategie quali trattamento dell'ipertensione, cambiamenti nello stile di vita, trattamento delle complicanze renali ed extra-renali, gestione dell'ESRD, terapia renale sostitutiva e trapianto. Attualmente esiste un'unica terapia farmacologica specifica approvata per l'ADPKD, il Tolvaptan, antagonista altamente selettivo a livello del recettore V_2 della vasopressina (AVP), il farmaco riesce a ridurre il tasso di crescita delle cisti e rallenta l'incremento del TKV, andando a posticipare l'ESRD. Questo avviene poiché l'AVP stimola la produzione di AMPc nel nefrone distale e nei dotti collettori quando si lega ai suoi recettori V_2 . Come scritto in precedenza, l'AMPc gioca un ruolo fondamentale nella promozione della crescita delle cisti, quindi, andando ad utilizzare un antagonista dell'AVP nel recettore V_2 otteniamo un effetto di forte liberazione di acqua (acquaresi), riduzione dell'osmolarità urinaria e soppressione della produzione di AMPc indotta da AVP e quindi minor proliferazione delle cisti a livello renale (4,10,20).

2 SCOPO DELLO STUDIO

Lo studio prende in esame tre aspetti nei pazienti affetti da malattia policistica epatorenale (ADPKD):

- **Dietoterapia;**
- **Attività fisica;**
- **Qualità di vita;**

L'obiettivo dello studio è quello di capire quali sono le evidenze più recenti in materia, ad approfondire le relazioni tra questi differenti ambiti e come questi possano influenzare la gestione clinica e terapeutica dei pazienti affetti da ADPKD.

2.1 Materiali e metodi

Molteplici ricerche sono state svolte interrogando i database di Scopus, PubMed e Google Scholar, con le seguenti parole chiave: "ADPKD", "polycystic kidney disease", "polycystic kidney", "PKD", "CKD", "ESRD" da sole ed in combinazione con i seguenti termini: "guidelines", "KDIGO", "pathogenesis", "pathways", "primary cilium", "genetics", "diet", "dietary interventions", "ketogenic diet", "VLCKD", "nutrition", "obesity", "weight loss", "QoL", "quality of life", "questionnaire", "ADPKD-IS", "pain", "physical activity", "sport", "exercise", "transplant", "water balance", "hypertension", "fluid management".

Sono stati rivalutati gli articoli pubblicati entro il 31/10/2022. In totale sono stati selezionati 75 articoli, rispettivamente: 34 riguardanti la dietoterapia, 24 riguardanti l'attività fisica e 17 riguardanti la qualità di vita.

3 RISULTATI

3.1 Dietoterapia

La dietoterapia è parte fondamentale del trattamento dell'insufficienza renale cronica (CKD) ed ha lo scopo di rallentare la progressione della stessa, andando a limitarne l'impatto e le conseguenze sulla vita (21,22). Nel caso dell'ADPKD l'alimentazione deve essere adeguata alla gestione della CKD, mirando a limitarne il più possibile le complicanze e a rallentare la progressione verso l'*end-stage renal disease* (ESRD), andando contemporaneamente a conservare un buono stato nutrizionale. Inoltre, grazie a nuovi studi e nuove evidenze (10,23), sta emergendo come la dietoterapia applicata all'ADPKD possa potenzialmente decelerare la crescita delle cisti renali, andando di conseguenza a rallentare l'aumento del TKV e il calo di eGFR, garantendo ai pazienti un minor rischio di complicazioni ed una maggiore qualità di vita (16,24).

3.1.1 Aspetti di dietoterapia per la gestione della CKD nei pazienti ADPKD

La dietoterapia atta alla gestione della CKD in ADPKD deriva dalle raccomandazioni generali costruite per la CKD dovuta a differente eziologia, in particolare:

- **Proteine:** un corretto management dell'apporto proteico può aiutare a prevenire o migliorare parte degli squilibri metabolici dovuti alla malattia renale cronica; infatti, la prescrizione di diete a basso tenore proteico rimane una delle strategie più note per la gestione della sintomatologia correlata alla tossicità uremica nel paziente affetto da CKD. La quantità di proteine che dovrebbero essere assunte con l'alimentazione viene discriminata dallo stadio di malattia renale al quale si trova il paziente (25):
 - Stadio 1-2-3a: dieta normoproteica con 0.8g di proteine/kg/giorno;
 - Stadio 3b: restrizione proteica a 0.6g di proteine/kg/giorno;
 - Stadio 4-5: restrizione proteica a 0.6g di proteine/kg/giorno o a 0.3-0.4g di proteine/kg al giorno con la supplementazione di aminoacidi o chetoanaloghi.
- **Intake idrico:** un management ideale dei fluidi, che risulti in un corretto bilancio fra entrate ed uscite deve essere mantenuto dal paziente, soprattutto nelle fasi finali di CKD, poiché i reni non riescono più a mantenere naturalmente l'omeostasi in maniera corretta, e il paziente è a forte rischio di sovraccarico extracellulare di fluidi, che può portare a gravi complicazioni cardiovascolari (26,27);
- **Sodio:** l'importanza di abbassare l'apporto di sale, mantenendosi sotto la soglia di 90/mmol/die di sodio, corrispondenti a <5g/die di cloruro di sodio e <2 g/die di sodio è di assoluta priorità, poiché questo può portare ad una migliore gestione della PA e conseguentemente ad un miglior risultato cardiovascolare nel lungo periodo (1). Un miglior

controllo pressorio consente inoltre, di limitare i danni al rene dovuti all'ipertensione stessa, questa infatti, può portare ad ischemia dei tessuti secondaria al danno alle arterie ed arteriole preglomerulari, portando al progressivo restringimento del microcircolo preglomerulare con continua diminuzione di flusso sanguigno e GFR. Inoltre, il malfunzionamento dell'autoregolazione renale permette il passaggio dell'elevata PA sistemica ai glomeruli, con conseguente iperfusione ed ipertensione glomerulare, con successivo danno strutturale a livello del glomerulo e progressiva perdita di funzionalità renale (28);

- **Fosforo e Potassio:** anomalie nell'omeostasi del fosfato sono universalmente osservate nei pazienti con ridotta funzionalità renale e spesso sono predittive di outcome clinici negativi. L'iperfosfatemia, infatti, contribuisce al burden di malattia cardiovascolare della CKD portando a calcificazioni vascolari e ipertrofia del ventricolo sinistro (29). Per questo anche in ADPKD una restrizione dei fosfati è raccomandata negli stadi più avanzati di patologia, mentre, per ciò che riguarda il potassio, deve essere ridotto solo quando si evidenzia iperkaliemia ($K > 5.5$ mmol/L) (1,10).

3.1.2 Aspetti di dietoterapia con possibile impatto sulla fisiopatogenesi dell'ADPKD

In letteratura si ritrovano una serie di raccomandazioni riguardanti i principali aspetti nutrizionali da affrontare nella patologia policistica epatorenale in funzione di un possibile effetto di rallentamento della crescita delle cisti e quindi, di progressione della malattia:

- **Proteine:** diversamente dalle evidenze riscontrate in altre tipologie di CKD, una dieta a basso apporto proteico non ha mostrato effetti nel rallentare il declino della funzione renale nei pazienti con ADPKD (1,15). Questa raccomandazione trova una forte base nello studio MDRD condotto da Klahr et al, un trial clinico multicentrico e randomizzato con lo scopo di determinare se l'abbassamento dell'introito di proteine/fosforo e/o la riduzione della pressione arteriosa potessero determinare un rallentamento della progressione di CKD. Duecento degli 840 partecipanti reclutati erano affetti da ADPKD, una grande coorte che ha permesso di verificare come a seguito di un follow-up medio di 2,2 anni non si sia verificato un significativo rallentamento del declino dell'GFR a seguito della riduzione dell'introito proteico (30).
- **Intake idrico:** la vasopressina (AVP) è in grado di stimolare la crescita delle cisti in ADPKD. Un aumento dell'intake idrico viene consigliato poiché può sopprimere la secrezione di AVP, andando a sua volta a ridurre la sintesi di AMPc, fattore di crescita delle cisti (10). Diversi esperimenti hanno provato a quantificare l'intake idrico ottimale (31,32). Il target ideale per

sopprimere la secrezione di AVP varia da soggetto a soggetto e deve essere un intake tale da rendere possibile il raggiungimento di un'osmolarità urinaria inferiore a 280 mOsm/kg, valore scelto poiché definisce il punto di transizione da urina concentrata ad urina diluita. Il trial randomizzato DRINK (31) condotto da El-Damanawi et al con 42 pazienti ADPKD, ma terminato da 35, ha provato a dimostrare la fattibilità del mantenimento di un regime ad alto intake idrico come metodo di soppressione dell'AVP, l'esperimento della durata di 8 settimane ha dimostrato come il target di osmolarità (<280 mOsm/kg) sia raggiungibile dalla maggior parte della popolazione senza particolari difficoltà, indicando la necessità di ulteriori trial atti alla verifica degli effetti dell'aumentato intake idrico sull'uomo sulla fattibilità del mantenimento di tale regime a lungo termine. Un maggiore intake idrico non ha solo la capacità di limitare la crescita delle cisti, ma è dimostrato riuscire a contrastare anche la litiasi renale, riducendo il rischio di formazione di calcoli, una delle principali comorbidità dell'ADPKD (22,33).

- **Sodio:** il sodio è un componente chiave nel determinare l'osmolarità urinaria, un suo ridotto intake porta ad una riduzione di tale osmolarità, la quale, come scritto in precedenza, è un valore che si associa alla secrezione di AVP (10). Amro et al (34) hanno eseguito un trial randomizzato della durata di due settimane con lo scopo di determinare se una dieta iposodica (1500 mg/die) e normoproteica (0.8 g/kg) con un adeguamento dell'intake idrico fosse in grado di sopprimere la secrezione di AVP su 34 pazienti ADPKD. I pazienti sono stati divisi in maniera randomica in gruppo di intervento e gruppo di controllo, come indicatori della soppressione dell'AVP sono stati utilizzati i livelli di copeptina plasmatica e di osmolarità urinaria, a fine esperimento si evidenzia come ci sia un calo significativo nel gruppo di intervento per entrambi i valori: la copeptina è passata da 6.2 ± 3.05 a 5.3 ± 2.5 pmol/L ($P=0.02$) e l'osmolarità urinaria da 426 ± 193 a 258 ± 117 mOsm/kg ($P=0.01$), mentre sono rimasti invariati nel gruppo di controllo. Questo esperimento dimostra come la soppressione dell'AVP sia possibile anche gestendo l'apporto di sodio e senza grandi aumenti dell'intake idrico, che potrebbe essere più difficoltoso da mantenere nel lungo periodo.
- **Fosforo:** Omede et al hanno ipotizzato come una restrizione dell'apporto dietetico di fosfati possa essere in grado di rallentare lo sviluppo cistico e la fibrosi in PKD. Per verificare questa ipotesi hanno sottoposto due gruppi identici di modello murino di PKD a diete che differivano esclusivamente nell'apporto di fosforo: per un gruppo normofosforica, per l'altro a ristretto contenuto di fosforo. Alla fine del periodo di test i topi sottoposti a regime ipofosforico mostravano un rapporto fra peso dei reni e peso corporeo inferiore del 25% rispetto al gruppo con dieta normofosforica, con anche un minor numero di cisti (108 ± 40 cisti per sezione di

rene vs 184 ± 30 cisti per sezione di rene del gruppo a dieta normofosforica). Gli autori concludono affermando la necessità di ulteriori studi che approfondiscano il rapporto fra intake di fosforo e progressione di PKD (29).

- **Caffeina:** la caffeina è una metil xantina che aumenta i livelli di AMPc intracellulare nelle cellule epiteliali renali ADPKD in coltura; tuttavia, in diversi studi non sono stati dimostrati effetti clinici che vedono la caffeina come responsabile di un maggiore incremento del TKV negli esseri umani (10). Un'analisi retrospettiva sulla coorte dello studio CRISP non ha trovato alcuna associazione tra il consumo di caffeina e un più veloce incremento dell'hTKV o raggiungimento dell'ESRD o di morte in 239 pazienti con follow-up medio di 12,5 anni (35). Per il principio di precauzione però, le attuali linee guida consigliano comunque di evitare elevate assunzioni giornaliere di caffeina (1).
- **Intake calorico e andamento ponderale:** un adeguato intake calorico, basato sulle necessità della persona, deve essere sempre raggiunto, per evitare complicanze legate alla malnutrizione (15). Una restrizione calorica, attuata sotto supervisione di medico e dietista, è auspicabile in caso di necessità di calo ponderale. Attualmente esistono pochi studi riguardanti l'associazione fra sovrappeso/obesità e declino della funzione renale in ADPKD. Kristen L. Nowak et al. hanno indagato questa correlazione analizzando i dati di 441 partecipanti non diabetici all'*HALT PKD study A* affetti da ADPKD in fase iniziale (23). I soggetti sono stati divisi sulla base del BMI (calcolato escludendo il peso dei reni e del fegato) in normopeso, sovrappeso e obesi, il follow-up è stato di cinque anni, alla fine dei quali si è cercato di capire come, e se, il BMI abbia influito sull'andamento del TKV. Dallo studio è emerso come ad un maggior BMI si associ un maggior incremento di TKV nel tempo (normopeso: $6.1\% \pm 4.7\%$, sovrappeso: $7.9\% \pm 4.8\%$, obesi: $9.4\% \pm 6.2\%$; $P < 0.001$). Questo potrebbe essere dato dal fatto che la condizione di obesità, con continuo eccesso calorico, porta ad una forte attivazione del pathway di mTOR con relativa soppressione di AMPK, portando a favorire la proliferazione delle cisti. In seguito a questa ipotesi, si è pensato che una leggera/moderata restrizione calorica, andando ad attivare AMPK e a sopprimere mTOR, possa rallentare la progressione della malattia (36). Questo è stato verificato in diversi esperimenti con modello animale, per esempio Kipp et al (37) hanno sottoposto un modello murino ortologo di ADPKD ad una restrizione del 23% sulla quantità di cibo somministrata al gruppo di controllo (iniziata la quinta settimana post-natale fino alla dodicesima), valore che non influisce sul peso corporeo e non sembra avere effetti collaterali. Questa restrizione ha mostrato un sostanziale rallentamento nella progressione della malattia, poiché il peso relativo dei reni è aumentato

del 41% nel gruppo della restrizione contro il 151% del gruppo di controllo, aprendo possibili prospettive di trattamento anche sull'uomo.

3.1.2.1 Dieta chetogenica e restrizione calorica

Oltre all'approccio classico, figlio del trattamento della CKD, stanno diventando sempre di maggior interesse nuove strategie dietoterapiche, quali restrizione calorica o diete inducenti uno stato di chetosi, sia questo ottenuto tramite una KD (dieta chetogenica) classica o con altre tipologie di dieta derivate. La KD si attua con un'attenta pianificazione alimentare, mantenendo i macronutrienti in proporzioni prestabilite. L'approccio classico, basato sul rapporto lipidi : non lipidi (che può variare da 4:1 a 2:1) (38) si struttura con un introito proteico moderato (dal 6% al 12% della richiesta energetica totale) e bassissimo intake di carboidrati (dal 4% al 6% della richiesta energetica totale), con le restanti necessità energetiche soddisfatte dai grassi (39,40). Al giorno d'oggi non esiste solo la KD classica, ma ci sono nuovi approcci meno rigidi e più tollerati nel mantenimento a lungo termine, come l'Atkins modificata, la dieta MCT o particolari versioni di digiuno intermittente (ad esempio il *time-restricted feeding*), che sono comunemente utilizzati nella pratica quotidiana.

Grazie a recenti studi (20,37,41,42), si è constatato che un regime inducente una moderata restrizione calorica, come un TRF (*time-restricted feeding*) o un digiuno intermittente classico possano essere validi nel contrastare la crescita delle cisti. I primi esperimenti per verificarne l'efficacia sono stati effettuati su modelli animali di PKD, dai suddetti è emerso come un regime di moderata restrizione calorica abbia portato alla riduzione della grandezza e del tasso di crescita delle cisti e dei livelli di infiammazione. Il meccanismo responsabile dell'effetto positivo della restrizione si pensa possa risiedere nell'inibizione della via di trasduzione di mTOR, che nell'ADPKD risulta essere patologicamente iperattiva, portando alla crescita delle cisti e all'inibizione forzata di AMPK. In condizioni di restrizione calorica il rapporto ATP/AMP diminuisce, portando all'attivazione di AMPK, che conduce all'inibizione di mTOR, riportando un corretto bilanciamento fra AMPK e mTOR.

Per quanto riguarda il razionale dietro l'utilizzo di un approccio KD nel paziente ADPKD, vi sono alla base diversi studi (10,20,43,44) che hanno constatato come le cellule delle cisti si comportino in maniera molto simile a cellule tumorali per quanto riguarda la produzione di energia, esse infatti, sono metabolicamente inflessibili, e con un meccanismo paragonabile all'effetto Warburg, fanno affidamento quasi esclusivamente sulla glicolisi per produrre energia, ragion per cui si è ipotizzato come uno stato di chetosi, andando a diminuire drasticamente la disponibilità di glucosio e forzando i tessuti ad utilizzare i metaboliti della degradazione degli acidi grassi (FFA), cioè i corpi chetonici (acetone, aceto-acetato e beta-idrossibutirrato o BHB), possa andare a privare le cellule della loro principale fonte di nutrimento, andando quindi ad indurre uno stato di carenza di nutrienti che

porterebbe all'inibizione di mTOR e all'attivazione di AMPK, portando quindi, ad un rallentamento dello sviluppo cistico. Inoltre, l'incapacità di queste cellule di metabolizzare in maniera corretta gli FFA potrebbe portare all'eccessivo accumulo di goccioline lipidiche a livello citoplasmatico, con conseguente morte cellulare data dalla lipotossicità.

Gli effetti positivi dovuti alla chetosi sembrerebbero essere, almeno in parte, dovuti all'aumento di BHB, poiché questo sarebbe in grado di modulare autonomamente la via di mTOR e AMPK. Difatti, si è constatato, sempre su modello animale, come l'utilizzo di integratori orali contenenti BHB, possa andare a simulare gli effetti della chetosi indotta dalla dieta (45). Torres et al affermano che anche i benefici indotti da un regime di TRF o digiuno intermittente classico siano in realtà dovuti alla chetosi, poiché una chetosi transitoria con relativo aumento di BHB si verifica nei momenti di digiuno (43,44). In generale, gli studi su modello animale suggeriscono come un regime di KD con o senza integrazione di BHB possa rappresentare un'opzione interessante nel futuro delle terapie per l'ADPKD.

Passando dal modello animale alle evidenze sull'uomo, Strubl et al hanno sviluppato uno studio retrospettivo con l'obiettivo di raccogliere, tramite questionari, le esperienze dei pazienti ADPKD che hanno già svolto in passato diete chetogeniche e TRD (*restricted-time diet*), per ottenere informazioni sulla sicurezza, fattibilità e possibili benefici di questo regime sul paziente PKD (40). Dai candidati iniziali, una volta esclusi tutti coloro che erano in dialisi, con trapianto renale o con regimi alimentari non *KD friendly* sono rimasti 131 partecipanti, di cui 74 hanno adottato un regime KD e 52 un TRD per almeno sei mesi.

Dai risultati emerge come la maggior parte dei partecipanti riporti un miglioramento generale della qualità di vita e del benessere, con diminuzione dei dolori legati alla malattia (dolore al fianco e/o alla schiena, gonfiore addominale, ripienezza precoce), un calo ponderale medio di 9.1 Kg (maggiore in chi ha adottato regimi di KD vs TRD), miglior controllo pressorio. Inoltre, 45 partecipanti hanno anche riportato un lieve miglioramento nel filtrato glomerulare, l'incremento medio è stato di 3.6 mL/min/1.73m², con i partecipanti con documentata chetosi che mostrano gli incrementi maggiori, con un aumento di 7.3 mL/min/1.73m². Per ciò che riguarda i principali effetti collaterali della dieta il 66% dei partecipanti ha provato stanchezza, fame e i sintomi tipici della *keto-flu* (mal di testa, nausea, mente annebbiata, debolezza), sintomi che nella quasi totalità dei pazienti sono scomparsi dopo poco tempo con l'adattamento alla chetosi. Infine, si è indagato sulla fattibilità e il mantenimento delle diverse diete, la maggior parte dei partecipanti le ritiene fattibili, ma difficili da mantenere a lungo termine, soprattutto se KD, poiché più complesse dal punto di vista pratico ed organizzativo, mentre c'è stata minor difficoltà per la TRD.

I risultati di questo studio sono promettenti, però, come affermato dagli stessi autori, tutti i dati sono riportati dai pazienti stessi, ottenuti in un ambiente non controllato e senza bilanciamento tra uomini e donne; quindi, l'affidabilità degli stessi rimane molto limitata e soggetta a forti *bias*, ma questa esperienza può servire come base per futuri trial clinici.

3.1.2.2 Trials sull'uomo

I potenziali benefici della chetosi in ADPKD sono di recentissima scoperta, proprio per questo ci sono pochissimi trials clinici già effettuati o in corso d'opera che riguardano l'adozione di un regime chetogenico sull'uomo (46,47), e nella totalità dei casi sono studi preliminari con una coorte di pazienti estremamente ridotta.

Uno di questi è il programma Re.nu sperimentato da Bruen et al, si tratta di un protocollo diviso in più fasi e dalla durata totale di 16 settimane, con lo scopo di educare i pazienti tramite colloqui con dietista specializzato all'adozione e al mantenimento di un regime alimentare chetogenico modificato e *plant-focused*. Le necessità energetiche sono state calcolate su base personale, con i macronutrienti suddivisi in: 10-15% CHO netti (totale dei carboidrati meno le fibre), 10-15% PRO e 70-75% FAT, che eviti l'eccesso di ossalati, fosfati e acido urico e includa l'utilizzo di un integratore speciale contenente principalmente BHB e citrati (46). Oltre alla gestione dell'alimentazione i pazienti sono anche addestrati al controllo dello stato di chetosi tramite monitoraggio dei livelli sierici di chetoni. Una prima fase di *beta test* con 24 partecipanti selezionati si è conclusa nel 2021, di questi, 20 hanno completato la prova e sono stati successivamente sottoposti a questionari con lo scopo di verificare la fattibilità, tolleranza e aderenza al programma. Dai risultati emergono miglioramenti per ciò che riguarda il dolore e il senso di stanchezza generale legato alla malattia, con buona soddisfazione riguardante l'alimentazione. Le problematiche principali hanno riguardato gli effetti collaterali della chetosi e la difficoltà di affrontare pasti al ristorante. Infine, sono stati analizzati i valori antropometrici, ematici e di funzionalità renale a fine esperimento e confrontati con i valori antecedenti al test, da questi si evidenzia un calo ponderale medio del 5.6% (-4 Kg), una diminuzione media della glicemia a digiuno del 16.5% (-19 mg/dL), un calo della creatinemia media del 5.8% (-0.1mg/dL) con corrispettivo aumento medio dell'eGFR dell'8.6% (+4.4 mL/min/1.73m²).

Uno studio pilota eseguito da Testa et al ha provato a verificare la fattibilità e i potenziali benefici di una dieta Atkins modificata in pazienti ADPKD (48). La scelta di questo regime è dovuta alla sua maggior flessibilità, per questo si pensa possa essere più gestibile a lungo termine. Lo studio ha avuto una durata di tre mesi, sono stati arruolati 3 pazienti, la dieta aveva una ripartizione dei macronutrienti calcolata sulle necessità energetiche dei singoli pazienti con: 5% CHO, 30% PRO, 65% FAT. A fine esperimento i soggetti sono stati sottoposti a questionari che hanno fatto emergere un'alta soddisfazione e forte compliance alla dieta, con poche problematiche legate alla stessa, riguardanti

principalmente le occasioni di consumo di pasti al ristorante e gli effetti collaterali dovuti all'induzione della stato di chetosi. Per ciò che riguarda i valori ematici si è riscontrato un aumento medio del colesterolo totale di 34 ± 13.1 mg/dl e un calo della glicemia media da 105.8 ± 8.5 mg/dl a 92 ± 8.8 mg/dl. Ai pazienti sovrappeso (due dei tre coinvolti nello studio) è stato costruito un protocollo leggermente ipocalorico, che ha portato ad un calo ponderale di 4.2 kg per un paziente e di 1 kg per l'altro. Non c'è stato alcun cambiamento nella funzionalità renale.

3.2 Attività fisica

Pochi sono gli studi che hanno valutato i benefici dell'esercizio fisico nei pazienti ADPKD (1). In generale sappiamo quanto l'attività fisica (AF) sia fondamentale nel mantenimento e nel miglioramento della *fitness* cardiovascolare e metabolica, e quanto il controllo di questi fattori sia importantissimo nella CKD. È lecito pensare che tali benefici potrebbero applicarsi anche ai pazienti ADPKD, in cui per la patologia di base spesso il burden di malattia cardiovascolare risulta particolarmente significativo.

3.2.1 Attività fisica e CKD

Le linee guida KDIGO 2021 raccomandano a tutti i pazienti con malattia renale di essere coinvolti in almeno 150 minuti di AF a settimana, valore che però deve sempre tenere in considerazione le capacità fisiche e mentali del paziente. La forma e l'intensità dell'esercizio devono essere costruite su base individuale, poiché ci possono essere benefici per la salute anche quando i livelli della stessa sono inferiori a quelli raccomandati (49). Un buon livello di AF contribuisce ad abbassare i valori della pressione arteriosa e del colesterolo, aiuta a prevenire il sovrappeso e l'obesità, combatte diabete ed osteoporosi e contribuisce, inoltre, al benessere psicologico, riducendo ansia, depressione e senso di solitudine (50,51). Al giorno d'oggi è oramai accertato come uno stile di vita sedentario sia un fattore di rischio indipendente associato a maggiore mortalità sia nella popolazione generale sia nei pazienti con malattia renale cronica (52–54), ciò deriva dal fatto che in questi soggetti è presente un indice di rischio cardiovascolare molto maggiore rispetto alla popolazione sana, questo è dovuto a diversi cambiamenti patologici derivanti dalla malattia renale, quali: ipertensione arteriosa, calcificazioni a livello delle coronarie e disfunzioni endoteliali (55,56), proprio in ragione di ciò il basso livello di AF è stato riconosciuto come uno dei maggiori fattori di rischio modificabili in questa tipologia di pazienti.

Generalmente il livello di *fitness* cala con l'avanzare della CKD e raggiunge il suo minimo all'ESRD e alla dialisi: è noto come il paziente con malattia renale tenda spontaneamente ad essere meno attivo rispetto alla popolazione generale poiché deve far fronte alle manifestazioni della patologia che lo debilitano e ne riducono la tolleranza all'esercizio, come il malessere generale dovuto all'uremia o

l'astenia secondaria all'anemia (51,56,57). In aggiunta, la CKD stessa sembra rappresentare un determinante fondamentale per la ridotta capacità funzionale dell'individuo, andandosi a correlare all'insorgenza di malnutrizione calorico-proteica, dovuta ad un minor introito proteico ed energetico, ipercatabolismo, diminuito anabolismo, aumento dei livelli di tossine uremiche ed infiammazione, che aumentano la perdita di massa muscolare, con conseguente calo di performance e forza, fino a poter sfociare in sarcopenia conclamata (56,58). La combinazione di questi due fattori può far entrare il paziente in un *loop* dove la ridotta stimolazione anabolica data dalla minor attività fisica porta ad una perdita di massa magra, forza e fitness cardiorespiratoria, che viene ulteriormente aggravata dallo stato di infiammazione e malnutrizione dovuto alla CKD (54,56), portando ad un'ulteriore calo delle capacità fisiche e quindi ad un maggior rischio di aggravamento della malattia e insorgenza di complicazioni (Figura 2).

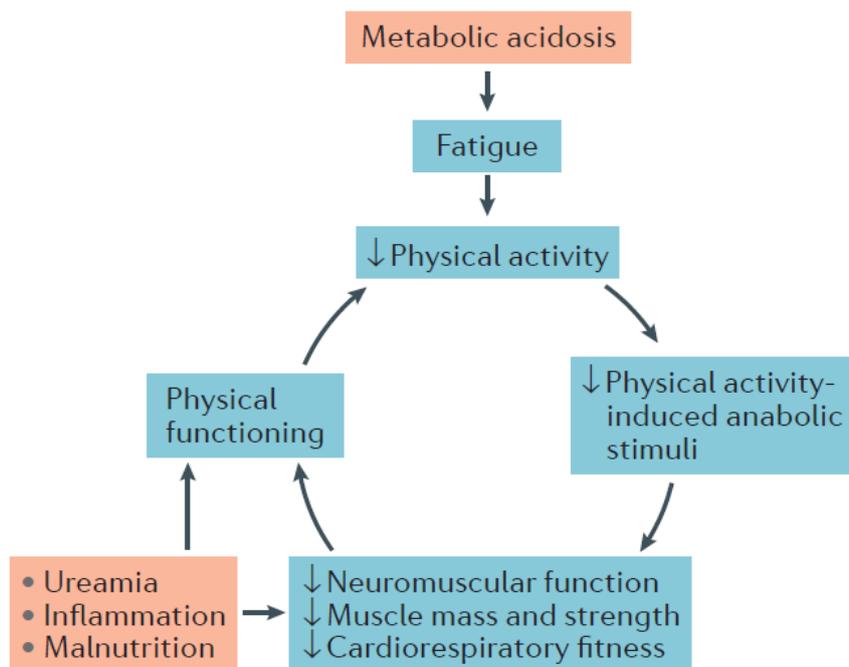


Figura 2. Il loop del decadimento dell'attività fisica e della capacità funzionale dell'individuo in CKD (56).

Zelle et al hanno eseguito una *review* degli studi più recenti riguardante gli *outcome* dell'AF in malattia renale cronica (56), da questa sono emerse importanti evidenze sulla capacità dell'esercizio di ridurre il rischio di mortalità sia nei pazienti dializzati che in quelli con funzionalità renale residua. Inoltre, nella popolazione CKD più attiva si riscontrano effetti positivi sulla salute cardiovascolare con un miglioramento della frazione di eiezione, *pulse wave velocity*, PA, glicemia, profilo lipidico, circonferenza vita e grasso viscerale, tutti importanti fattori di rischio cardiovascolare.

3.2.2 Attività fisica e ADPKD

La condizione di ADPKD richiede alcune cautele specifiche nella prescrizione dell'attività fisica. Nel soggetto sano, l'esercizio fisico determina un aumento della frequenza e della gittata cardiaca con contemporanea dilatazione del letto vascolare periferico e successiva riduzione delle resistenze, l'aumento della gittata fa salire la pressione sistolica, mentre la vasodilatazione periferica fa diminuire o rimanere invariata quella diastolica (50). Diversi studi (59,60) hanno documentato come i soggetti con ADPKD mostrino un'alterata fisiopatologia cardiovascolare sia basale, che sotto stimolo dell'AF, anche se ancora normotesi e con normali livelli di GFR, difatti in questi soggetti è facilmente riscontrabile una precoce ipertrofia ventricolare.

Per esempio, Martinez-Vea et al mostrano come soggetti giovani normotesi con ADPKD sottoposti a esercizio fisico per valutarne la risposta cardiovascolare, esibiscono segni eco-cardiografici di una precoce disfunzione diastolica con un'esaltata risposta della pressione sistolica con scarso decremento della diastolica come da ridotta capacità vasodilatante (59). Un'altra caratteristica dei soggetti con ADPKD, quando sottoposti ad esercizio fisico, sembra essere un'esaltata risposta del sistema autonomo simpatico, andando a comportare come l'aumento della frequenza normalmente stimolato dall'AF non regredisca nei tempi dovuti ai livelli precedenti, ma persista più a lungo (61). Infine, tipici della condizione di ADPKD sembrano anche essere una precoce rigidità arteriosa e il conseguente aumento della *pulse wave velocity*, entrambi correlati a una condizione infiammatoria sistemica latente (50).

Reinecke et al hanno valutato la risposta all'esercizio fisico in soggetti policistici normotesi, senza evidenza di ipertrofia ventricolare e con normale funzione renale. Il test consisteva in 20 minuti di utilizzo di cicloergometro, da questo ne sono risultati una soglia anaerobica ridotta e un ridotto consumo massimo di ossigeno, con ridotta risposta di NO (ossido nitrico) e ADMA (*asymmetric dimethylarginine*) all'esercizio acuto, indici della possibile presenza di disfunzione endoteliale precoce in questa patologia, mentre non si evidenziava alcuna correlazione fra questo tipo di alterazioni cardiovascolari e il TKV (60).

A valle di tutto ciò rimane indubbio il fatto che, come tutti gli altri pazienti nefropatici, anche i soggetti con ADPKD devono effettuare regolare attività fisica secondo le indicazioni delle KDIGO 2021, prendendo però particolari precauzioni; ad esempio, non andranno praticati sport di contatto come rugby, boxe o calcio, per evitare che traumi addominali possano andare a causare rotture di cisti e conseguenti emorragie (1). Visto il particolare profilo cardiovascolare descritto in precedenza, è sempre consigliato effettuare uno screening nefrologico e cardiovascolare precedente all'inizio dell'attività, sia pure essa leggera. L'ematuria post-esercizio non è un evento raro, e nella maggior

parte dei casi si tratta di un fenomeno transiente e benigno, che non necessita di particolari preoccupazioni (56).

3.2.3 Attività fisica e outcome post-trapianto

L'ADPKD porta ad ESRD la maggior parte degli individui affetti, a questo punto, il trapianto è da considerarsi la scelta ottimale nei pazienti candidabili (1). Come scritto in precedenza, il livello di AF raggiunge il minimo durante l'ESRD, portando ad un ulteriore peggioramento della condizione generale del paziente e ad un maggior rischio di complicazioni, siano queste precedenti o successive al trapianto. Difatti, Rosas et al in uno studio prospettico di coorte, hanno rilevato come ci sia una forte correlazione fra un basso indice di attività fisica nel periodo precedente al trapianto e una più bassa probabilità di sopravvivenza della persona ad un anno dall'operazione (62).

Dopo il trapianto la situazione generalmente migliora in maniera spontanea per tutti, e il paziente raggiunge un livello di AF simile alla popolazione più anziana, con un aumento di circa il 30% rispetto al periodo pre-trapianto. Questo miglioramento, per quanto possa essere positivo, spesso non è sufficiente a raggiungere le raccomandazioni delle linee guida (63), rendendo auspicabili interventi mirati all'aumento dell'AF oltre a ciò che avviene spontaneamente nel periodo post-trapianto. Gordon et al in uno studio longitudinale hanno analizzato la correlazione fra attività fisica, intake di liquidi e l'essere stato fumatore su 88 pazienti con trapianto renale (64), da questo è risultato come una maggiore attività fisica sia significativamente associata a un miglioramento del GFR a 6 mesi dall'intervento, indicando un forte effetto sulla sopravvivenza post-intervento. Altri studi (55,57) confermano queste evidenze, andando a ribadire quanto sia importante per la salute, sopravvivenza e qualità di vita della persona aumentare il livello di attività fisica oltre a ciò che accade spontaneamente, sia che questa venga svolta tramite un programma di allenamento specifico sia che venga effettuata in maniera autonoma dalla persona.

I risultati positivi sono probabilmente dovuti al fatto che l'AF migliora la funzione cardiovascolare, portando probabilmente a miglior vascolarizzazione e consumo di ossigeno del rene trapiantato, andandone a migliorare la funzionalità e diminuendo il rischio di aterosclerosi, prima causa di morte fra i riceventi trapianto (64).

3.3 Qualità di vita

I risvolti fisici e psicologici dell'ADPKD possono andare a minare la QoL (*quality of life*) della persona ed andare ad interferire in maniera più o meno importante con la vita sociale, familiare ed il lavoro. Questo aspetto può essere sottostimato dai professionisti, specialmente nelle fasi più precoci della malattia (19), andando a rendere più difficoltoso il rapporto con il paziente e rischiando di

ottenere minor compliance lungo il percorso terapeutico. Proprio per questo i pazienti dovrebbero avere accesso ad un trattamento multidisciplinare, specialistico e incentrato sulla persona, che vada a trattare tutte le manifestazioni, complicazioni e problematiche in termini fisici, psicologici e sociali che si rifanno sul paziente e sulla sua famiglia. Aiuto e supporto sono di fondamentale importanza nell'accompagnare la persona alla gestione e al confronto con le particolarità della loro condizione (15).

3.3.1 Principali aspetti che influenzano la QoL

La malattia inizia ad impattare la vita della persona già al momento della diagnosi, difatti, nonostante esistano test genetici e di screening per l'ADPKD, questi non sono raccomandati di routine nei bambini (1), ma possono essere effettuati solo dopo un attento consulto con la famiglia, poiché una diagnosi ufficiale potrebbe danneggiare ad esempio la possibilità di ottenere un'assicurazione sulla vita, sugli infortuni e per la disabilità per il resto della vita del paziente, compresi tutti gli anni in cui la malattia rimane asintomatica. Inoltre, bisogna sempre interrogarsi sul possibile danno psicologico dovuto alla diagnosi nel bambino, in funzione del fatto che al momento non esiste alcun trattamento specifico da effettuare in giovane età che possa giustificare la necessità di una diagnosi precoce (15,19,65).

Una delle problematiche maggiormente debilitanti presente nella vita della persona affetta da ADPKD è la convivenza con il dolore cronico ricorrente e la conseguente gestione dello stesso (66). Un'analisi dei dati rilevati dal trial HALT-PKD, ha mostrato come il dolore sia un sintomo molto comune anche nei pazienti con funzionalità renale conservata ($GRF > 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$), e che inizia a relazionarsi all'hTKV quando questo supera i 1000 mL/m (67). Questo sintomo viene provato da più del 60% della popolazione ADPKD con almeno 40 anni, le aree maggiormente interessate sono schiena, addome, testa e petto (11,68), il dolore impatta la qualità del sonno, la possibilità di effettuare azioni quotidiane ed attività fisica, e, negli stadi avanzati, porta a difficoltà respiratorie, bruciore di stomaco e sazietà precoce, andando ad abbassare la QoL generale della persona (69). Altre comorbidità dolorose, ma meno frequenti, sono nefrolitiasi e infezioni del tratto urinario. La prima colpisce fra il 20% e il 30% dei pazienti e si presenta sintomatica nei due terzi dei casi, la seconda può presentarsi fra il 30% e il 50% dei pazienti, ed è maggiormente presente nel sesso femminile. Le infezioni si manifestano generalmente con dolore addominale o dolore al fianco e richiedono la medesima gestione della popolazione generale (5).

Il declino della salute fisica, perciò, risulta essere sempre più debilitante e veloce con il progredire della malattia; infatti, nei questionari per valutare l'HRQoL (*health-related quality of life*), i pazienti con CKD in stadio I-III fanno segnare punteggi simili a quelli della popolazione sana generale, mentre

coloro che sono in dialisi registrano i punteggi peggiori, subito seguiti dai pazienti in stadio IV-V (16). Questo si pensa possa essere dovuto ai sempre maggiori disagi dati dalla funzionalità renale calante, che raggiungono l'apice con la dialisi, e alla progressiva crescita delle cisti, con complicazioni quali infezioni e rotture che ne possono derivare, che causano un dolore acuto molto forte e persistente, che risulta gravemente invalidante per la persona.

Nei pazienti ADPKD l'interessamento epatico è la più comune manifestazione extrarenale, secondo lo studio CRISP le cisti nel fegato sono presenti in almeno l'85% dei pazienti con oltre 30 anni (70). Nel caso in cui la malattia policistica epatica si presenti sintomatica nel paziente ADPKD (circa il 20% dei casi), essa si manifesta prevalentemente con dolore addominale e distensione, sazietà precoce, reflusso gastro-esofageo, dispnea e disagio psicologico dovuto al cambiamento dell'immagine corporea. Questi sintomi sono dati dal grande ingombro addominale figlio dell'epatomegalia, e peggiorano in maniera proporzionale alle dimensioni del fegato (71). Le cisti epatiche, inoltre, possono poi sviluppare complicazioni analoghe a quelle con renali, cioè emorragia, rottura o infezione (72).

Ci si è chiesto inoltre, se il Tolvaptan, unico farmaco approvato per il trattamento dell'ADPKD, potesse andare a pesare sulla QoL dei pazienti che ne fanno uso, poiché, come noto, ha un forte effetto acquaretico (73). Da diversi studi (4,73), è emerso come, superati i primi tre mesi di trattamento, dove si sono evidenziati i maggiori tassi di cessazione di utilizzo del farmaco, coloro che continuano a farne uso fanno segnare punteggi nei questionari per la valutazione della HRQoL paragonabili alla popolazione che non ne fa uso, decretando che il farmaco, una volta superati i primi tre mesi di trattamento, non ha un peso rilevante sulla QoL dei pazienti.

L'ADPKD con le sue manifestazioni renali ed extrarenali, non si riflette solo sulla dimensione fisica della persona, ma ha anche un forte peso anche su quella psicologica (19,67,74). Uno studio *cross sectional* su 158 pazienti ADPKD (67) ha verificato come coloro che hanno i più bassi valori di eGFR (<30 mL/min) o reni di grandi dimensioni (>17 cm) riportano una ridotta QoL e un maggiore rischio psicosociale. Fra questi, una depressione clinicamente significativa è stata registrata nel 22% degli intervistati, il 62% prova senso di colpa (*genetic guilt*, la persona ha la sensazione di possedere un genoma di bassa qualità, come se fosse difettoso) per aver trasmesso la malattia ad uno dei propri figli e il 72% prova ansia per il futuro poiché teme la progressione verso ESRD. Data l'estrema importanza di questi aspetti nell'ADPKD, si è reso necessario ricercare degli strumenti che vadano a quantificarne l'impatto sulla QoL, per poter seguire al meglio il paziente in tutte le fasi della malattia. Natale et al in una review sistematica hanno ricercato i diversi studi che includevano strumenti di quantificazione dell'impatto del dolore sulla vita dei pazienti ADPKD (68), per valutare quale fra

quelli utilizzati possa essere il più valido. Da questa è emerso come lo strumento più utilizzato sia il questionario SF-36 che, nonostante possa fornire indicazioni utili sulla situazione fisica e psicologica della persona, non sembra essere sufficientemente sensibile per questo tipo di popolazione (16,67). Per questo si sono rivelati molto più adeguati l'ADPKD-IS e il GPRI-ADPKD, strumenti sviluppati esclusivamente per la popolazione ADPKD (15,68), in grado di fornire feedback più affidabili e consistenti nei confronti della situazione generale del paziente, sia per lo stato fisico che per gli aspetti psicosociali della patologia.

In particolare, l'ADPKD-IS è stato costruito per valutare l'health-related quality of life (HRQoL) nei pazienti ADPKD, è composto da un totale di 18 domande, 14 delle quali appartenenti a tre domini che affrontano aspetti di grande rilevanza nella vita della persona affetta da ADPKD:

- **Debolezza fisica:** include cinque domande che misurano l'impatto sulla capacità di effettuare diverse attività nella vita di tutti i giorni e due che misurano il peso del dolore associato alla malattia nelle attività quotidiane;
- **Stanchezza:** composto da tre domande che analizzano specificamente la stanchezza associata all'ADPKD, in particolare si indaga su spossatezza generale, stanchezza alla guida e stanchezza dopo una notte di sonno;
- **Stress emotivo:** composto da tre domande generali riguardanti l'accettazione della malattia, l'ansia e la tristezza, più una quarta specifica all'ADPKD che riguarda il senso di ripienezza precoce nonostante l'appetito non sia stato del tutto soddisfatto.

Infine, sono presenti quattro domande che riguardano il senso di colpa, la difficoltà ad addormentarsi, il disagio per la grandezza dell'addome e l'urgenza urinaria. Queste non appartengono a nessuno dei tre domini elencati in precedenza, ma sono state comunque inserite nel questionario finale per via della grande importanza che i suddetti aspetti hanno nella relazione del paziente con la malattia (75).

Il GPRI-ADPKD (67) invece è un questionario composto da nove domande suddivise in tre domini:

- Convivenza con la diagnosi di ADPKD (GPRI-ADPKD personal);
- Impatto sulle relazioni interpersonali (GPRI-ADPKD family e GPRI-ADPKD significant other);
- Natura ereditaria della malattia (GPRI-ADPKD children).

A differenza dell'ADPKD-IS che indaga la HRQoL generale legata alla patologia, il GPRI-ADPKD va esclusivamente a valutare il peso psicosociale che la malattia ha sull'individuo e sui suoi cari.

4 DISCUSSIONE

Nutrizione

Dalla letteratura emerge come l'attuale approccio nutrizionale nei confronti del paziente ADPKD sia derivato da quello costruito per qualsiasi altra forma di CKD, sono presenti però delle differenze fondamentali dovute alle particolarità della malattia e alla necessità di rallentare la crescita delle cisti. La gestione degli aspetti relativi alla malattia renale cronica è la medesima da effettuare nei pazienti affetti da MRC per altre cause e si diversifica al variare degli stadi di patologia.

In questo ambito specifico di patologia inoltre grande considerazione è posta sull'importanza del mantenimento di una condizione di normopeso (BMI fra 18.5 e 24.9), poiché una situazione di sovrappeso/obesità è stata identificata essere un fattore incentivante la crescita delle cisti in maniera significativa (23), con conseguente peggioramento della condizione generale del paziente, portando ad un più rapido decadimento della funzionalità renale e, di conseguenza, una peggiore *fitness* e QoL (figura 3).

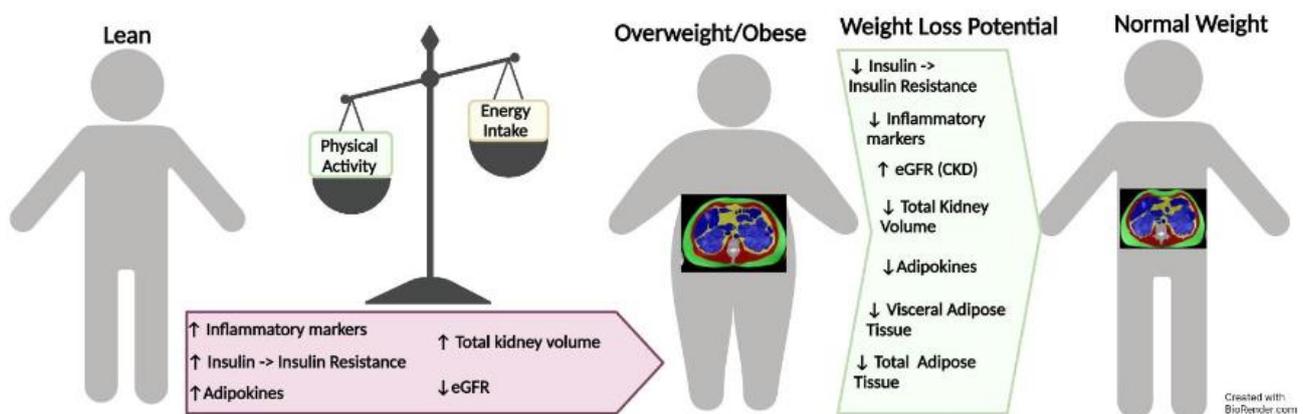


Figura 3. I pazienti ADPKD con obesità mostrano una velocità di progressione della malattia maggiore rispetto ai corrispettivi normopeso. Il mantenimento di uno stato di normopeso con buona attività fisica e gli interventi atti al calo ponderale possono rallentare la progressione dell'ADPKD, poiché possono indurre riduzione del TKV, della massa adiposa e dell'infiammazione sistemica (23).

A tutti i pazienti è raccomandato un controllo dell'introito di sale/sodio, non solo di grande aiuto nella gestione dell'ipertensione, ma potenzialmente anche in grado di sopprimere la sintesi di AVP andando a diminuire l'osmolarità urinaria (34). Per il principio di precauzione è suggerito un consumo moderato di caffè, poiché questo potrebbe andare a stimolare la produzione di AMPc e sostenere la crescita cistica, anche se non vi sono prove di una correlazione fra aumento del TKV e assunzione di caffeina. Viene fortemente incoraggiato un maggior introito idrico, poiché questo, nello stesso modo

in cui può agire il diminuito intake di sale/sodio, potrebbe andare a diminuire l'osmolarità urinaria, andando di conseguenza ad incentivare l'inibizione di AVP con conseguente soppressione di AMPc (10).

Interessanti prospettive di trattamento nutrizionale sono state ritrovate nell'adozione di specifici regimi alimentari, quali: restrizione calorica, digiuno intermittente classico e alcune sue varianti come il *time-restricted feeding*. La ragione di utilizzo di questi sistemi trova fondamento nell'effetto inibente esercitato sulla via di trasduzione di mTOR da parte della restrizione calorica, poiché nei pazienti ADPKD risulterebbe costantemente iperattiva, portando all'inibizione di AMPK e, di conseguenza, incoraggiando la proliferazione cellulare e lo sviluppo cistico. A seguito della restrizione il rapporto ATP/AMP diminuisce e si assiste all'attivazione di AMPK con conseguente inibizione di mTOR. Negli esperimenti su modelli animali di PKD (37), si è constatato che anche con una restrizione estremamente moderata, dell'ordine del 23% sulla quota alimentare giornaliera, taglio modesto che non comporta problematiche che possono innescare perdita di massa magra e malnutrizione, si hanno effetti di rallentamento della crescita delle cisti.

Con sempre maggior interesse si guarda ad un approccio chetogenico, utilizzato in diversi esperimenti su modello animale, mentre sono ancora molto scarsi i trial sull'uomo. Il razionale dietro l'utilizzo di tale regime nasce dalla scoperta dell'inflessibilità metabolica delle cellule delle cisti, esse infatti con un meccanismo paragonabile all'effetto Warburg, fanno affidamento esclusivo sulla glicolisi per produrre energia. Inducendo uno stato di chetosi si innesca una drastica diminuzione della disponibilità di glucosio e si induce uno stato di carenza di nutrienti che attiverrebbe, in maniera analoga alla restrizione calorica, il pattern di inibizione di mTOR. Inoltre, l'aumento degli acidi grassi circolanti porterebbe ad un maggiore uptake dei lipidi da parte delle cellule delle cisti, ma questi sarebbero inutilizzabili per loro, poiché incapaci di fare beta-ossidazione, conducendo quindi alla morte delle stesse per lipotossicità. Un'ulteriore responsabile degli effetti positivi della dieta chetogenica sembrerebbe essere l'aumento di BHB, il corpo chetonico principalmente prodotto in chetosi, che da solo avrebbe effetti modulanti la via di mTOR e AMPK difatti, su modello animale, si è constatato come la sola integrazione di BHB in una dieta *ad libitum* possa andare a simulare gli effetti indotti da una restrizione calorica (figura 4).

A sostegno dell'approccio chetogenico e dell'integrazione con BHB, Torres et al in un recente studio ipotizzano come i benefici visti anche con i vari regimi di digiuno intermittente non siano di per sé dovuti al taglio delle kcal, ma sarebbero in realtà dati dalla chetosi parziale indotta dal digiuno stesso, con conseguente aumento dei corpi chetonici circolanti, in particolare BHB (10,43).

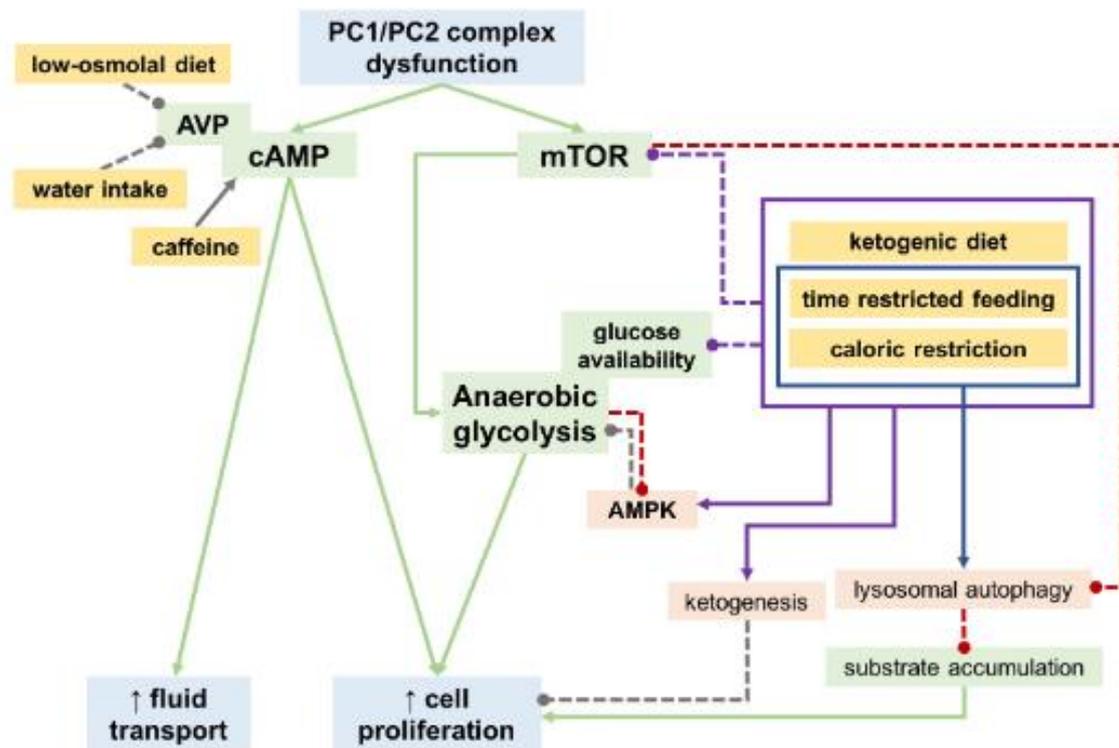


Figura 4. Una dieta a bassa osmolarità e l'aumentato intake idrico portano all'inibizione di AVP, e di conseguenza di AMPc, che a sua volta potrebbe essere favorito dall'assunzione di caffeina. Diete chetogeniche, TRF e restrizione calorica portano ad una diminuzione della disponibilità di glucosio con conseguente riduzione della glicolisi anaerobia, inibizione della via di mTOR e stimolazione di AMPK, portando ad una minor proliferazione cellulare (10).

Attività fisica

Dalla letteratura si rende noto come la malattia renale cronica e le sue complicazioni siano in grado di innescare un naturale calo della *fitness* dell'individuo, che si concretizza con un picco minimo all'ESRD e alla dialisi, con conseguente rischio di incorrere in sarcopenia ed ulteriore peggioramento della salute, innescando un ciclo di decadimento della capacità funzionale dell'individuo in grado di autoalimentarsi in maniera progressiva (56).

Come raccomandato dalle linee guida KDIGO 2021, in condizioni di CKD il mantenimento di almeno 150 minuti di attività alla settimana, sempre tenendo conto delle capacità fisiche e mentali del soggetto, ha dimostrato di avere effetti positivi sulla salute generale, andando a contrastare il decadimento funzionale e, di conseguenza, riducendo il rischio di mortalità (49). Inoltre, si agisce su numerosi fattori di rischio cardiovascolare e, nel caso dell'ADPKD, di crescita delle cisti, quali: pressione arteriosa, livelli di colesterolo, glicemia, profilo lipidico, prevenzione di sovrappeso, obesità e diabete con miglioramento dello stato di infiammazione generalizzata.

Rimane di fondamentale importanza ricordare anche gli effetti positivi dell'AF sulla salute psicologica della persona e di conseguenza sulla QoL, poiché nella popolazione più attiva si denota minor ansia, depressione e senso di solitudine (51).

Alla luce dei grandi benefici sulla salute fisica e mentale dovuti all'attività fisica, rimane indubbio come anche le persone affette da ADPKD devono mantenersi attive, esercitando però, particolari attenzioni; infatti, non dovranno essere praticati sport di contatto quali rugby, boxe, calcio e tanti altri, per evitare che traumi addominali possano andare a causare rottura delle cisti, con conseguenti emorragie e dolore (1). Inoltre, un'ulteriore motivo che rende necessario un certo grado di precauzione nei confronti dell'attività sportiva viene da recenti studi (51,59,60), grazie ai quali è emerso come i pazienti affetti da ADPKD mostrino un particolare profilo cardiovascolare e un'alterata risposta all'attività fisica, anche se ancora normotesi e con normali valori di GFR, difatti in questi soggetti, è facilmente riscontrabile una precoce ipertrofia ventricolare, e quando sottoposti ad esercizio fisico risultano esibire segni di precoce disfunzione diastolica, inoltre, durante l'AF sembra essere presente un'esaltata risposta del sistema autonomo simpatico, determinando come l'aumento di frequenza innescato dall'attività stessa necessita di più tempo per tornare ai livelli antecedenti l'inizio dell'esercizio rispetto ad una persona sana. Ulteriori esperimenti hanno poi constatato come anche in pazienti ADPKD normotesi e senza segni di ipertrofia ventricolare precoce si denoti un'alterata risposta all'esercizio fisico, infatti, questi mostrano una soglia anaerobica ridotta ed un minor consumo massimo di ossigeno, con la presenza di indici di possibile disfunzione endoteliale precoce.

Un'ulteriore beneficio dato da una maggior attività fisica in ADPKD viene mostrato dagli studi che hanno analizzato la correlazione fra la stessa e l'outcome post trapianto renale, evento che potrebbe essere possibile, e in molti casi desiderabile, per i numerosi pazienti affetti da malattia renale policistica. Da queste ricerche (55,57,62,64) emerge come coloro che mostrano un maggiore livello di AF nel periodo antecedente al trapianto abbiano un indice di sopravvivenza maggiore rispetto alla popolazione meno attiva, e come una maggiore attività fisica post trapianto sia significativamente associata ad un miglioramento del GFR a sei mesi dall'intervento, indicando un forte effetto dell'attività fisica sulla sopravvivenza post-intervento.

Qualità di vita

Così come la gestione dell'alimentazione e il mantenimento di uno stile di vita attivo, anche la valutazione della Qualità di vita (Quality of life, QoL) rimane un aspetto assolutamente da non trascurare durante tutta la vita di un paziente affetto da ADPKD, partendo dalla diagnosi e arrivando sino all'ESRD (15).

La letteratura si dimostra in comune accordo nel raccomandare il trattamento multidisciplinare per questa patologia, infatti aiuto e supporto nei confronti di tutte le problematiche, non solo di natura fisica, ma anche psicologica, sono stati visti avere risvolti positivi nella gestione e mantenimento di un miglior percorso terapeutico nei confronti di questa patologia (1).

Dai diversi studi si rende noto come con l'avanzare della malattia e il progressivo aumento delle dimensioni dei reni, a cui seguono un sempre crescente numero di comorbidità renali ed extrarenali, la QoL vada progressivamente a diminuire, portando il paziente a ridurre attività fisica, a socializzare meno con altre persone e ad essere meno propenso a seguire le direttive dei professionisti. Infatti, da un recente studio, si evince proprio come i pazienti con malattia più avanzata siano coloro a maggior rischio psicosociale, poiché mostrano i maggiori tassi di depressione clinicamente significativa, ansia per il futuro e *genetic guilt* (66–68).

Proprio alla luce della grande importanza che deve essere riservata alla giusta comprensione della situazione del paziente da parte del professionista, di recente sono stati sviluppati questionari specifici per l'ADPKD, quali ADPKD-IS e GPRI-ADPKD, strumenti che posseggono sufficiente sensibilità per essere in grado di indentificare correttamente la situazione fisica e psicologica del paziente, e di conseguenza fornire *feedback* più affidabili sullo stato generale della persona (15,68).

5 CONCLUSIONI

I risultati della ricerca sottolineano l'importanza del trattamento multidisciplinare nella malattia epatorenale policistica in cui il ruolo del dietista assume una grande importanza poiché, come emerso dai numerosi studi analizzati, sono presenti interessanti prospettive riguardo alle promettenti potenzialità date dall'adozione e dal mantenimento di specifici regimi alimentari e di uno stile di vita attivo in ADPKD nel contrasto di tale patologia, sempre in affiancamento al trattamento clinico e farmacologico esistente.

Non può e non deve essere trascurata nemmeno la situazione psicologica e sociale del paziente, poiché sottovalutare questo aspetto può portare ad una peggiore compliance ai vari trattamenti medici e dietoterapici, una minore adesione all'attività fisica e un maggiore rischio di sviluppo di comorbidità psicosociali quali ansia e depressione, rendendo ancora più difficile la convivenza con la malattia.

Maggiori e più approfonditi studi si rendono necessari in tale ambito, poiché molte evidenze provengono dal modello animale o da trial con coorti molto ridotte; ciononostante, non si possono ignorare le potenzialità di questi trattamenti in una patologia che colpisce oltre 12 milioni di persone nel mondo e al momento trova nel Tolvaptan l'unico farmaco approvato in grado di rallentare la progressione della malattia.

6 BIBLIOGRAFIA

1. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt KU, Gansevoort RT, Harris T, Horie S, et al. Rene Policistico Autosomico Dominante (ADPKD): sintesi della conferenza-dibattito organizzata da KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes).
2. Willey CJ, Blais JD, Hall AK, Krasa HB, Makin AJ, Czerwiec FS. Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in the European Union. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2022 Jul 28];32(8):1356–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27325254/>
3. Spithoven EM, Kramer A, Meijer E, Orskov B, Wanner C, Caskey F, et al. Analysis of data from the ERA-EDTA Registry indicates that conventional treatments for chronic kidney disease do not reduce the need for renal replacement therapy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2022 Aug 6];86(6):1244–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24827775/>
4. Blair HA. Tolvaptan: A Review in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. Vol. 79, *Drugs*. Springer International Publishing; 2019. p. 303–13.
5. Chebib FT, Torres VE. Core Curriculum in Nephrology Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Core Curriculum 2016. 2016 [cited 2022 Aug 4]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.07.037>
6. Lanktree MB, Guiard E, Li W, Akbari P, Haghghi A, Iliuta IA, et al. Intrafamilial Variability of ADPKD. *Kidney Int Rep* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2022 Aug 7];4(7):995. Available from: </pmc/articles/PMC6611955/>
7. Paterson AD, Magistroni R, He N, Wang K, Johnson A, Fain PR, et al. Progressive Loss of Renal Function Is an Age-Dependent Heritable Trait in Type 1 Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2005;16:755–62. Available from: www.jasn.org.
8. Ma M, Tian X, Igarashi P, Pazour GJ, Somlo S. Loss of cilia suppresses cyst growth in genetic models of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nature Publishing Group*. 2013;45(9).

9. Praetorius HA, Spring KR. Bending the MDCK Cell Primary Cilium Increases Intracellular Calcium.
10. Carriazo S, Perez-Gomez MV, Cordido A, García-González MA, Sanz AB, Ortiz A, et al. Dietary care for ADPKD patients: Current status and future directions. Vol. 11, *Nutrients*. MDPI AG; 2019.
11. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease [Internet]. Vol. 369, *www.thelancet.com*. 2007. Available from: www.thelancet.com
12. Grantham JJ, Mulamalla S, Swenson-Fields KI. Why kidneys fail in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology* 2011 7:10 [Internet]. 2011 Aug 23 [cited 2022 Aug 16];7(10):556–66. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrneph.2011.109>
13. Torres VE, King BF, Chapman AB, Brummer ME, Bae KT, Glockner JF, et al. Magnetic Resonance Measurements of Renal Blood Flow and Disease Progression in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2007;2:112–20. Available from: www.cjasn.org.
14. Soroka S, Alam A, Bevilacqua M, Girard LP, Komenda P, Loertscher R, et al. Updated Canadian Expert Consensus on Assessing Risk of Disease Progression and Pharmacological Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Can J Kidney Health Dis*. 2018 Oct 1;5.
15. Harris T, Sandford R, de Coninck B, Devuyst O, Drenth JPH, Ecker T, et al. European ADPKD Forum multidisciplinary position statement on autosomal dominant polycystic kidney disease care: European ADPKD Forum and Multispecialist Roundtable participants. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018 Apr 1;33(4):563–73.
16. Eriksson D, Karlsson L, Eklund O, Dieperink H, Honkanen E, Melin J, et al. Health-related quality of life across all stages of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2017;32:2106–11. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article/32/12/2106/3059482>
17. Pei Y, Obaji J, Dupuis A, Paterson AD, Magistroni R, Dicks E, et al. Unified Criteria for Ultrasonographic Diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2009;20:205–12. Available from: www.jasn.org

18. Pei Y, Hwang YH, Conklin J, Sundsbak JL, Heyer CM, Chan W, et al. Imaging-Based Diagnosis of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2015;26:746–53. Available from: www.jasn.org
19. Baker A, King D, Marsh J, Makin A, Carr A, Davis C, et al. Understanding the physical and emotional impact of early-stage ADPKD: experiences and perspectives of patients and physicians. 2015 [cited 2022 May 27]; Available from: <https://academic.oup.com/ckj/article/8/5/531/471837>
20. Lonardo MS, Guida B, Cacciapuoti N, di Lauro M, Cataldi M. Adult dominant polycystic kidney disease: A prototypical disease for pharmanutrition interventions. Vol. 20, *PharmaNutrition*. Elsevier B.V.; 2022.
21. Carriazo S, Perez-Gomez MV, Cordido A, García-González MA, Sanz AB, Ortiz A, et al. Dietary care for ADPKD patients: Current status and future directions. Vol. 11, *Nutrients*. MDPI AG; 2019.
22. di Iorio BR, Cupisti A, Bellasi A, Barbera V, di Lullo L. Nutritional therapy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Nephrol* [Internet]. 2018;31:635–43. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40620-018-0470-x>
23. Nowak KL, Steele C, Gitomer B, Wang W, Ouyang J, Chonchol MB. Overweight and obesity and progression of ADPKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2021 Jun 1;16(6):908–15.
24. Miskulin DC, Abebe KZ, Chapman AB, Perrone RD, Steinman TI, Torres VE, et al. Health-related quality of life in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and CKD stages 1-4: A cross-sectional study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014 Feb;63(2):214–26.
25. Fouque D, Alp Ikizler T. Editorial: Implementing low protein diets in clinical practice in patients with chronic kidney disease. [cited 2022 Oct 31]; Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article/35/10/1643/5918543>
26. Porta E la, Lanino L, Calatroni M, Caramella E, Avella A, Quinn C, et al. Volume Balance in Chronic Kidney Disease: Evaluation Methodologies and Innovation Opportunities. Review Article *Kidney Blood Press Res* [Internet]. 2021;46:396–410. Available from: <http://www.karger.com/Services/OpenAccessLicense>

27. Canaud B, Chazot C, Koomans J, Collins A. Update articles | artigo de atualização Fluid and hemodynamic management in hemodialysis patients: challenges and opportunities.
28. Ruiz-Hurtado G, Ruilope LM. Lesión microvascular y riñón en la hipertensión lesión microvascular y riñón en la hipertensión. Vol. 35, Hipertension y Riesgo Vascular. Ediciones Doyma, S.L.; 2018. p. 24–9.
29. Omede F, Zhang S, Johnson C, Daniel E, Zhang Y, Fields TA, et al. Dietary phosphate restriction attenuates polycystic kidney disease in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2020 [cited 2022 Oct 31];318:35–42. Available from: <http://www.ajprenal.org>
30. Klahr S, Breyer JA, Beck GJ, Dennis VW, Hartman JA, Roth D, et al. Dietary Protein Restriction, Blood Pressure Control, and the Progression of Polycystic Kidney Disease: Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Vol. 5, *Am. Soc. Nephrol.* 1995.
31. El-Damanawi R, Lee M, Harris T, Cowley LB, Bond S, Pavey H, et al. High water vs. ad libitum water intake for autosomal dominant polycystic kidney disease: a randomized controlled feasibility trial. [cited 2022 Sep 12]; Available from: <https://academic.oup.com/qjmed/article/113/4/258/5610088>
32. Wang CJ, Creed C, Winklhofer FT, Grantham JJ. Water prescription in autosomal dominant polycystic kidney disease: A pilot study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2011 Jan 1;6(1):192–7.
33. Wang CJ, Grantham JJ, Wetmore JB. The medicinal use of water in renal disease. *Kidney Int.* 2013;84(1):45–53.
34. Amro OW, Paulus JK, Noubary F, Perrone RD. Low Osmolar Diet and Adjusted Water Intake for Vasopressin Reduction in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Pilot Randomized Controlled Trial. Available from: www.ClinicalTrials.gov;
35. McKenzie KA, Tersmetter M, Torres VE, Harris PC, Chapman AB, Mrug M, et al. Relationship between caffeine intake and autosomal dominant polycystic kidney disease progression: a retrospective analysis using the CRISP cohort. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1182-0>
36. Nowak KL, Hopp K. Metabolic Reprogramming in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Evidence and Therapeutic Potential. *CJASN* [Internet]. 2020;15:577–84. Available from: <https://doi.org/10.2215/CJN.13291019>

37. Kipp KR, Rezaei M, Lin L, Dewey EC, Weimbs T. A mild reduction of food intake slows disease progression in an orthologous mouse model of polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2016;310:726–31. Available from: <http://www.ajprenal.org>
38. Li RJ, Liu Y, Liu HQ, Li J. Ketogenic diets and protective mechanisms in epilepsy, metabolic disorders, cancer, neuronal loss, and muscle and nerve degeneration. *J Food Biochem* [Internet]. 2020;44:13140. Available from: <https://doi.org/10.1111/jfbc.13140>
39. What is a Ketogenic Diet? Keto Diet Facts, Research, and Variations [Internet]. [cited 2022 Jul 5]. Available from: <https://charlifoundation.org/diet-plans/>
40. Strubl S, Oehm S, Torres JA, Grundmann F, Haratani J, Decker M, et al. Ketogenic dietary interventions in autosomal dominant polycystic kidney disease—a retrospective case series study: first insights into feasibility, safety and effects. Available from: <https://academic.oup.com/ckj/article/15/6/1079/6369511>
41. Weimbs T, Shillingford JM, Torres J, Kruger SL, Bourgeois BC. Emerging targeted strategies for the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease. Available from: https://academic.oup.com/ckj/article/11/suppl_1/i27/5232641
42. Warner G, Hein KZ, Nin V, Edwards M, Chini CCS, Hopp K, et al. Food restriction ameliorates the development of polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2016 May 1;27(5):1437–47.
43. Torres JA, Kruger SL, Broderick C, Amaralkhagva T, Agrawal S, Dodam JR, et al. Ketosis Ameliorates Renal Cyst Growth in Polycystic Kidney Disease. *Cell Metab*. 2019 Dec 3;30(6):1007-1023.e5.
44. Dachy A, Decuyper JP, Vennekens R, François Jouret ·, Mekahli D. Is autosomal dominant polycystic kidney disease an early sweet disease? *Pediatric Nephrology* [Internet]. 1:3. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05406-z>
45. Ong ACM, Torra R. Can ketogenic dietary interventions slow disease progression in ADPKD: what we know and what we don't. *Clin Kidney J* [Internet]. 2022 May 30 [cited 2022 Jun 18];15(6):1034–6. Available from: <https://academic.oup.com/ckj/article/15/6/1034/6571936>
46. Greenwood S, Bruen DM, Kingaard JJ, Munits M, Paimanta CS, Torres JA, et al. Ren.Nu, a Dietary Program for Individuals with Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease Implementing a Sustainable, Plant-Focused, Kidney-Safe, Ketogenic Approach with

Avoidance of Renal Stressors. 2022; Available from: <https://doi.org/10.3390/kidneydial2020020>

47. Testa F, Marchiò M, D'amico R, Giovanella S, Ligabue G, Fontana F, et al. GREASE II. A phase II randomized, 12-month, parallel-group, superiority study to evaluate the efficacy of a Modified Atkins Diet in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease patients. 2020 [cited 2022 May 27]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phanu.2020.100206>
48. Testa F, Marchiò M, Belli M, Giovanella S, Ligabue G, Cappelli G, et al. A pilot study to evaluate tolerability and safety of a modified Atkins diet in ADPKD patients. *PharmaNutrition*. 2019 Sep 1;9.
49. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Hou FF, Ix JH, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021 Mar 1;99(3):S1–87.
50. Aucella F. Physical Activity in ADPKD and CKD Patient. *Giornale di Tecniche Nefrologiche e Dialitiche*. 2015 Jul;27(3):204–9.
51. Mustata S, Groeneveld S, Davidson W, Ford G, Kiland K, Manns B. Effects of exercise training on physical impairment, arterial stiffness and health-related quality of life in patients with chronic kidney disease: a pilot study.
52. Aucella F, Battaglia Y, Bellizzi V, Bolignano D, Capitanini A, Cupisti A. Physical exercise programs in CKD: lights, shades and perspectives: a position paper of the “Physical Exercise in CKD Study Group” of the Italian Society of Nephrology.
53. Hellberg M, Höglund P, Svensson P, Clyne N. Randomized Controlled Trial of Exercise in CKD—The RENEXC Study. *Kidney Int Rep*. 2019 Jul 1;4(7):963–76.
54. Dungey M, Hull KL, Smith AC, Burton JO, Bishop NC. Inflammatory Factors and Exercise in Chronic Kidney Disease. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2013;2013:12. Available from: <http://dx>.
55. Masajtis-Zagajewska A, Muras K, Nowicki M. Effects of a structured physical activity program on habitual physical activity and body composition in patients with chronic kidney disease and in kidney transplant recipients. *Experimental and Clinical Transplantation*. 2019 Apr 1;17(2):155–64.

56. Zelle DM, Klaassen G, van Adrichem E, Bakker SJL, Corpeleijn E, Navis G. Physical inactivity: A risk factor and target for intervention in renal care. Vol. 13, *Nature Reviews Nephrology*. Nature Publishing Group; 2017. p. 152–68.
57. Galanti G, Stefani L, Mascherini G, Petri C, Corsani I, Francini • Lorenzo, et al. Short-term prospective study of prescribed physical activity in kidney transplant recipients. *Intern Emerg Med*. 11.
58. Ryu H, Yang YJ, Kang E, Ahn C, Yang SJ, Oh KH. Greater adherence to the dietary approaches to stop hypertension dietary pattern is associated with preserved muscle strength in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a single-center cross-sectional study. *Nutrition Research*. 2021 Sep 1;93:99–110.
59. Martinez-Vea A, Bardají A, Gutierrez C, García C, Peralta C, Marcas L, et al. Exercise blood pressure, cardiac structure, and diastolic function in young normotensive patients with polycystic kidney disease: A prehypertensive state. *American Journal of Kidney Diseases*. 2004 Aug;44(2):216–23.
60. Reinecke NL, Cunha TM, Heilberg IP, Higa EMS, Nishiura JL, Neder JA, et al. Exercise capacity in polycystic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014;64(2):239–46.
61. Baran O, Kaya C, Dogdu O, Zengin H, Karadavut S, Gedikli O, et al. Impairment of heart rate recovery index in autosomal-dominant polycystic kidney disease patients without hypertension Ozcan Orscelik, Ismail Kocyigit Impairment of heart rate recovery index in autosomal-dominant polycystic kidney disease patients without hypertension. 2012; Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=iblo20>
62. Rosas SE, Reese PP, Huan Y, Doria C, Cochetti PT, Doyle A. Pretransplant physical activity predicts all-cause mortality in kidney transplant recipients. Vol. 35, *American Journal of Nephrology*. 2012. p. 17–23.
63. Bellizzi V, Cupisti A, Capitanini A, Calella P, D'alessandro C. Physical Activity and Renal Transplantation. *Physical Activity and Renal Transplantation* [Internet]. 2014;39:212–9. Available from: www.karger.com/kbr
64. Gordon EJ, Prohaska TR, Gallant MP, Sehgal AR, Strogatz D, Yucel R, et al. Longitudinal analysis of physical activity, fluid intake, and graft function among kidney transplant recipients.

65. Oberdhan D, Schaefer F, Cole JC, Palsgrove AC, Dandurand A, Guay-Woodford L. Polycystic Kidney Disease–Related Disease Burden in Adolescents With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: An International Qualitative Study. *Kidney Med.* 2022 Mar 1;4(3).
66. Rizk D, Jurkovitz C, Veledar E, Bagby S, Baumgarten DA, Rahbari-Oskoui F, et al. Quality of life in autosomal dominant polycystic kidney disease patients not yet on dialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2009 Mar 1;4(3):560–6.
67. Simms RJ, Mean Thong K, Dworschak GC, Ong AC. Predictors of recurrent AKI. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2013;66:1130–40. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article/31/7/1130/1751693>
68. Id PN, Hannan E, Né Dicte Sautenet B, Ju A, Perrone RD, Burnette E, et al. Patient-reported outcome measures for pain in autosomal dominant polycystic kidney disease: A systematic review. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252479>
69. Tran WC, Huynh D, Chan T, Chesla CA, Park M. Understanding barriers to medication, dietary, and lifestyle treatments prescribed in polycystic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2017 Jul 5;18(1).
70. Muto S, Ando M, Nishio S, Hanaoka K, Ubara Y, Narita I, et al. The relationship between liver cyst volume and QOL in Japanese ADPKD patients. *Clin Exp Nephrol* [Internet]. 1234;24:314–22. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10157-019-01830-6>
71. Wijnands TFM, Neijenhuis MK, Kievit W, Nevens F, Hogan MC, Torres VE, et al. Evaluating health-related quality of life in patients with polycystic liver disease and determining the impact of symptoms and liver volume. 2013;
72. Torres VE. Polycystic Liver Disease. 1995 [cited 2022 Jul 30];115:44–52. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/424395>
73. Anderegg MA, Dhayat NA, Sommer G, Semmo M, Huynh-Do U, Vogt B, et al. Quality of Life in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Patients Treated With Tolvaptan. *Kidney Med.* 2020 Mar 1;2(2):162–71.
74. Tong A, Tunnicliffe DJ, Lopez-Vargas P, Mallett A, Patel C, Savige J, et al. Identifying and integrating consumer perspectives in clinical practice guidelines on autosomal-dominant polycystic kidney disease SUMMARY AT A GLANCE. 2015;

75. Oberdhan D, Cole JC, Krasa HB, Cheng R, Czerwiec FS, Hays RD, et al. Development of the Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Impact Scale: A New Health-Related Quality-of-Life Instrument. *American Journal of Kidney Diseases*. 2018 Feb 1;71(2):225–35.