



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ (ΠΜΣ)**

**"Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική  
Βιοπληροφορική"**

**Διπλωματική εργασία**

*Δημιουργία πρωτοκόλλου προοπτικής μελέτης σειράς με θέμα την χρήση της  
εργοσπιρομετρίας για την αξιολόγηση της καρδιοαναπνευστικής εφεδρείας ασθενών  
με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου πριν και μετά την μεταμόσχευση νεφρού*

**Πέλλα Εύα**

**Ειδικευόμενη Ιατρός Νεφρολογίας**

**Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια Πανεπιστημίου Θεσσαλίας**

**ΑΜ: 00331**

**Επιβλέπων Καθηγητής: Στεφανίδης Ιωάννης**

**Τριμελής Επιτροπή: Στεφανίδης Ιωάννης, Δοξάνη Χρυσούλα, Δαρδιώτης Ευθύμιος**

**Λάρισα, Σεπτέμβριος 2022**



**UNIVERSITY OF THESSALY  
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES  
FACULTY OF MEDICINE**



**POSTGRADUATE PROGRAMME (MSc)**

**«Research Methodology in Biomedicine, Biostatistics and Clinical  
Bioinformatics at University of Thessaly»**

**Diploma Dissertation**

Protocol for a prospective cohort study entitled: “Cardiopulmonary reserve of end-stage kidney disease patients assessed with ergospirometry before and after renal transplantation”

**Pella Eva**

**Resident Doctor of Nephrology**

**MSc Student of University of Thessaly**

**ID number: 00331**

**Supervisor: Prof. Stefanidis Ioannis**

**Board members: Stefanidis Ioannis, Doxani Chrysoula, Dardiotis Euthimios**

**Larisa, September 2022**

# Πρόλογος

Η συγκεκριμένη διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος "Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική" και πραγματεύεται την συγγραφή ενός πρωτοκόλλου για τη διενέργεια μιας προοπτικής μελέτης παρατήρησης με θέμα την χρήση της εργοσπιρομετρίας ως προς την αξιολόγηση της καρδιοαναπνευστικής εφεδρείας ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου πριν και μετά την μεταμόσχευση νεφρού.

Εκφράζω θερμές ευχαριστίες στον επιβλέποντα καθηγητή της εργασίας μου, κ. Στεφανίδη Ιωάννη, ο οποίος από την εποχή των φοιτητικών μου σπουδών στην Ιατρική σχολή του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, μου έδωσε το ερέθισμα να ασχοληθώ και μετέπειτα να επιλέξω την ειδικότητα της Νεφρολογίας. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον καθηγητή κ. Ζιντζαρά Ηλία τόσο για τις γνώσεις τις οποίες αποκόμισα από την διδασκαλία του σε όλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος, αλλά πρωτίστως για την αγάπη που μου εμφύσησε για την Ερευνητική Ιατρική Μεθοδολογία και το χρόνο που διέθεσε για την εκπαίδευση μου.

# Πίνακας Περιεχομένων

<b>Περίληψη</b> .....	6
<b>Abstract</b> .....	7
<b>Σκεπτικό και Αναδρομή</b> .....	8
<b>Σκοπός της μελέτης</b> .....	11
Κύριος σκοπός .....	11
Δευτερεύοντες σκοποί .....	11
<b>Συμμετέχοντες στην μελέτη</b> .....	11
Πληθυσμός Μελέτης.....	12
Κριτήρια Εισαγωγής .....	12
Κριτήρια Αποκλεισμού .....	12
<b>Σχεδιασμός μελέτης</b> .....	12
Screening και Καταλληλότητα .....	13
Έγγραφη συναίνεση κατόπιν ενημέρωσης.....	13
Αρχική επίσκεψη – Αξιολόγηση.....	13
Επίσκεψη 1.....	13
Επίσκεψη 2.....	14
Πρόωρη Αποχώρηση Συμμετεχόντων .....	14
Τέλος Μελέτης.....	14
<b>Περιγραφή των μεθόδων αξιολόγησης</b> .....	14
Εργοσπιρομετρία ή καρδιοαναπνευστική δοκιμασία άσκησης (CPET): .....	14
<i>Βαθμονόμηση του συστήματος</i> .....	14
<i>Εκτέλεση εργοσπιρομετρίας/CPET</i> .....	14
Σπιρομέτρηση .....	15
<b>Στατιστική Ανάλυση</b> .....	16
Καταληκτικά Σημεία.....	16
<i>Πρωτεύον καταληκτικό σημείο:</i> .....	16
<i>Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία:</i> .....	16
Καθορισμός Μεγέθους Δείγματος .....	16
Ανάλυση Δεδομένων .....	17
<b>Πολιτική Δημοσιοποίησης</b> .....	18

<b>Χρηματοδότηση .....</b>	<b>18</b>
<b>Αναφορές.....</b>	<b>19</b>

# Περίληψη

Η βέλτιστη θεραπεία για ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) τελικού σταδίου είναι η μεταμόσχευση νεφρού. Σχετίζεται, όπως αναφέρει η βιβλιογραφία με διπλάσια τουλάχιστον επιβίωση σε σύγκριση με την αιμοκάθαρση ή την περιτοναϊκή κάθαρση, μειωμένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και βελτίωση της ποιότητας ζωής αυτού του πληθυσμού. Η εργοσπιρομετρία ή η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία άσκησης, όπως ευρέως αναφέρεται, θεωρείται η μέθοδος εκλογής για την αξιολόγηση της καρδιοαναπνευστικής εφεδρείας διαφόρων ομάδων ασθενών, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών με XNN. Με βάση τα παραπάνω, η συγκεκριμένη προοπτική μελέτη σειράς έχει ως στόχο να αξιολογήσει την καρδιοαναπνευστική εφεδρία ασθενών με XNN τελικού σταδίου πριν και μετά τη μεταμόσχευση νεφρού, χρησιμοποιώντας την εργοσπιρομετρία. Η μελέτη αυτή θα συμπεριλάβει ασθενείς με XNN τελικού σταδίου που παρακολουθούνται στο «Ιπποκράτειο» Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, οι οποίοι είναι προγραμματισμένοι να υποβληθούν σε μεταμόσχευση νεφρού από ζώντα δότη και υγιή άτομα αντιστοιχικής ηλικίας (ομάδα ελέγχου). Οι ασθενείς με XNN τελικού σταδίου θα υποβληθούν σε εργοσπιρομετρία, καθώς και σε εργαστηριακές εξετάσεις ρουτίνας, δύο εβδομάδες πριν τη μεταμόσχευση νεφρού καθώς και έξι μήνες μετεγχειρητικά. Οι συμμετέχοντες στην ομάδα ελέγχου θα αξιολογηθούν μόνο μία φορά. Οι αλλαγές στη μέγιστη επιτευχθείσα πρόσληψη οξυγόνου (peak oxygen uptake,  $VO_{2peak}$ ) πριν και μετά τη μεταμόσχευση νεφρού θα είναι το πρωτεύον καταληκτικό σημείο. Ευελπιστούμε ότι τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης θα συντελέσουν στην εν τω βάθει κατανόηση του τρόπου με τον οποίο η μεταμόσχευση νεφρού επηρεάζει την καρδιοαναπνευστική εφεδρία αυτών των ασθενών.

**Λέξεις κλειδιά:** χρόνια νεφρική νόσος, μεταμόσχευση νεφρού, εργοσπιρομετρία, καρδιοαναπνευστική δοκιμασία άσκησης

# Abstract

The optimal treatment in patients with end-stage kidney disease (ESKD) is kidney transplantation. It is associated with a 2-fold longer survival compared to hemodialysis (HD) or peritoneal dialysis (PD) and reduced cardiovascular morbidity as well as improved quality of life of these patients. Ergospirometry or cardiopulmonary exercise testing is the gold-standard method for evaluation of cardiovascular reserve in different patient groups, including chronic kidney disease (CKD) patients. Thus, with this prospective cohort study we will attempt to evaluate cardiovascular reserve assessed with ergospirometry in patients with ESKD before and after kidney transplantation. This study will include ESKD patients monitored in 'Hippokrateion' General Hospital in Thessaloniki scheduled for kidney transplantation from a living donor and age-matched healthy individuals (control group). ESKD patients will be evaluated with ergospirometry, as well as with routine laboratory tests, two weeks before kidney transplantation as well as six months post-operatively. Controls will be evaluated only at baseline. Changes in peak oxygen uptake (VO<sub>2</sub>peak) before and after kidney transplantation will be the primary endpoint. We hope that the findings will shed light to the way that kidney transplantation affects cardiovascular reserve.

**Key words:** chronic kidney disease, kidney transplantation, ergospirometry, cardiopulmonary exercise testing

## Σκεπτικό και Αναδρομή

Η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) αποτελεί πρωτεύον πρόβλημα της δημόσιας υγείας, προσβάλλοντας έναν στους δέκα ενήλικες στις χώρες του δυτικού κόσμου [1]. Οι ασθενείς με XNN παρουσιάζουν διπλάσια θνητότητα σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό [2]. Ο υψηλός καρδιαγγειακός κίνδυνος εξαιτίας της εκτεταμένης αθηροσκλήρυνσης καθώς και αυξημένης αρτηριοσκλήρυνσης του αγγειακού τοιχώματος αποτελεί τον βασικότερο αίτιο της θνητότητας των ασθενών με XNN [3]. Οι ασθενείς με XNN χαρακτηρίζονται από ένα ιδιαίτερα επιβαρυνμένο καρδιαγγειακό «προφίλ» με τον κίνδυνο των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε αυτόν τον πληθυσμό να αυξάνει με την εξέλιξη της XNN προς το τελικό στάδιο [3,4]. Η παρουσία «κλασσικών» παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με καρδιαγγειακή νοσηρότητας και θνητότητα (όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η ηλικία, η δυσλιπιδαιμία, το κάπνισμα και η αρτηριακή υπέρταση), καθώς και ειδικών για τη XNN παραγόντων κινδύνου (αναιμία, διαταραχές ασβεστίου-φωσφόρου κ.α.) συμβάλουν σε αυτόν τον πολύ υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας [5].

Οι ασθενείς με XNN παρουσιάζουν ιδιαίτερα χαμηλή φυσική επάρκεια, κάτι το οποίο τους περιορίζει ακόμα και στις πιο απλές καθημερινές τους δραστηριότητες [6]. Η μειωμένη ικανότητα για άσκηση είναι σημαντικό χαρακτηριστικό των ασθενών με XNN, ιδιαίτερα των ασθενών με XNN τελικού σταδίου [7] και αποτελεί προγνωστικό δείκτη νοσηρότητας και θνητότητας [8–10]. Αιτιολογικά πολλοί παράγοντες ενοχοποιούνται για τη μειωμένη ικανότητα αυτών των ασθενών για σωματική άσκηση. Οι διαταραχές της καρδιακής λειτουργίας, οι ανωμαλίες των σκελετικών μυών (λειτουργικές και μορφολογικές), η αναιμία, η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, καθώς και άλλες παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με την χρόνια ουραιμία, οδηγούν τους ασθενείς αυτούς σε μειωμένη σωματική δραστηριότητα [7]. Ως αποτέλεσμα, στα πλαίσια ενός φαύλου κύκλου οι ασθενείς οδηγούνται σε σοβαρή μείωση της φυσικής τους ικανότητας για άσκηση, σε συνεχή κόπωση, κοινωνική απομόνωση και τελικά υποβάθμιση της ποιότητας ζωής τους [11].

Η εργοσπιρομετρία ή καρδιοαναπνευστική δοκιμασία άσκησης (cardiopulmonary exercise testing, CPET), όπως αναφέρεται επίσης ευρέως, θεωρείται η εξέταση εκλογής (gold standard) για την εκτίμηση της μειωμένης δυνατότητας για άσκηση, προσφέροντας την δυνατότητα της ταυτόχρονης εκτίμησης της αναπνευστικής και καρδιαγγειακής, και μεταβολικής απάντησης σε συγκεκριμένο βαθμό άσκησης, παρέχοντας έτσι πληροφορίες για την φυσική επάρκεια, την ανταλλαγή των αερίων μέσω των πνευμόνων, την αναπνευστική εφεδρεία και την καρδιακή λειτουργία [12]. Η εργοσπιρομετρία/CPET αποτελεί το βέλτιστο εργαλείο για την διαφορική διάγνωση καταστάσεων που σχετίζονται με ελαττωμένη καρδιοαναπνευστική εφεδρεία και χρησιμοποιείται εδώ και χρόνια για την προεγχειρητική εκτίμηση διαφόρων πληθυσμών ασθενών. Παράλληλα αποτελέσματα μελετών επισημαίνουν ότι τιμές των παραμέτρων που προκύπτουν από την εργοσπιρομετρία/CPET σχετίζονται σε σημαντικό βαθμό με τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για διαστρωμάτωση κινδύνου για την εμφάνισή τους [13,14].



Σύμφωνα με την Αμερικανική Θωρακική Εταιρεία (American Thoracic Society, ATS) και το Αμερικανικό Κολέγιο Ιατρών Θώρακος (American College of Chest Physicians ACCP), η χρήση της εργοσπιρομετρίας/CPET στην κλινική πράξη ενδείκνυται για: 1) την αιτιολογική διερεύνηση της δύσπνοιας - μειωμένης ανοχής στην άσκηση και των μηχανισμών της (συννοσηρότητα, αγνώστου αιτιολογίας δύσπνοια), 2) την λειτουργική καθώς και προγνωστική εκτίμηση του ασθενή με γνωστή καρδιαγγειακή ή αναπνευστική, 3) την εκτίμηση της εξέλιξης της νόσου και της ανταπόκρισης στη θεραπεία, 4) την προεγχειρητική εκτίμηση κινδύνου, 5) τον καθορισμό του προγράμματος σωματικής άθλησης σε υγιείς, αθλητές και ασθενείς με καρδιοαναπνευστικά νοσήματα, 6) την εκτίμηση της αναπηρίας και 7) ως εργαλείου προμεταμοσχευτικού ελέγχου [13].

Στην κλινική πράξη, κατά την διάρκεια της εργοσπιρομετρίας/CPET μετρώνται απευθείας και υπολογίζονται με ειδικούς αλγορίθμους, συνεχώς, σε κάθε αναπνοή του ασκούμενου, ένας μεγάλος αριθμός παραμέτρων συμπεριλαμβανομένων μεταβλητών ρουτίνας (π.χ. καρδιακή συχνότητα, αρτηριακή πίεση, εφαρμοζόμενο έργο) και πιο εξειδικευμένων μεταβλητών καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας [πχ. ρυθμός πρόσληψης οξυγόνου ( $\text{VO}_2$ ) και ρυθμός αποβολής του παραγόμενου διοξειδίου του άνθρακα ( $\text{VCO}_2$ )]. Η πληθώρα των πληροφοριών που συλλέγονται επιτρέπει την αξιολόγηση όλων των συστημάτων που εμπλέκονται στην μεταφορά οξυγόνου από τον ατμοσφαιρικό αέρα μέχρι τα μιτοχόνδρια [15]. Οι κυριότερες μεταβλητές που αξιολογούνται κατά την διάρκεια της εργοσπιρομετρίας/CPET είναι οι ακόλουθες [12].

<b><math>\text{VO}_2\text{max}</math></b> , μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου (ml/min ή L/min)	Η μέγιστη τιμή $\text{VO}_2$ που επιτυγχάνεται στο τέλος της άσκησης αυξανόμενου έργου.
<b><math>\text{VO}_2\text{peak}</math></b> , μέγιστη επιτευχθείσα πρόσληψη οξυγόνου (ml/min ή L/min ή ml/kg/min)	Η τιμή πρόσληψης οξυγόνου (μέγιστη) που παρατηρείται κατά την μέγιστη δοκιμασία άσκησης. Στην πράξη χρησιμοποιείται αντί της $\text{VO}_2\text{max}$ .
<b>Respiratory exchange ratio (RER)</b> , πηλίκο ανταλλαγής αερίων	Ο λόγος της παραγωγής $\text{CO}_2$ προς την κατανάλωση $\text{O}_2$ ( $\text{VCO}_2/\text{VO}_2$ ).
<b>Pulmonary ventilation (VE)</b> , αερισμός κατά λεπτό (L/min)	Ο όγκος αέρα που εκπνέεται σε ένα min.
<b>Ventilatory equivalents for <math>\text{O}_2(\text{VE}/\text{VO}_2)</math> and <math>\text{CO}_2(\text{VE}/\text{VCO}_2)</math></b> , αναπνευστικό ισοδύναμο για $\text{O}_2$ και $\text{CO}_2$	Ο λόγος του πνευμονικού αερισμού προς την πρόσληψη $\text{O}_2$ ( $\text{VE}/\text{VO}_2$ ) και ο λόγος του πνευμονικού αερισμού προς την παραγωγή $\text{CO}_2(\text{VE}/\text{VCO}_2)$
<b>End-tidal <math>\text{CO}_2</math> partial pressure (PETCO<sub>2</sub>)</b>	Η μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα στο τέλος της εκπνοής και η μερική πίεση του οξυγόνου στο τέλος της εκπνοής

τελοεκπνευστική πίεση διοξειδίου  
του άνθρακα (mmHg)

<b>Anaerobic threshold (AT),</b> αναερόβιος ουδός (AT)  (ml/min, L/min ή ml/kg/min)	Αποτελεί την τιμή της πρόσληψης οξυγόνου πάνω από την οποία ο αναερόβιος μεταβολισμός ενισχύει την αερόβια παραγωγή ATP. Σε εκείνο το σημείο παρατηρείται δυσανάλογη αύξηση του κατά λεπτό αερισμού σε σχέση με το $\text{VO}_2$
<b>Oxygen pulse (<math>\text{VO}_2/\text{HR}</math>),</b> οξυγόνο παλμού  (ml $\text{O}_2$ /heart beat)	Ο λόγος μεταξύ του $\text{VO}_2$ και της καρδιακής συχνότητας. Αποτελεί ανάλογο όγκου παλμού
<b>Inspiratory Capacity (IC),</b> εισπνευστική χωρητικότητα  (L ή ml)	Ο μέγιστος όγκος αέρα που μπορεί να εισπνευσθεί, σε μια ήρεμη εκπνοή.

Η βέλτιστη θεραπεία για ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) τελικού σταδίου είναι η μεταμόσχευση νεφρού. Σχετίζεται, όπως αναφέρει η βιβλιογραφία με διπλάσια τουλάχιστον επιβίωση σε σύγκριση με την αιμοκάθαρση ή την περιτοναϊκή κάθαρση, μειωμένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και βελτίωση της ποιότητας ζωής αυτού του πληθυσμού [16,17]. Ανασκοπώντας την βιβλιογραφία, διάφορες μελέτες έχουν αξιοποιήσει το CPET για την εκτίμηση της καρδιοαναπνευστικής εφεδρείας σε ασθενείς με XNN, συμπεριλαμβανομένων αυτών με τελικού σταδίου XNN υπό εξωνεφρική κάθαρση και μεταμοσχευμένους [18–20]. Πιο συγκεκριμένα, οι τιμές της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου κατά την διάρκεια της εργοσπιρομετρίας/CPET φαίνεται να είναι μειωμένες σε ασθενείς με XNN συγκριτικά με αυτούς χωρίς XNN [18], και μάλιστα φαίνεται πως παρουσιάζουν περαιτέρω επιδείνωση σε προχωρημένα στάδια XNN [20]. Είναι αξιοσημείωτο πως σε ό,τι αφορά τους ασθενείς με XNN τελικού σταδίου (προενταξιακούς και υπό εξωνεφρική κάθαρση), οι τελευταίοι παρουσιάζουν σημαντικά χαμηλότερες τιμές μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου σε σύγκριση με όσους έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού, υποδηλώνοντας ότι η μεταμόσχευση νεφρού παίζει σημαντικό ρόλο στην βελτίωση της καρδιοαναπνευστικής τους εφεδρείας [19]. Υπό το πρίσμα των παραπάνω, η ευελπιστούμε ότι τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης θα συντελέσουν στην εν τω βάθει κατανόηση του τρόπου με τον οποίο η μεταμόσχευση νεφρού επηρεάζει την καρδιοαναπνευστική εφεδρεία αυτών των ασθενών.

# Σκοπός της μελέτης

## Κύριος σκοπός

Η αξιολόγηση της μέγιστης επιτευχθείσας πρόσληψης οξυγόνου ( $VO_{2peak}$ ), ασθενών με ΧΝΝ τελικού σταδίου πριν και μετά την μεταμόσχευση νεφρού.

## Δευτερεύοντες σκοποί

- Θα αξιολογηθεί και η μεταβολή και των υπολοίπων παραμέτρων της εργοσπιρομετρίας/CPET πριν και μετά την μεταμόσχευση νεφρού δηλαδή:

- το πηλίκο ανταλλαγής αερίων [RER],
- ο κατά λεπτό αερισμός [VE],
- τα αναπνευστικά ισοδύναμα για  $O_2$  και  $CO_2$  [VE/ $VO_2$ , VE/ $VCO_2$ ],
- η τελοεκπνευστική πίεση διοξειδίου του άνθρακα [PET $CO_2$ ],
- ο αναερόβιος ουδός [AT],
- το οξυγόνο παλμού [ $VO_2$ /HR],
- η εισπνευστική χωρητικότητα [IC]

- Θα αξιολογηθεί και η μεταβολή και των παραμέτρων της σπιρομέτρησης πριν και μετά την μεταμόσχευση νεφρού δηλαδή:

- ο βίαια εκπνεόμενος όγκος αέρα στο πρώτο δευτερόλεπτο (FEV1)
- η βίαιη ζωτική χωρητικότητα (FVC)
- η λόγος FEV1/FVC
- η ολική πνευμονική χωρητικότητα (TLC)
- ο υπολειπόμενος όγκος (RV)

- Θα πραγματοποιηθεί έλεγχος διάφορων αιματολογικών και βιοχημικών εργαστηριακών παραμέτρων ρουτίνας πριν και μετά την μεταμόσχευση νεφρού και θα αξιολογηθεί η μεταβολή τους, όπως: αιμοσφαιρίνη (Hb), αιματοκρίτης (Hct), λευκά αιμοσφαίρια (WBC), αιμοπετάλια (PLT), γλυκόζη νηστείας, ουρία, κρεατινίνη, παραθορμόνη, ηλεκτρολύτες ορού, φερριτίνη, σίδηρος, κρεατινοφωσφοκινάση (CPK), τρανσαμινάσες (SGOT και SGPT), γ-γλουταμυλοτρανσφεράση (γGT), αλκαλική φωσφατάση (ALP), γαλακτική αφυδρογονάση (LDH), χοληστερίνη (ολική, LDL και HDL), τριγλυκερίδια, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και νατριουρητικό πεπτίδιο Β (BNP).

## Συμμετέχοντες στην μελέτη

## **Πληθυσμός Μελέτης**

Θα συμπεριληφθούν ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου (προενταξιακοί ή υπό εξωνεφρική κάθαρση, αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση) που παρακολουθούνται στο «Ιπποκράτειο» Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης προγραμματισμένοι να υποβληθούν σε μεταμόσχευση νεφρού από ζώντα δότη.

## **Κριτήρια Εισαγωγής**

- Ασθενείς ηλικίας >18 ετών.
- Ασθενείς προγραμματισμένοι να υποβληθούν σε μεταμόσχευση νεφρού από ζώντα δότη.
- Ικανότητα για άσκηση σε κυκλοεργόμετρο.
- Ικανότητα κατανόησης και παροχής γραπτής ενυπόγραφης συγκατάθεσης για τη συμμετοχή στη μελέτη.

## **Κριτήρια Αποκλεισμού**

- Ασθενείς με μετεγχειρητικές επιπλοκές
- Ασθενείς με κάποια από τις απόλυτες και σχετικές αντενδείξεις διενέργειας CPET σύμφωνα με την Αμερικανική Θωρακική Εταιρεία (American Thoracic Society, ATS) και το Αμερικανικό Κολέγιο Ιατρών Θώρακος (American College of Chest Physicians ACCP) [13], όπως:
  - έμφραγμα του μυοκαρδίου (σε διάστημα εντός 6 μηνών)
  - ασταθής στηθάγχη
  - συμπτωματική στένωση αορτικής βαλβίδας
  - κορεσμός αιμοσφαιρίνης, σε ηρεμία <85%
  - αρρυθμίες που προκαλούν αιμοδυναμική αστάθεια
  - οξεία πνευμονική εμβολή ή πνευμονικό έμφρακτο
  - πιθανό διαχωριστικό ανεύρυσμα αορτής
  - πνευμονικό οίδημα
  - σοβαρή, αρτηριακή υπέρταση σε ηρεμία (συστολική αρτηριακή πίεση >200 mmHg ή διαστολική αρτηριακή πίεση >120 mmHg)
  - ορθοπεδικές παθήσεις που δεν επιτρέπουν την άσκηση
- Ασθενείς με ενεργή κακοήθεια ή άλλες παθήσεις που συνδέονται με δυσμενή πρόγνωση (π.χ. ηπατική ανεπάρκεια τελικού σταδίου).
- Ενεργός λοίμωξη που επηρεάζει την ικανότητα για άσκηση.

## **Σχεδιασμός μελέτης**

## **Screening και Καταλληλότητα**

Η αρχική αξιολόγηση θα γίνει ελέγχοντας όλους τους ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου (προενταξιακοί ή υπό εξωνεφρική κάθαρση, αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση) που παρακολουθούνται στο «Ιπποκράτειο» Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης προγραμματισμένοι να υποβληθούν σε μεταμόσχευση νεφρού από ζώντα δότη, μέσα από το ηλεκτρονικό αρχείο τους στο οποίο βρίσκονται αποθηκευμένες όλες οι πληροφορίες που απαιτούνται. Οι κατάλληλοι ασθενείς θα καλούνται προγραμματισμένα όπου ο ερευνητής θα τους ενημερώνει για την μελέτη.

## **Έγγραφη συναίνεση κατόπιν ενημέρωσης**

Οι ασθενείς που θα συμμετέχουν στη μελέτη θα πρέπει κατά την αρχική επίσκεψη να υπογράψουν έγγραφη συναίνεση κατόπιν ενημέρωσης. Η ενημέρωση θα γίνεται από τον κύριο ερευνητή της μελέτης και θα υπογράφονται δυο (2) αντίγραφα της συγκατάθεσης. Ένα θα φυλάσσεται στο φάκελο της μελέτης και το δεύτερο θα παραδίνεται στον ασθενή. Επίσης, θα αναγράφεται η ημερομηνία παραχώρησης της συγκατάθεσης και θα υπογράφεται και από τον κύριο ερευνητή. Οι ασθενείς δικαιούνται να άρουν τη συγκατάθεσή τους όποτε επιθυμούν.

## **Αρχική επίσκεψη – Αξιολόγηση**

Οι ασθενείς θα αξιολογηθούν για την καταλληλότητα της συμμετοχής τους στη μελέτη και θα υπογράψουν το έντυπο συγκατάθεσης αφού ενημερωθούν αναλυτικά. Θα ληφθεί ιατρικό ιστορικό και καταγραφή της συγχρηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής, θα γίνει καταμέτρηση των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών (βάρος, ύψος, ΔΜΣ) και λεπτομερής κλινική εξέταση. Επίσης θα γίνει συλλογή δειγμάτων αίματος για τη διεξαγωγή εργαστηριακών εξετάσεων ρουτίνας.

## **Επίσκεψη 1**

Η αξιολόγηση θα λάβει χώρα δύο εβδομάδες πριν από την ημερομηνία που έχει προγραμματιστεί η επέμβαση για λήψη νεφρικού μοσχεύματος. Οι ασθενείς θα έχουν λάβει αναλυτικές οδηγίες έτσι, ώστε το πρωί της εξέτασης να απέχουν από το κάπνισμα και από άσκηση, να έχουν φάει κάτι ελαφρύ 2 ώρες πριν την δοκιμασία και να προσέλθουν στην εξέταση με κατάλληλη ένδυση και υπόδηση. Οι ασθενείς θα έχουν λάβει την καθιερωμένη τους φαρμακευτική αγωγή. Θα καταγραφεί εκ νέου η συγχρηγούμενη φαρμακευτική αγωγή, θα γίνει μέτρηση των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών (βάρος, ύψος, ΔΜΣ) και κλινική εξέταση.

Πριν την έναρξη της εργοσπιρομετρίας/CPET, θα προηγηθεί σπιρομέτρηση για την μέτρηση των FVC, FEV1, VC και IC. Πριν από την εκτέλεση κάθε δοκιμασίας άσκησης θα προηγείται βαθμονόμηση της συσκευής. Η εργοσπιρομετρία/CPET θα πραγματοποιηθεί σε κυκλικό εργόμετρο, καταγράφοντας συνεχώς τον κορεσμό αρτηριακού αίματος, την αρτηριακή πίεση, την καρδιακή συχνότητα, και πραγματοποιώντας ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών. Οι εξεταζόμενοι θα αναπνέουν έχοντας τοποθετημένο στο πρόσωπό τους ειδικό επιστόμιο και θα πραγματοποιήσουν ένα πρωτόκολλο με έργο που αυξάνεται σταθερά, το οποίο περιλαμβάνει 2-3 λεπτά που ο ασθενής θα αναπνέει σε ηρεμία, 3 λεπτά πηδαλίου χωρίς να έχει το εργόμετρο αντίσταση και στη συνέχεια αύξηση του έργου σταδιακά κατά 10-20 Watt/min. Η δοκιμασία θα

συνεχιστεί έως ότου επέλθει εξάντληση, ή μέχρι την εκδήλωση συμπτωμάτων ή σημείων που υποδεικνύουν ότι η εξέταση πρέπει να διακοπεί (π.χ. σοβαρή δύσπνοια ή ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις). Το μέγεθος της αύξησης του έργου θα έχει καθοριστεί πριν από την έναρξη της άσκησης, με συνεκτίμηση των παραμέτρων της σπυρομέτρησης και της σωματικής δραστηριότητας του ασθενούς, έτσι ώστε η δοκιμασία να έχει διάρκεια συνολικά 10-12 λεπτά.

Οι παραπάνω μετρήσεις θα πραγματοποιηθούν και στους συμμετέχοντες στη μελέτη ως ομάδα ελέγχου (control group).

## **Επίσκεψη 2**

Η αξιολόγηση θα πραγματοποιηθεί έξι μήνες μετά την μεταμόσχευση νεφρού. Θα επαναληφθούν οι μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν στην επίσκεψη 1.

## **Πρόωρη Αποχώρηση Συμμετεχόντων**

Όπως αναφέρεται και στην έγγραφη συναίνεση κατόπιν ενημέρωσης, ο κάθε ασθενής μπορεί να φύγει από τη μελέτη όποτε ο ίδιος θελήσει, χωρίς να επιβαρυνθεί με κάποιο κόστος. Το ποσοστό αποχώρησης δεν θα πρέπει να είναι μεγαλύτερο του 10%.

## **Τέλος Μελέτης**

Η μελέτη θα λήξει όταν συμπληρωθεί ο αριθμός των συμμετεχόντων που ορίστηκε κατά τον υπολογισμό του μεγέθους δείγματος.

# **Περιγραφή των μεθόδων αξιολόγησης**

## **Εργοσπυρομετρία ή καρδιοαναπνευστική δοκιμασία άσκησης (CPET):**

### *Βαθμονόμηση του συστήματος*

Για την εκτέλεση της εργοσπυρομετρίας/CPET θα χρησιμοποιηθεί το κυκλικό εργόμετρο (GE Healthcare, e-bike, GE Healthcare, Horten, Norway) στο εργαστήριο της Καρδιολογικής κλινικής Α.Π.Θ.. Πριν από κάθε δοκιμασία άσκησης θα προηγείται βαθμονόμηση.

### *Εκτέλεση εργοσπυρομετρίας/CPET*

Η εργοσπυρομετρία/CPET θα πραγματοποιηθεί σε κυκλικό εργόμετρο, καταγράφοντας συνεχώς τον κορεσμό αρτηριακού αίματος, την αρτηριακή πίεση, την καρδιακή συχνότητα, και πραγματοποιώντας ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών. Οι εξεταζόμενοι θα αναπνέουν έχοντας τοποθετημένο στο πρόσωπό τους ειδικό επιστόμιο και θα πραγματοποιήσουν ένα πρωτόκολλο με έργο που αυξάνεται σταθερά, το οποίο περιλαμβάνει 2-3 λεπτά που ο ασθενής θα αναπνέει σε ηρεμία, 3 λεπτά πηδαλίου χωρίς να έχει το εργόμετρο αντίσταση και στη συνέχεια αύξηση του έργου σταδιακά κατά 10-20 Watt/min. Η δοκιμασία θα συνεχιστεί έως ότου επέλθει εξάντληση, ή μέχρι την εκδήλωση συμπτωμάτων ή σημείων που υποδεικνύουν ότι η εξέταση

πρέπει να διακοπεί (π.χ. σοβαρή δύσπνοια ή ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις). Το μέγεθος της αύξησης του έργου θα έχει καθοριστεί πριν από την έναρξη της άσκησης, με συνεκτίμηση των παραμέτρων της σπιρομέτρησης και της σωματικής δραστηριότητας του ασθενούς, έτσι ώστε η δοκιμασία να έχει διάρκεια συνολικά 10-12 λεπτά [13,15].

Οι τιμές των παραμέτρων της άσκησης καθώς και της ανταλλαγής των αερίων θα συγκεντρώνονται ανά αναπνοή και υπολογίζεται ο μέσος όρος τους ανά 10 δευτερόλεπτα. Ο αναπνεόμενος όγκος, ο κατά λεπτό αερισμός, η αναπνευστική συχνότητα, η πρόσληψη του οξυγόνου και το τελo-εκπνευστικό διοξείδιο του άνθρακα μετρώνται άμεσα, ενώ ο αναερόβιος ουδός, το αναπνευστικό ισοδύναμο για το διοξείδιο του άνθρακα στο αναερόβιο κατώφλι και ο παλμός οξυγόνου υπολογίζονται με τη χρήση μεθόδων που έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία [21].

Ο μέγιστος βουλητικός αερισμός υπολογίζεται με βάση την εξίσωση:  $(FEV1 \times 40)$ . Η αναπνευστική εφεδρεία στο τέλος της άσκησης υπολογίζεται σε λίτρα από την εξίσωση:  $[(FEV1 \times 40) - VEmax]$ , όπου  $VEmax$  είναι ο μέγιστος κατά λεπτό αερισμός [21]. Όλες οι προαναφερόμενες μεταβλητές χρησιμοποιούνται ως μέτρα για την αξιολόγηση της επάρκειας του αερισμού κατά την άσκηση.

## **Σπιρομέτρηση**

Οι μετρήσεις θα πραγματοποιηθούν με την χρήση του πνευμοταχογράφου (GE Healthcare, Horten, Norway) στο εργαστήριο της Καρδιολογικής κλινικής Α.Π.Θ., σύμφωνα με τις συστάσεις του ATS/ERS Task Force και θα προηγηθεί βαθμονόμηση. Η σπιρομέτρηση θα πραγματοποιηθεί σε καθιστή θέση με την χρήση ενός clip για την μύτη του ασθενούς.

Η δυναμική ζωτική χωρητικότητα είναι ο μέγιστος όγκος αέρα που εκπνέεται σε μια μέγιστη εκπνευστική προσπάθεια έπειτα από μια μέγιστη εισπνευστική προσπάθεια. Ο μέγιστος εκπνευστικός όγκος σε ένα δευτερόλεπτο είναι ο μέγιστος όγκος αέρα εκπνεόμενος στο πρώτο δευτερόλεπτο μιας μέγιστης εκπνευστικής προσπάθειας. Κάθε εξεταζόμενος θα επιχειρήσει από τρεις έως πέντε μέγιστες εκπνευστικές προσπάθειες, ώστε να γίνει λήψη αποδεκτών και αναπαραγώγιμων μετρήσεων δυναμικής ζωτικής χωρητικότητας και μέγιστου εκπνευστικού όγκου ανά δευτερόλεπτο, σύμφωνα με τα κριτήρια του ATS/ERS Task Force [22]. Κατά τη διάρκεια της σπιρομέτρησης θα υπάρχουν σε οθόνη καμπύλες όγκου-χρόνου και ροής-όγκου [22].

Η ζωτική χωρητικότητα αποτελεί την μεταβολή του όγκου μεταξύ της θέσης πλήρους εισπνοής και πλήρους εκπνοής. Αποτελείται από δύο στοιχεία: την εκπνευστική ζωτική χωρητικότητα και την εισπνευστική ζωτική χωρητικότητα [23]. Η εισπνευστική χωρητικότητα είναι η μεταβολή του όγκου κατά τη λήψη πλήρους, αργής και αβίαστης εισπνοής. Για την καταγραφή της εισπνευστικής χωρητικότητας, ο ασθενής θα πρέπει αναπνέει ήρεμα για κάποια δευτερόλεπτα, μέχρι ένα σταθερού τελo-εκπνευστικού όγκο, οπότε και του ζητείται να εισπνεύσει βαθιά [22].

# Στατιστική Ανάλυση

## Καταληκτικά Σημεία

*Πρωτεύον καταληκτικό σημείο:*

Η διαφορά στην παράμετρο  $VO_{2peak}$  ασθενών με ΧΝΝ τελικού σταδίου πριν και μετά την μεταμόσχευση νεφρού όπως θα προκύψει από την εργοσπιρομετρία/CPET.

*Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία:*

1. Οι διαφορές μεταξύ των λοιπών παραμέτρων που θα προκύψουν από την εργοσπιρομετρία/CPET πριν και μετά την μεταμόσχευση νεφρού, δηλαδή:

- παραγόμενο έργο (W),
- παραγόμενο διοξειδίου του άνθρακα ( $VCO_2$ ),
- καρδιακή συχνότητα (HR),
- οξυγόνο παλμού ( $O_2$  pulse),
- αναπνεόμενος όγκος αέρα (VT),
- κατά λεπτό αερισμός (VE),
- αναπνευστική συχνότητα (RR),
- τελοεκπνευστικό  $CO_2$ ( $PETCO_2$ ),
- τελοεκπνευστικό  $O_2$ ( $PETO_2$ ),
- αναπνευστικό ισοδύναμο για το  $CO_2$ ( $VE/VCO_2$ ).

2. Οι διαφορές μεταξύ όλων των παραπάνω παραμέτρων μεταξύ των ασθενών με ΧΝΝ τελικού σταδίου και των ατόμων που ανήκουν στην ομάδα ελέγχου, τόσο πριν όσο και μετά την μεταμόσχευση νεφρού.

## Καθορισμός Μεγέθους Δείγματος

Ο υπολογισμός του απαραίτητου μεγέθους δείγματος πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Version. ([www.OpenEpi.com](http://www.OpenEpi.com), accessed 10/09/20220). Δείγμα 25 ασθενών, για τιμές  $\alpha=0.05$ , έχει 80% στατιστική ισχύ ώστε να ανιχνεύσει διαφορά 4 ml/min/kg μεταξύ των δύο διαφορετικών χρονικών σημείων αξιολόγησης (πριν και μετά την μεταμόσχευση νεφρού), αναφορικά με το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ( $VO_{2peak}$ ) υποθέτοντας τιμή SD ίση με 5 ml/min/kg. Υπολογίζοντας ένα επιπλέον drop out rate της τάξεως του 10%, με βάση τα παραπάνω θα επιδιώξουμε την μελέτη 28 συνολικά ασθενών και 25 controls.



## Ανάλυση Δεδομένων

Η στατιστική ανάλυση θα γίνει με το στατιστικό πακέτο SPSS (Inc., Chicago, IL). Οι συνεχείς μεταβλητές σύμφωνα με την κανονική κατανομή θα αναφέρονται ως μέσος όρος ( $\bar{X}$ ) και τυπική απόκλιση ( $\pm SD$ ), ενώ αυτές με τη μη κανονική κατανομή θα αναφέρονται ως μέση τιμή και εύρος τιμών. Οι κατηγορικές μεταβλητές θα αναφέρονται ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες (εκατοστιαία ποσοστά). Η σύγκριση των συνεχών μεταβλητών μεταξύ των δύο ομάδων θα γίνει με Student's t-test για ανεξάρτητα δείγματα ή τη δοκιμασία Mann-Whitney, σύμφωνα με την κανονικότητα της κατανομής. Οι κατηγορικές μεταβλητές θα συγκριθούν με την χρήση της δοκιμασίας  $\chi^2$  (Chi-square test). Συσχετίσεις μεταξύ των διαφόρων παραμέτρων που θα καταγραφούν θα ελεγχθούν με τους συντελεστές συσχέτισης Pearson  $r$  ή Spearman  $\rho$ . Θα πραγματοποιηθεί, επίσης, πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης, για να αναζητηθούν ανεξάρτητες συσχετίσεις σειράς δημογραφικών, κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων των ασθενών, ως ανεξάρτητες μεταβλητές, με τις βασικές παραμέτρους της εργοσπιρομετρίας/CPET με σκοπό να προσδιοριστούν οι ανεξάρτητες καθοριστικές παράμετροι των καρδιοαναπνευστικών εφεδρειών αυτού του πληθυσμού. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίζεται ως 2-tailed  $p$  value  $\leq 0.05$ .

## Ηθικές Παράμετροι

Πριν ξεκινήσει η μελέτη αυτή, θα ζητηθεί έγκριση από την Επιστημονική και Ηθική Επιτροπή του "Ιπποκρατείου" Γ.Ν. Θεσσαλονίκης. Κάθε αλλαγή που θα επέλθει στο πρωτόκολλο, στις συγκαταθέσεις ή στους ερευνητές θα πρέπει να εγκρίνεται ξανά από αυτή την Επιτροπή. Όλοι οι ασθενείς, πριν την συμμετοχή τους στην μελέτη, θα πρέπει να υπογράψουν έγγραφη συναίνεση κατόπιν ενημέρωσης, η οποία θα φυλάσσεται στο φάκελο της μελέτης. Ο κύριος ερευνητής θα ενημερώνει και τους ασθενείς. Όλες οι ερωτήσεις θα απαντώνται πριν τη συμμετοχή του στη μελέτη. Ο ασθενής δικαιούται να αρνηθεί να λάβει μέρος, ενώ μετά την έγγραφη συναίνεση κατόπιν ενημέρωσής του δύναται να αποχωρήσει από την μελέτη όποτε ο ίδιος επιθυμεί. Για κάθε ασθενή θα δημιουργηθεί φόρμα αναφοράς περιστατικού στην οποία θα καταγράφονται στοιχεία ιατρικού ιστορικού, κλινικής εξέτασης και εργαστηριακών εξετάσεων και οποιαδήποτε άλλη πληροφορία σχετική με τον ασθενή.

Η μελέτη θα είναι σύμφωνα με την Διακήρυξη του Ελσίνκι και με βάση τις αρχές της καλής κλινικής πρακτικής. Με το παρόν πρωτόκολλο οι ερευνητές τις τοπικές νομικές προδιαγραφές διεξαγωγής μελετών.

## Πολιτική Δημοσιοποίησης

Με το τέλος της συγκέντρωσης των δεδομένων και την ανάλυση των αποτελεσμάτων θα υποβληθεί προς δημοσίευση σε έγκυρο ξενόγλωσσο περιοδικό τουλάχιστον μία πρωτότυπη δημοσίευση.

## Χρηματοδότηση

Ο βασικός εργαστηριακός εξοπλισμός της μελέτης είναι ήδη διαθέσιμος στα αντίστοιχα κέντρα και τις συνεργαζόμενες ομάδες επιστημόνων. Επιπλέον χαμηλή ή σσονες χρηματοδοτικές ανάγκες της μελέτης που θα μπορούσαν να προκύψουν (επισκευές, αγορά απλών αναλωσίμων κτλ.), θα γίνει προσπάθεια να καλυφθούν από διάφορες πηγές (δωρεές, προγράμματα ενίσχυσης ερευνητικών εργασιών Επιστημονικών Ιατρικών Εταιρειών με συναφές αντικείμενο, προγράμματα του Ειδικού Λογαριασμού Κονδυλίων Έρευνας του ΑΠΘ κτλ.).

## Αναφορές

- 1 Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2020;395(10225):709-733.
- 2 Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al. US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(1 Suppl 1):A6-A7.
- 3 Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296-1305.
- 4 Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2006;145(4):237-246.
- 5 Fliser D, Wiecek A, Suleymanlar G, et al. The dysfunctional endothelium in CKD and in cardiovascular disease: mapping the origin(s) of cardiovascular problems in CKD and of kidney disease in cardiovascular conditions for a research agenda. *Kidney Int Suppl* (2011). 2011;1(1):6-9.
- 6 Plantinga LC, Johansen K, Crews DC, et al. Association of CKD with Disability in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(2):212-227.
- 7 Kirkman DL, Bohmke N, Carbone S, et al. Exercise Intolerance in Kidney Diseases: Physiological Contributors and Therapeutic Strategies. *Am J Physiol Renal Physiol*. Published online December 7, 2020.
- 8 Sietsema KE, Amato A, Adler SG, Brass EP. Exercise capacity as a predictor of survival among ambulatory patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2004;65(2):719-724.
- 9 Ting SMS, Iqbal H, Kanji H, et al. Functional cardiovascular reserve predicts survival pre-kidney and post-kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(1):187-195.
- 10 Manfredini F, Mallamaci F, D'Arrigo G, et al. Exercise in Patients on Dialysis: A Multicenter, Randomized Clinical Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(4):1259-1268.
- 11 Heiwe S, Jacobson SH. Exercise training in adults with CKD: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(3):383-393.
- 12 Boutou AK, Zafeiridis A, Pitsiou G, Dipla K, Kioumis I, Stanopoulos I. Cardiopulmonary exercise testing in chronic obstructive pulmonary disease: An update on its clinical value and applications. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2020;40(4):197-206.
- 13 American Thoracic Society, American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):211-277.
- 14 Lim K, McGregor G, Coggan AR, Lewis GD, Moe SM. Cardiovascular Functional Changes in Chronic Kidney Disease: Integrative Physiology, Pathophysiology and Applications of Cardiopulmonary Exercise Testing. *Front Physiol*. 2020;11:572355.

- 15 Albouaini K, Egred M, Alahmar A. Cardiopulmonary exercise testing and its application. *Postgrad Med J*. 2007 Nov;83(985):675–82.
- 16 Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 1999;341:1725–1730.
- 17 Meier-Kriesche H-U, Schold JD, Srinivas TR, et al. Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant*. 2004;4:1662–1668.
- 18 Pella E, Theodorakopoulou MP, Boutou AK, et al. Cardiopulmonary reserve examined with cardiopulmonary exercise testing in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Phys Rehabil Med*. 2021;101588.
- 19 Theodorakopoulou MP, Boutou AK, Pella E, et al. Cardiorespiratory fitness in kidney transplant recipients compared to patients with kidney failure: a systematic review and meta-analysis. *Transpl Int*. 2021;34:1801–1811.
- 20 Alexandrou M-E, P Theodorakopoulou M, Boutou A, et al. Cardiorespiratory fitness assessed by cardiopulmonary exercise testing between different stages of pre-dialysis chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton)*. 2021;
- 21 Wasserman K et al. Principles of exercise testing and interpretation. ,4th ed., Lippincott Williams and Wilkins, 2005, PA
- 22 Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Oct;200(8):e70–88
- 23 Guidelines for the measurement of respiratory function. Recommendations of the British Thoracic Society and the Association of Respiratory Technicians and Physiologists. *Respir Med*. 1994 Mar;88(3):165–94.