

## La definizione di malattia renale cronica: occorre considerare l'età renale nel contesto di una popolazione sempre più longeva

### In Depth Review

**Gaetano Alfano<sup>1,2</sup>, Francesco Fontana<sup>1</sup>, Giacomo Mori<sup>1</sup>, Riccardo Magistroni<sup>1,2</sup>, Gianni Cappelli<sup>1,2</sup>**

1 Struttura Complessa di Nefrologia e Dialisi, Policlinico di Modena, Modena

2 Dipartimento Chirurgico, Medico, Odontoiatrico e di Scienze Morfologiche con Interesse Trapiantologico, Oncologico e di Medicina Rigenerativa



Gaetano Alfano

#### Corrispondenza a:

Gaetano Alfano

Struttura Complessa di Nefrologia e Dialisi, Policlinico di Modena,

Dipartimento Chirurgico, Medico, Odontoiatrico e di Scienze Morfologiche con Interesse Trapiantologico, Oncologico e di Medicina Rigenerativa

Via del Pozzo, 71, 41124 Modena, Italy

email: [gaetano.alfano@unimore.it](mailto:gaetano.alfano@unimore.it)

tel: 00390594225378

fax: 00390594224167

#### ABSTRACT

La malattia renale cronica (MRC) è una patologia cronica ad andamento progressivo che impatta notevolmente sulla morbilità e mortalità della popolazione generale, nonché sui costi del Sistema Sanitario Nazionale. Secondo le linee guida internazionali, la MRC è definita da due criteri in relazione tra loro: GFR e albuminuria. Il GFR suddivide la malattia renale in cinque stadi progressivi (MRC stage, I-V) mentre l'albuminuria identifica ulteriori tre categorie (A1-3) per ogni livello di funzionalità renale. Il limite principale di questa stadiazione è la valutazione della funzionalità renale nelle fasce d'età più estreme della popolazione. L'uso di un valore soglia fisso (GFR <60 ml/min) per definire l'inizio dell'insufficienza renale cronica appare troppo stringente nelle fasce d'età più estreme della popolazione, cioè giovani e anziani. In questi due gruppi, la variazione del GFR è difficilmente categorizzabili in un sistema "rigido". Si pongono così le basi per una nuova definizione di MRC non più classificabile con la sola determinazione del GFR, bensì con sistema di refertazione che rapporti il valore di GFR ai valori normali di GFR per fasce d'età. Si ripropone in tal senso, una ridefinizione della diagnosi della MRC adattata all'età del paziente.

**PAROLE CHIAVE:** malattia renale cronica, MRC, GFR, età renale, proteinuria

## Introduzione

Dal 2013 la World Health Organization (WHO) sostiene un progetto denominato “global action plan” che promuove la salute e il benessere psico-fisico della popolazione mondiale. Il progetto, basato sulla prevenzione e il controllo delle malattie non trasmissibili, ha l’obiettivo di ridurre la mortalità dovuta a cancro, malattia cardiovascolare, malattia respiratoria cronica e diabete del 25% nel 2025 [1]. Sebbene la malattia renale cronica (MRC) non sia elencata tra le patologie croniche, è opinione comune che questa impatti profondamente sullo stato di salute dei pazienti affetti. A tal proposito il Ministero della Salute inserisce la MRC nel piano nazionale della cronicità del 2016.

La MRC, sia singolarmente che come comorbidità di altre affezioni, come per esempio il diabete e l’ipertensione, incide notevolmente sulla morbilità e mortalità della popolazione oltre che peggiorare l’outcome delle 5 patologie più gravi in termini di mortalità quali malattia cardiovascolare, diabete, ipertensione arteriosa, HIV e malaria [2].

Secondo uno studio epidemiologico condotto su 195 nazioni (Global Burden of Disease) la malattia renale è stata responsabile nel 2015 di disabilità e riduzione delle aspettative di vita per un cumulativo rispettivamente di 18 e 19 milioni di anni, e di circa 1.2 milioni di decessi [3,4]. Inoltre, se si conteggiano tutti i pazienti che muoiono per insufficienza renale acuta [5], ogni anno la malattia renale determina globalmente l’exitus di circa 3-5 milioni di persone. Questi dati, tuttavia, si basano su pochi studi epidemiologici e probabilmente tendono a sottostimare l’entità del problema dato che in alcune aree geografiche è precluso l’accesso ai laboratori per lo screening della MRC.

La crescita esponenziale della MRC nelle ultime due decadi la rende paragonabile ad una malattia epidemica. Secondo diversi modelli epidemiologici la sua prevalenza potrebbe accrescersi ulteriormente nei prossimi anni per la tendenza all’invecchiamento della popolazione generale, l’aumento della sopravvivenza e l’affinamento delle tecniche diagnostiche.

In Italia l’impatto della MRC è simile a quello negli altri paesi sviluppati. Alla luce dei recenti dati ISTAT [6] che mostrano un progressivo aumento dei pazienti oltre i 65 anni (22.6% dell’intera popolazione) rispetto ai pazienti giovani, si prospetta, nei prossimi anni, un incremento dei pazienti affetti da MRC. Per l’importante impegno in termini di prevalenza, morbilità, mortalità, impatto sulla qualità della vita e costi delle cure, la gestione della MRC merita sicuramente un approccio multidisciplinare con un consistente dispiego di risorse umane ed economiche. L’obiettivo da raggiungere è rallentare e/o prevenire l’evoluzione della malattia renale, riducendo le sue temibili conseguenze attraverso un’opera che si basi su una diagnosi precoce e sull’azione correttiva dei fattori di rischio e di progressione di malattia [7]. Pertanto, il fine di questa *review* è riportare le stime epidemiologiche della MRC in Italia e nel mondo, descrivendo il nuovo concetto di *definizione di MRC adattata all’età del paziente*, in modo da affinare le strategie di prevenzione, diagnosi e terapia della malattia renale.

## Definizione di MRC e classificazione in stadi

La MRC è una patologia cronica ad andamento progressivo, con evoluzione in ESRD nell’1-2% dei casi [8,9]. La presentazione clinica è eterogena e dipende principalmente dall’etiologia e dalla severità delle comorbidità. Nel 2002 le linee guida KDOQI hanno definito i criteri per la diagnosi della MRC [10]. Con la nuova classificazione sono state superate le precedenti definizioni di nefropatia che si basavano su una serie di parametri descrittivi mal definibili, ed è stata data maggior importanza agli stadi meno avanzati della malattia renale in modo da identificare

precocemente la loro presenza. Secondo le linee guida KDOQI e le successive modifiche KDIGO [11–14] la MRC è definita da due criteri: i) riduzione del GFR ( $<60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) o ii) danno renale di tipo strutturale o funzionale – spesso rappresentato da un elevato rapporto di albuminuria/creatinuria – per una durata  $\geq$  di 3 mesi. Parallelamente alla diagnosi, le linee guida internazionali hanno classificato la MRC in “stadi” in relazione al GFR e all’albuminuria. Il GFR suddivide la malattia renale in cinque stadi progressivi (MRC stage, I-V) mentre l’albuminuria identifica ulteriori tre categorie (A1-3) per ogni livello di funzionalità renale. L’integrazione del valore GFR e dell’albuminuria ha un grande valore clinico, non solo nella classificazione della MRC, ma riporta per ogni stadio la traiettoria prognostica in termini di progressione della patologia renale e, più in generale, la sopravvivenza del paziente. La classificazione della MRC diventa così uno strumento fondamentale nel predire l’evoluzione della nefropatia e, soprattutto, nella pianificazione di un’efficace strategia preventiva. Tuttavia, la comunità nefrologica ha identificato alcuni limiti nella stadiazione della MRC. Le questioni che restano tuttora aperte riguardano la modalità con cui viene determinato il GFR e la valutazione della funzionalità renale nelle fasce d’età più estreme della popolazione.

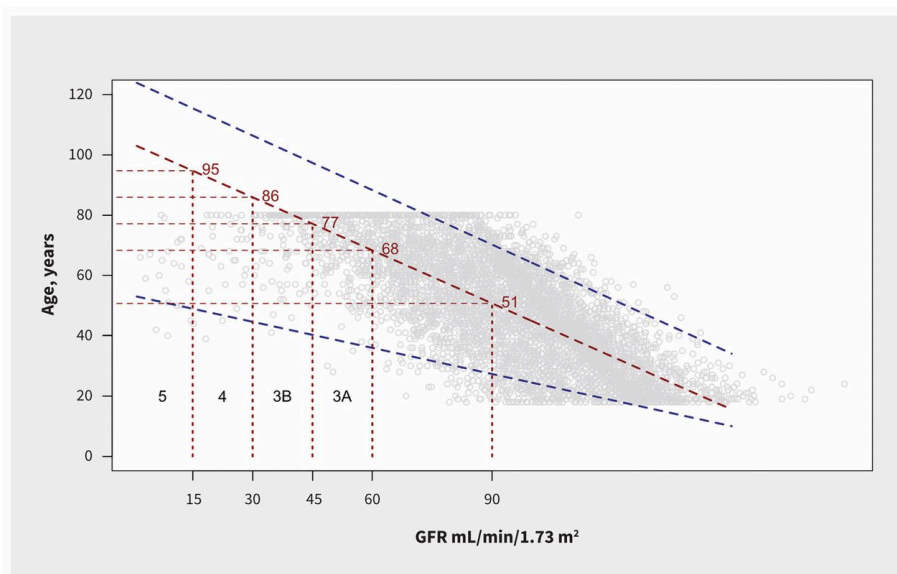
La modalità con cui viene determinato il GFR è uno dei fattori che maggiormente sottende l’eterogeneità delle stime epidemiologiche [15,16]. Idealmente, per aver una diagnosi precisa il GFR dovrebbe essere misurato. La clearance di sostanze come inulina, ioexolo e iotalamato [17], escludendo dal calcolo variabili interferenti come età, peso corporeo, masse muscolari o status infiammatori [18,19] permette una misura molto precisa della funzione renale. A riprova della loro maggior sensibilità, gli studi RENIS [20] e BIS [21], condotti rispettivamente nella popolazione norvegese e tedesca, hanno riscontrato una prevalenza di MRC molto più alta rispetto alla stima della MRC effettuata con l’utilizzo dell’equazione MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [22] e CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration) [23]. Purtroppo, la complessità d’esecuzione e i costi ne limitano il loro utilizzo.

Nonostante i bias connessi con i limiti del GFR calcolato, l’equazione CKD-EPI rappresenta attualmente il metodo di calcolo più corretto per la stima della prevalenza della CKD nella popolazione generale. Questa equazione supera i limiti dell’equazione di Cockcroft-Gault (sovrastima del GFR nelle persone obese) [24] e della MDRD (sottostima del GFR nelle persone con funzione renale normale o lievemente ridotta cioè con un GFR tra 60 e 100 ml/min) [25]. L’equazione CKD-EPI è risultata più sensibile nella stima del GFR rispetto alle più recenti equazioni di Lund-Malmö, FAS (Full Age Spectrum) e CAPA (Caucasian and Asian Pediatric and Adult Subjects) nella popolazione adulta [26]. Infine, restiamo in attesa degli studi di validazione per la promettente equazione BIS1 (Berlin Initiative Study), sviluppata specificatamente per predire il GFR nei pazienti ultrasessantenni, prima di poterla implementarla nella pratica clinica [27].

In assenza di altre alterazioni urinarie, la diagnosi di MRC viene effettuata ogniqualvolta si riscontra un valore di GFR pari o inferiore al valore di  $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ . L’uso di un valore soglia fisso è senza dubbio un elemento limitante per la definizione di MRC nelle fasce d’età più estreme della popolazione, cioè giovani e anziani. In questi due gruppi, la variazione del GFR segue dinamiche diametralmente opposte e pertanto difficilmente categorizzabili in un sistema “rigido”. Si pongono così le basi per una nuova definizione di MRC non più classificabile con la sola determinazione del GFR e dell’albuminuria.

Ad esempio, in un paziente giovane il riscontro di un GFR appena maggiore di  $60 \text{ ml/min}$  (non patologico per gli attuali sistemi di refertazione) è espressione di una preoccupante riduzione della funzionalità renale con un elevato impatto pronostico in termini di sopravvivenza renale e generale. Al contrario, in paziente ultrasessantacinquenne senza alterazioni urinarie, un valore di GFR di poco inferiore a  $60 \text{ m/min}$ , quindi patologico per gli attuali sistemi di refertazione,

rappresenta una condizione fisiologica non passibile di ulteriori approfondimenti diagnostici. A supporto di tale teoria, la valutazione istologica di reni provenienti da donatori anziani conferma un'involuzione aspecifica e generalizzata del parenchima renale. Il quadro istologico è generalmente caratterizzato da nefroangiosclerosi, ischemia globale, atrofia tubulare e fibrosi interstiziale oltre che una riduzione considerevole del numero totale di nefroni in assenza di un reale adattamento compensatorio [28]. Diversi studi dimostrano che il GFR misurato in donatori viventi di rene e sulla popolazione sana tende a ridursi gradualmente con l'età, parallelamente alla fisiologica riduzione della massa nefronica (Figura 1) [29]. Solitamente il declino del filtrato diviene significativo dopo i 40 anni d'età indipendentemente dall'etnia della popolazione esaminata. Oltre quest'età il declino del GFR è costante e secondo alcuni autori potrebbe arrivare fino al limite inferiore di normalità di 45 ml/min per i pazienti oltre i 65 anni [30].



**Figura 1: Riduzione del GFR con l'avanzare dell'età (Figura ripubblicata con permesso da "Kidney age, not kidney disease"; CMAJ 2018; 190:E389-93. <https://doi.org/10.1503/cmaj.170674>) Nota: La linea rossa indica l'età mediana per un determinato GFR e le linee blu indicano il 5° e 95° percentile. Fonte: Dati estratti dal "National Health and Nutrition Examination Survey (2015-2016)".**

Alla luce di questi dati, è doveroso differenziare la diagnosi di insufficienza renale dall'*aging* del parenchima renale per evitare di classificare erroneamente i pazienti come nefropatici. Pertanto, decade l'uso del limite soglia dei 60 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup> per porre diagnosi di MRC nei pazienti anziani quando l'unica alterazione è la sola riduzione del GFR, e si rafforza il consenso generale per una ridefinizione della diagnosi della MRC adattata all'età del paziente. L'adozione di nuovi criteri per la diagnosi della MRC adattata all'età del paziente non può però prescindere dal valore prognostico del GFR. I risultati provenienti dalla metanalisi condotta dal "CKD Prognosis Consortium" hanno mostrato che il rischio di ESRD e di mortalità è generalmente incrementato quando l'eGFR è sostanzialmente inferiore a 60 ml/min, ma sorprendentemente più basso nei pazienti anziani [31]. Infatti, la popolazione anziana con un GFR tra 45 e 59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, in assenza di anomalie urinarie, tende a progredire raramente verso l'ESRD (<1% a 5 anni) [32]. Per quanto riguarda la mortalità, gli studi epidemiologici hanno messo in evidenza che nei pazienti con un'età >65 anni il rischio risulta considerevole più elevato solo quando il GFR è inferiore a 45 ml/min. A supporto della tesi che una lieve riduzione del GFR al di sotto del valore soglia di 60 ml/min non sia prognosticamente rilevante, lo studio "Renal Risk in Derby", condotto su una popolazione di 72.9±9 anni con eGFR medio di 54±12 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, ha mostrato che i pazienti con un stadio IIIa hanno un rischio di mortalità addirittura simile alla popolazione generale e comunque più basso rispetto allo stadio IIIb e IV [33] della MRC.

Ovviamente la valutazione nefrologica del paziente anziano con una riduzione del GFR non può più dipendere da un sistema di refertazione laboratoristica che definisce patologico un GFR <60 ml/min, ma presuppone una valutazione più ampia del contesto clinico del paziente. Fattori come velocità di declino del GFR, comorbidità, metabolismo calcio-fosforo, acidosi e composizione corporea, insieme con la valutazione anagrafica, devono essere valutati congiuntamente per predire l'evoluzione prognostica della MRC. Restiamo quindi in attesa di una nuova classificazione della MRC e nuova stratificazione del rischio di progressione della MRC, dato che questa popolazione non risulta più rappresentata dalla stadiazione della MRC rilasciata dalle linee guida KDIGO 2012 [14].

### **Epidemiologia della CKD**

La prevalenza della MRC è marcatamente disomogenea tra le diverse popolazioni. I fattori che maggiormente influenzano la stima della MRC sono le caratteristiche demografiche della popolazione, il livello socio-culturale e il metodo utilizzato per la valutazione della funzionalità renale. Come precedentemente riportato, l'utilizzo di un sistema di classificazione della MRC che non tiene conto dell'età del paziente tende a sovrastimare i casi di MRC, probabilmente fino a raddoppiarne la prevalenza nei pazienti anziani. Secondo gli studi precedenti, la prevalenza a livello mondiale della MRC (stadio I-V) è stimata tra il 3 e 18% [34–38], con una maggiore prevalenza nelle donne rispetto ai maschi nei pazienti con età >di 40 anni. Come prevedibile, la popolazione anziana fornisce il maggiore contributo nel conteggio della prevalenza [38].

Un'analisi condotta in 32 paesi su circa il 49% della popolazione adulta ha stimato che la prevalenza della MRC è circa 10.4 % nei maschi e 11.8 % nelle donne. Su circa 500 milioni di persone sono affette, circa la metà ha un'insufficienza renale definita come GFR <60 ml/min, e il 50% di questi ha un'età maggiore di 60 anni [38].

Come già detto, ad oggi è impossibile definire la reale incidenza della malattia renale a livello globale. Fattori socio-economici, demografici e clinici quali morbidità come il diabete o l'obesità, età, reddito, suscettibilità genetica, residenza urbana anziché rurale, dieta, clima e malattie trasmissibili influenzano la stima della prevalenza della MRC in ogni Stato. Le differenze ovviamente aumentano tra popolazioni dissimili l'una dall'altra. È stata addirittura trovata una differenza di ben 5 volte nella prevalenza della MRC tra i maschi che vivono in Sud Corea e quelli che vivono in El San Salvador [39]. La differenza varia anche in Europa dove la popolazione ha un profilo socio-economico e culturale simile. Studi epidemiologici europei, condotti per la maggior parte limitatamente in singole regioni o città, hanno stimato che la prevalenza della MRC è del 3.3% in Norvegia, del 17.1% in Germania e del 5.8 % in Polonia [40,41]. Sull'intero territorio nazionale spagnolo invece è stata misurata una prevalenza del 6.8 % [42].

In Italia la prevalenze della MRC è stata stimata principalmente da 2 survey, una condotta nel Veneto (studio INCIPE) [43] e una a livello nazionale (studio CARHES) [44]. Lo studio INCIPE che ha arruolato circa 3629 pazienti di oltre 40 anni, presi dagli elenchi di 62 Medici di Medicina Generale, ha stimato una prevalenza media di MRC del 12.7% per gli stadi I-IV della MRC.

Lo studio CARHES, arruolando 7552 pazienti estratti dalle liste elettorali di ogni singola regione italiana, ha messo in evidenza una prevalenza della MRC del 6.3 % e una netta prevalenza della MRC negli stadi precoci (I e II) rispetto agli stadi più avanzati (III e IV) (3.8 vs 2.5%). Sulla base dei risultati dello studio, si può affermare che su circa 35.6 milioni di persone tra i 35 e i 79 anni, circa 2.2 milioni di persone, siano affette da MRC di cui 1.3 milioni (60%) negli stadi I e II e 860 mila (40%) negli stadi III-IV.

Sebbene questi dati mostrino un'ampia diffusione della MRC sul territorio italiano, la prevalenza della malattia è minore rispetto ai grossi studi nazionali condotti negli altri stati a parità di fattori di rischio cardiovascolari. Le caratteristiche demografiche del campione esaminato mostrano che l'età media è addirittura 10 anni più elevata rispetto a studi condotti negli Stati Uniti [45], Cina [46] e Australia [47]. Dato che l'aumento dell'età è associato ad una riduzione del GFR e all'incremento della prevalenza di obesità, ipertensione e diabete, tutti fattori di rischio per la MRC, è possibile che il nostro background genetico o ambientale (per esempio, dieta mediterranea) possa avere un ruolo protettivo nello sviluppo della MRC.

### Fattori di rischio

L'identificazione e il precoce trattamento dei fattori di rischio per la MRC rappresentano il primo step per la prevenzione e la cura della MRC. Qualunque strategia messa in atto per correggere i fattori di rischio della malattia renale offre al paziente benefici in termini di sopravvivenza e qualità di vita nonché un risparmio di risorse economiche a livello socio-sanitario. I fattori di rischio più strettamente connessi allo sviluppo della MRC sono: l'età avanzata [48], l'etnia Afro-Americana [49], il sesso maschile [50], la familiarità [51], l'ipertensione arteriosa [52], l'obesità [53], il basso peso alla nascita [54], il fumo e il diabete mellito [55]. Le comorbidità che hanno un maggior peso nello sviluppo della MRC sono il diabete e l'ipertensione. Negli Stati Uniti entrambe le patologie sono responsabili per il 33 (diabete) e il 21% (ipertensione arteriosa) dello sviluppo della MRC [56].

Nella popolazione italiana, lo studio CARHES ha identificato come fattori di rischio statisticamente significativi: l'età (OR 1.06, CI 1.05-1.07), l'ipertensione (OR 1.55, 1.23-1.94), la malattia cardiovascolare (OR 1.9, CI 1.47-2.42), il fumo (OR 1.34, CI 1.05-1.72), il diabete (OR 1.98, CI 1.59-2.46) e l'obesità (OR 1.42, CI 1.17-1.73) [44]. I dati del registro PIRP (Prevenzione Insufficienza Renale Cronica Progressiva) della regione Emilia Romagna identificano invece la proteinuria, l'età, il diabete e l'iperfosforemia come fattori di progressione verso l'ESRD [70].

Appare evidente che per contrastare lo sviluppo di comportamenti dannosi (fattori di rischio comportamentali modificabili) che si instaurano spesso già durante l'infanzia o l'adolescenza (fumo, dieta scorretta e inattività fisica) vanno potenziate tutte quelle azioni di promozione della salute atte ad evitare o ritardare l'insorgenza degli eventi morbosi e delle loro complicanze (prevenzione primaria). Al tempo stesso, il riscontro di condizioni patologiche strettamente connesse con lo sviluppo di MRC (iperglicemia, ipertensione, dislipidemia, etc) deve necessariamente condurre ad un percorso clinico-assistenziale con presa in carico specialistica (nefrologica, diabetologica e dietistica) per prevenire l'istaurarsi di complicanze maggiori (prevenzione secondaria).

### Costi della MRC

La MRC è un enorme carico per il budget sanitario di ogni Paese. La progressiva riduzione della funzione renale determina una riduzione della qualità della vita proporzionale alla severità della nefropatia di base. La MRC evolve gradualmente con declino delle funzioni cognitive, disturbi del sonno, dolore, oltre che un aumento e/o peggioramento delle comorbidità. Inoltre, la natura cronica e debilitante della malattia può inficiare l'abilità lavorativa dei pazienti conducendoli ad un aumento delle giornate di lavoro perse e nei casi limite alla perdita della mansione lavorativa.

La gestione economica della MRC deve tener conto dei costi *diretti sanitari* (test di laboratorio, visite specialistiche, esami diagnostici, ospedalizzazioni, farmaci, materiale di dialisi), *diretti non sanitari* (trasporto, visite specialistiche dietetiche, cibo a basso contenuto proteico e aiuto

domestico.) e i *costi indiretti* (perdita di produttività del paziente affetto e/o dei suoi caregivers). I costi totali (diretti e indiretti) sono generalmente proporzionali alla gravità della MRC. Questi sono pari a 450€ annui nello stadio I e II, 890€ nello stadio III, 3,392 € nello stadio IV [57] e 8.970 stadio V [58].

Per quanto riguarda la terapia sostitutiva, i costi sono 52.830€ annui per il paziente in emodialisi e circa 38.800€ nel paziente in dialisi peritoneale. Di contro, il trapianto di rene è stato stimato € 52.000,00 il primo anno e € 15.000,00 ogni anno successivo al primo [59]. Un'analisi più dettagliata, mostra che i costi diretti non sanitari e indiretti sono circa il 50% della spesa negli stadi 4 e 5 [58]; per quanto riguarda i trattamenti in emodialisi il costo del personale determina il 50% dei costi diretti [57]. C'è comunque da segnalare una sottostima dei costi indiretti della MRC soprattutto nelle fasce d'età a maggior richiesta di assistenza, come negli anziani. Tra questi costi vanno annoverati l'assistenza per la corretta gestione della terapia, l'assistenza durante gli eventuali ricoveri e la gestione della progressiva perdita di autonomia del malato che si traduce spesso in spese di assunzioni di caregiver o badanti.

### **Morbilità e mortalità della MRC**

La MRC non è solo un fattore di rischio per lo sviluppo di ESRD ma è responsabile dell'instaurarsi di differenti comorbilità che impattano profondamente sulla qualità di vita e sulla sopravvivenza del paziente nefropatico. Le alterazioni strettamente connesse alla riduzione della massa nefronica e quindi del filtrato glomerulare determinano un riassetto dei principali meccanismi omeostatici regolati dal rene. Di conseguenza, nella popolazione adulta per valori di GFR solitamente inferiori a 50 ml/min si sviluppano le prime complicanze metaboliche (iperparatiroidismo ed anemia) che tendono ad incrementare (acidosi, iperfosforemia e iperkalemia) per valori progressivamente inferiori di filtrato [60]. Le complicanze non metaboliche (patologia cardiovascolare, neurologica, dermatologica e gastrointestinale) sono processi patologici lenti che invece sottendono una patologia aterosclerotica o un accumulo di sostanze tossiche a livello tissutale secondarie al progressivo avanzamento della MRC [61–64].

I dati provenienti dagli Stati Uniti per il 2018 mostrano che i pazienti nefropatici hanno un indice di mortalità doppio rispetto alla controparte non nefropatica. Come prevedibile, i pazienti anziani e gli stadi avanzati della malattia renale hanno un tasso di mortalità più elevato rispetto al resto della popolazione studiata [9]. La malattia cardiovascolare è la più temibile e frequente complicanza che si possa sviluppare nei pazienti con MRC, infatti è più probabile che in questi pazienti si verifichi un evento cardiovascolare che il raggiungimento dell'ESRD. Sebbene la mortalità per malattia cardiovascolare sia elevata per tutti gli stadi della MRC, questa è considerevolmente aumentata nei pazienti in dialisi (un aumento di circa 15-30 volte rispetto alla popolazione generale) [65,66]. Il maggior impatto della MRC avviene nella popolazione tra i 25 e 34 anni dove si registra un aumento della mortalità di circa 500 volte rispetto ai soggetti non nefropatici. [67].

Tipicamente un paziente nefropatico ha un'elevata frequenza di ospedalizzazione principalmente connessa alle complicanze della MRC ed alle varie comorbilità associate alla malattia. Quando i dati vengono aggiustati per età, razza e sesso, la probabilità di ospedalizzazione nel paziente con malattia renale è il 147% più elevata rispetto alla controparte non affetta. I principali motivi di ricovero riguardano gli eventi cardiovascolari (19.7%) e le infezioni (17.8%).

## Prognosi della MRC

In base ai valori di GFR e di microalbuminuria, le linee guida KDIGO classificano la probabilità di progressione della MRC in 4 categorie di rischio: basso, moderatamente elevato, elevato e molto elevato [68]. Una volta definita la presunta prognosi della nefropatia, la stima delle variazioni del GFR annuo rappresenta un valido strumento per identificare una rapida evoluzione della MRC, cosicché il nefrologo possa mettere in atto strategie terapeutiche e organizzative in modo da anticipare tempestivamente le complicanze metaboliche della MRC.

Interventi terapeutici nei pazienti affetti da MRC	Raccomandazioni KDIGO [6]	Risultati di trial
Rallentare la Progressione della MRC	Non raccomandazioni	Inibizione del sistema renina angiotensina [76]
Paziente diabetico con microalbuminuria	Inibizione del sistema renina angiotensina	
Pazienti con proteinuria (>300 mg/die)	Inibizione del sistema renina angiotensina	
Iperensione senza microalbuminuria	Goal: $\leq 140/90$ mmHg	
Iperensione con microalbuminuria	Goal: $\leq 130/80$ mmHg	<130/80 mmHg
Diabete	Emoglobina glicata circa 7.0% (53 mmol/mol)	
Introito di proteine	0.8 g/kg/die nei pazienti con diabete e nei pazienti senza diabete con GFR < 30 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	
Dislipidemia	Statina or statina/ezetimibe: -in adulti con età $\geq 50$ anni con MRC indipendentemente dai livelli di colesterolo -in adulti con età <50 anni solo se ha avuto eventi CV, è affetto diabete o ha un rischio di evento Cv maggiore del 10% a 10 anni NO statina in paziente in dialisi; se già in terapia al momento della dialisi continua la terapia in atto.	LDL-C <100 mg/dL negli stadi IIIb e IV [78]
Equilibrio acido-base	Mantenere livelli $\geq 22$ mEq/L	
Iperuricemia	Non raccomandazioni	<6 mg/dl [79]
Attività fisica	Incoraggiata (30 minuti 5 volte alla settimana)	
BMI	Goal: BMI 20 to 25	
Sale nella dieta	<90 mmol (<2 g) al giorno di sale (corrispondono a 5 g di NaCl)	
Fumo	Abolizione	

**Tabella 1: Interventi terapeutici nel paziente affetto da malattia renale cronica [81–84]**

Nonostante le variazioni annue del GFR siano frequenti e non siano sempre indicative di una progressione della malattia renale, consentono di classificare i pazienti in slow ( $\leq 5$  ml/min) o fast progressor ( $> 5$  ml/min) [69]. In un'ampia coorte di pazienti con eGFR medio di 28.8 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> seguiti nell'ambito del Progetto Regionale PIRP è stato dimostrato che i pazienti con un'età maggiore di 67 anni senza proteinuria, in particolar modo quelli di sesso femminile, hanno una progressione della malattia più lenta rispetto ai pazienti più giovani. È interessante notare che lo stadio della MRC e l'età avanzata non sono associate con una progressione rapida della malattia renale cronica dato che i pazienti più giovani hanno una prognosi più severa in termini di progressione della malattia renale [70].



Quindi, i pazienti anziani con MRC hanno un profilo prognostico differente rispetto ai pazienti giovani che si traduce in un rischio più basso di evolvere in uremia terminale, sviluppare eventi cardiovascolari e, in generale, di mortalità.

A questo punto non ci resta che interrogarci sull'atteggiamento terapeutico che il nefrologo deve avere nei confronti di un tipico paziente anziano (senza proteinuria) con uno stadio IIIa. Il miglior approccio è basato in primis sulla riduzione del rischio cardiovascolare che si basa sul controllo pressorio, stile di vita, dieta equilibrata e sulla limitazione di farmaci nefrotossici e di indagini contrastografiche con mezzo di contrasto iodato, tutti interventi che possono essere perpetuati efficacemente dal Medico di Medicina Generale (Tabella 1).

A riprova di ciò, in un paziente nefropatico di 70 anni (in assenza di altri fattori di rischio) la prescrizione di una statina, oltre ad essere motivata dalle linee guida KDOQI, è contemplata da un'azione di prevenzione primaria che prescinde dalla presenza della MRC, dato che il soggetto in questione ha un elevato rischio cardiovascolare (>10% a 10 anni) [71]. Si evince quindi che l'intervento dello specialista nefrologo non apporti ulteriori benefici nella gestione terapeutica del paziente con un'indolente riduzione del GFR, mentre è opportuno che il suo intervento sia focalizzato in pazienti con un alto rischio di progressione (GRF <45 ml/min e/o albuminuria/creatinuria >300 mg/g) [72] (Tabella 2).

Pazienti da inviare al nefrologo
- Pazienti con primo riscontro di GFR <30 ml/min
- Pazienti con GFR 30-60 mL/min e almeno una delle seguenti condizioni: diabete mellito progressivo peggioramento della funzionalità renale in tempi brevi (riduzione del GFR > 15% in 3 mesi) età <70 anni
- Pazienti con anomalie urinarie persistenti (es. proteinuria isolata o associata a microematuria) e i diabetici con microalbuminuria.
- Pazienti con alterazioni all'imaging renale (in particolare per pazienti con comorbidità) *.
Pazienti da non inviare al nefrologo
- Le persone anziane (età > 70 anni) con la sola riduzione del VFG (< 80 mL/min) e senza altre anomalie urinarie o senza alterazioni morfologiche/strutturali dei reni, o altri fattori di rischio. Questi soggetti non hanno necessariamente una Malattia Renale Cronica; in questi casi la riduzione del VFG può riflettere il declino della funzione renale legato all'età, di cui occorre tenere conto soprattutto nella prescrizione di farmaci per non creare sovradosaggi ed effetti tossici.
- Le persone con ipotrofia-agenesia renale e con VFG >60 mL/min, senza anomalie urinarie e senza altri fattori di rischio. Anche in questo caso occorre tenere presente la condizione di rene unico soprattutto nella prescrizione di farmaci
*Note: Per alterazioni dell'imaging si intendono i reperti riscontrati in corso di eco o altre indagini strumentali tipo: cisti renali bilaterali in giovani o giovani adulti, cisti complex, asimmetria dei reni, riduzione di volume o dello spessore corticale, cicatrici corticali, ipotrofia-agenesia renale, reflusso vescico ureterale. Vanno escluse le forme di competenza più propriamente urologica (es neoplasia). Fonte: Dati ricavati dal "Documento di indirizzo per la malattia renale cronica" [59]

**Tabella 2: Caratteristiche del paziente da inviare al nefrologo**

## Trend dell'ESRD

Con il report del 2016 [8], la Società Europea di Nefrologia (ERA-EDTA) conferma che l'incidenza standardizzata per età di pazienti con ESRD in Europa è stabile (117 persone per milione [ppm]), e in tal modo allontana il timore, sorto negli anni addietro, di un progressivo incremento del numero di pazienti in trattamento renale sostitutivo (TRS). Addirittura, in paesi con un valido welfare come la Finlandia il trend è in continuo calo, nonostante in questo Paese venga già documentato uno dei tassi di incidenza più bassi d'Europa (81 ppm).

Dall'analisi dei dati è difficile estrapolare una valutazione complessiva dell'ESRD poichè gli stati Europei sono molto eterogenei tra loro in riferimento a spesa medica pro-capite, fattori genetici, stile di vita, sistemi di prevenzione sociale e politiche sanitarie di accesso alla dialisi. [73]

I dati italiani del report europeo si basano sui registri regionali di solo 6 regioni quali Valle d'Aosta, Piemonte, Emilia Romagna, Veneto, Friuli Venezia Giulia, Puglia e Calabria. Il tasso di incidenza dell'ESRD (standardizzato per età) è 121 pmp con un'età media dei pazienti di 68.8 anni. Considerabile è la percentuale di pazienti oltre i 75 anni che viene sottoposta a TRS (41%) che risulta tra le più alte in Europa insieme alla Grecia e ad alcune regioni del Belgio e della Spagna.

L'incidenza di pazienti in trattamento emodialitico, peritoneale e trapianto pre-emptive è rispettivamente 83.4%, 14.8% e 1.8% mentre la prevalenza è rispettivamente 56.5%, 7% e 36.5%. L'emodialisi domiciliare rappresenta solo lo 0.2% delle modalità di trattamento extracorporeo. Le cause principali di ESRD sono il diabete mellito (17.3%), l'ipertensione (15.5 %) e le glomerulonefriti (11.3%). Nel 32.1% dei casi purtroppo non si riesce a stabilire l'etiologia della nefropatia per la mancanza del dato bioptico, lo stato avanzato della MRC o un diagnosi non dirimente [8].

Per operare un confronto con i dati italiani si prendono come riferimento gli Stati Uniti tra i paesi d'oltreoceano e il Regno Unito in Europa, perché entrambi posseggono un ampio registro enormemente informativo dello stato della popolazione affetta da MRC.

Come ben noto, gli Stati Uniti hanno in generale un'incidenza e una prevalenza di ESRD molto più elevate rispetto all'Italia e all'Europa. Nel 2016 anche negli Stati Uniti il trend dell'incidenza dell'ESRD standardizzato per età ha segnato una fase di plateau con 348.2 ppm; la prevalenza è ancora molto elevata con un tasso di 2.160 ppm. Per quanto riguarda le modalità di TRS, queste sono simili al nostro paese. L'emodialisi, la dialisi peritoneale e il trapianto renale preemptive rappresentano 87.3%, 9.7% e 2.8%. 29.6% tra i pazienti prevalenti. È ben rappresentata la porzione di pazienti incidenti (35.4%) che alla diagnosi di ESRD non aveva avuto un counseling nefrologico, indice di una scarsa consapevolezza della MRC anche tra i medici statunitensi. I dati mostrano che l'inizio dei TRS avviene con un GFR di 9.7 ml/min che risulta sensibilmente più elevato rispetto al limite utilizzato nella nostra pratica clinica; i motivi, tutti speculativi, si possono ricercare in una gestione sanità basata su assicurazioni, alta prevalenza di comorbidità (malattia cardiovascolare, diabete) e probabilmente una non efficiente gestione nefrologica negli stadi più avanzati della MRC [9].

Nel Regno Unito il trend dei pazienti in TRS mostra una fase di plateau con un'incidenza di 120 ppm, e una prevalenza di 962 per pmp in incremento del 3% rispetto al 2015. Il trattamento di scelta rimane l'emodialisi (72.4%), a seguire la dialisi peritoneale (20.3%) e il trapianto pre-emptive (7.4%). Il trapianto di rene è estremamente potenziato con prevalenza del 54% contro una percentuale di trattamento emodialitico e di dialisi peritoneale rispettivamente del 40 e 6%. Anche nel Regno Unito, così come negli Stati Uniti, la dialisi domiciliare rappresenta circa il 2% delle modalità dialitiche extracorporee. [74]

## Prospettive

In Italia manca di un registro nazionale per il monitoraggio della MRC che risulterebbe utile per impostare un'azione preventiva e terapeutica futura. I dati epidemiologici vengono forniti solo dai registri di alcune regioni. Un esempio è la regione Emilia Romagna che ha creato ormai da diversi anni un registro informatizzato per i pazienti con CKD con lo scopo di ridurre la velocità di progressione della malattia e l'entità delle complicazioni collegate, a partire da quelle cardiovascolari (progetto PIRP). Attraverso gli ambulatori delle strutture nefrologiche del Servizio Sanitario Regionale viene fornito alle persone con insufficienza renale o a rischio di sviluppare la malattia, un percorso diagnostico, terapeutico e assistenziale continuativo, che permette di riconoscere precocemente l'insufficienza renale, frenarne l'evoluzione e prevenire le complicanze. L'elemento portante del progetto è una gestione condivisa dei pazienti, ove lo specialista nefrologo fornisce gli elementi di prevenzione e di terapia a pazienti che possono essere gestiti dal Medico di Medicina Generale

## Conclusioni

In conclusione, anche se l'incidenza dell'ESRD è tendenzialmente stabile e in alcuni Paesi è addirittura in calo, la prevalenza della MRC tenderà inevitabilmente ad aumentare nel tempo, con notevoli ripercussioni socio-economiche e di carattere etico.

L'Italia mostra valori di incidenza e prevalenza sovrapponibili con l'andamento generale degli altri paesi europei. Dall'analisi dei dati si segnalano due importanti aspetti che differenziano il nostro approccio terapeutico alla MRC rispetto agli altri paesi. Il primo è la bassa prevalenza della nefropatia diabetica (25%) tra le cause di ESRD che necessitano di TRR[8]. Questo dato, seppur in parte giustificato dal diverso background genetico e alimentare della popolazione italiana, è espressione, molto probabilmente, di un'attenta azione di prevenzione e di un'efficace interconnessione tra diversi attori quali il nefrologo, diabetologo e il medico di medicina generale che partecipano congiuntamente nella strategia terapeutica del paziente nefropatico con diabete. Un secondo aspetto da considerare è l'elevata percentuale di pazienti incidenti che inizia un trattamento dialitico oltre i 75 anni, espressione tangibile di un accesso estremamente "liberale" alle cure dialitiche rispetto a paesi con un welfare paragonabile.

Bisogna infatti interrogarsi sulla proporzionalità e sul miglioramento della prognosi quoad vitam di un trattamento invasivo come la terapia dialitica sostitutiva in pazienti anziani che sono più facilmente affetti da patologie gravi con prognosi infausta. In questo contesto il nefrologo si può far promotore di una "personalizzazione" della terapia dialitica attraverso il potenziamento della dialisi domiciliare e/o la massimizzazione delle cure conservative o palliative in un percorso che consideri come obiettivo principale la qualità e la dignità della vita del malato.

Tra gli obiettivi da perseguire è necessario incrementare la consapevolezza della MRC tra i Medici di Medicina Generale [75] poiché la diagnosi tardiva, e conseguentemente il "late referral" nefrologico, sono strettamente associati ad una minor sopravvivenza, peggior qualità di vita e ad un elevato utilizzo di risorse economiche [76–79].

Per ottimizzare le risorse del nostro sistema sanitario il nefrologo ha il dovere di "prendere in carico" i pazienti nefropatici con un aumentato rischio di progressione della malattia renale e lasciare alla competenza del Medico Medicina Generale e di altri specialisti, eventualmente dopo idonee indicazioni, pazienti con una nefropatia a basso rischio di progressione.

Infine, è fondamentale effettuare una corretta diagnosi della MRC in relazione all'età del paziente, considerando che tutte le equazioni utilizzate in ambito clinico tendono a sottostimare il GFR

quando questo è prossimo al range di normalità. Nei pazienti con GFR oltre i 60 ml/min/1.73 m con microalbuminuria, è buona norma rispettare il criterio temporale di 3 mesi per confermare la MRC in quanto la microalbuminuria è spesso oscillante e risente di ipertensione, fumo di sigaretta, infiammazione e obesità [80]. Inoltre, va tenuto presente che la microalbuminuria può risultare sovrastimata negli anziani, perché questi, avendo meno masse muscolari hanno una ridotta escrezione di creatinina che a sua volta determina un aumento del rapporto urinario albumina/creatinina.

## BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases: 2013-2020.; 2013. Accessed October 8, 2018.
2. Levin A, Tonelli M, Bonventre J, et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet Lond Engl.* 2017;390(10105):1888-1917. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30788-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30788-2)
3. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2016;11(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>
4. Wang H, Naghavi M, Allen C, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet.* 2016;388(10053):1459-1544. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31012-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31012-1)
5. Mehta RL, Cerdá J, Burdmann EA, et al. International Society of Nephrology's Oby25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet Lond Engl.* 2015;385(9987):2616-2643. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60126-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60126-X)
6. Istat.it; <https://www.istat.it/>. Accessed November 7, 2018. <https://www.istat.it/>
7. La prevenzione della Malattia Renale Cronica: un problema centrale della missione della nefrologia. Società Italiana di Nefrologia. Accessed May 5, 2020.
8. AnnRep2016.pdf. Accessed November 4, 2018.
9. United States Renal Data System. 2018 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2018. v1 CH3 Morbidity & Mortality. Accessed October 30, 2018.
10. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
11. Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005;67(6):2089-2100. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x>
12. Levey AS, Atkins R, Coresh J, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives – a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int.* 2007;72(3):247-259. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002343>
13. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* 2011;80(1):17-28. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.483>
14. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1-150. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.73>
15. Glasscock RJ, Warnock DG, Delanaye P. The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(2):104-114. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.163>
16. De Nicola L, Zoccali C. Chronic kidney disease prevalence in the general population: heterogeneity and concerns. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc – Eur Ren Assoc.* 2016;31(3):331-335. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv427>
17. Gaspari F, Perico N, Remuzzi G. Measurement of glomerular filtration rate. *Kidney Int Suppl.* 1997;63:S151-154.
18. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int.* 2004;65(4):1416-1421. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00517.x>
19. Melsom T, Fuskevåg OM, Mathisen UD, et al. Estimated GFR Is Biased by Non-Traditional Cardiovascular Risk Factors. *Am J Nephrol.* 2015;41(1):7-15. <https://doi.org/10.1159/000371557>
20. Melsom T, Schei J, Stefansson VTN, et al. Prediabetes and Risk of Glomerular Hyperfiltration and Albuminuria in the General Nondiabetic Population: A Prospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2016;67(6):841-850. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.10.025>
21. Ebert N, Jakob O, Gaedeke J, et al. Prevalence of reduced kidney function and albuminuria in older adults: the Berlin Initiative Study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc – Eur Ren Assoc.* 2017;32(6):997-1005. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw079>
22. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, et al. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2007;18(10):2749-2757. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007020199>
23. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR Using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Creatinine Equation: More Accurate GFR Estimates, Lower CKD Prevalence Estimates, and Better Risk Predictions. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(4):622-627. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.02.337>
24. Lemoine S, Guebre-Egziabher F, Sens F, et al. Accuracy of GFR Estimation in Obese Patients. *Clin*

- J Am Soc Nephrol CJASN. 2014;9(4):720-727.  
<https://doi.org/10.2215/CJN.03610413>
25. Delanaye P, Schaeffner E, Ebert N, et al. Normal reference values for glomerular filtration rate: what do we really know? *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(7):2664-2672.  
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfs265>
  26. Levey AS, Tighiouart H, Simon AL, Inker LA. Comparing Newer GFR Estimating Equations Using Creatinine and Cystatin C to the CKD-EPI Equations in Adults. *Am J Kidney Dis*. 2017;70(4):587-589.  
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.04.012>
  27. Vidal-Petiot E, Haymann J-P, Letavernier E, et al. External Validation of the BIS (Berlin Initiative Study)-1 GFR Estimating Equation in the Elderly. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(5):865-867.  
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.01.421>
  28. Rule AD, Amer H, Cornell LD, et al. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. *Ann Intern Med*. 2010;152(9):561-567.  
<https://doi.org/10.1059/0003-4819-152-9-201005040-00006>
  29. Stevens RJ, Evans J, Oke J, et al. Kidney age, not kidney disease. *CMAJ Can Med Assoc J*. 2018;190(13):E389-E393.  
<https://doi.org/10.1503/cmaj.170674>
  30. Delanaye P, Jager KJ, Bökenkamp A, et al. CKD: A Call for an Age-Adapted Definition. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2019;30(10):1785-1805.  
<https://doi.org/10.1681/ASN.2019030238>
  31. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, et al. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *JAMA*. 2012;308(22):2349-2360.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2012.16817>
  32. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, et al. A Predictive Model for Progression of Chronic Kidney Disease to Kidney Failure. *JAMA*. 2011;305(15):1553-1559. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.451>
  33. Shardlow A, McIntyre NJ, Fluck RJ, McIntyre CW, Taal MW. Chronic Kidney Disease in Primary Care: Outcomes after Five Years in a Prospective Cohort Study. *PLoS Med*. 2016;13(9):e1002128.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002128>
  34. Glassock RJ, Warnock DG, Delanaye P. The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(2):104-114.  
<https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.163>
  35. Ebert N, Jakob O, Gaedeke J, et al. Prevalence of reduced kidney function and albuminuria in older adults: the Berlin Initiative Study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc – Eur Ren Assoc*. 2017;32(6):997-1005.  
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfw079>
  36. Stanifer JW, Jing B, Tolan S, et al. The epidemiology of chronic kidney disease in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(3):e174-181.  
[https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70002-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70002-6)
  37. Zdrojewski Ł, Zdrojewski T, Rutkowski M, et al. Prevalence of chronic kidney disease in a representative sample of the Polish population: results of the NATPOL 2011 survey. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc – Eur Ren Assoc*. 2016;31(3):433-439.  
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfv369>
  38. Mills KT, Xu Y, Zhang W, et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int*. 2015;88(5):950-957.  
<https://doi.org/10.1038/ki.2015.230>
  39. Mills KT, Xu Y, Zhang W, et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int*. 2015;88(5):950-957.  
<https://doi.org/10.1038/ki.2015.230>
  40. Brück K, Stel VS, Gambaro G, et al. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2016;27(7):2135-2147.  
<https://doi.org/10.1681/ASN.2015050542>
  41. Zdrojewski Ł, Zdrojewski T, Rutkowski M, et al. Prevalence of chronic kidney disease in a representative sample of the Polish population: results of the NATPOL 2011 survey. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc – Eur Ren Assoc*. 2016;31(3):433-439.  
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfv369>
  42. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F, EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrol Publicacion Of Soc Espanola Nefrol*. 2010;30(1):78-86.  
<https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2009.Dic.5732>
  43. Gambaro G, Yabarek T, Graziani MS, et al. Prevalence of CKD in northeastern Italy: results of the INCIPE study and comparison with NHANES. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2010;5(11):1946-1953. <https://doi.org/10.2215/CJN.02400310>
  44. De Nicola L, Donfrancesco C, Minutolo R, et al. Prevalence and cardiovascular risk profile of chronic kidney disease in Italy: results of the 2008-12 National Health Examination Survey. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc – Eur Ren Assoc*. 2015;30(5):806-814.  
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfu383>
  45. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*. 2007;298(17):2038-2047.  
<https://doi.org/10.1001/jama.298.17.2038>
  46. Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey. *Lancet Lond Engl*. 2012;379(9818):815-822.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60033-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60033-6)
  47. White SL, Polkinghorne KR, Atkins RC, Chadban SJ. Comparison of the prevalence and mortality risk of CKD in Australia using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study GFR estimating equations: the AusDiab (Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle) Study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2010;55(4):660-670.  
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.12.011>
  48. Kazancioğlu R. Risk factors for chronic kidney disease: an update. *Kidney Int Suppl*.

- 2013;3(4):368-371.  
<https://doi.org/10.1038/kisup.2013.79>
49. Nzerue CM, Demissochew H, Tucker JK. Race and kidney disease: role of social and environmental factors. *J Natl Med Assoc.* 2002;94(8 Suppl):28S-38S.
  50. Iseki K. Factors influencing the development of end-stage renal disease. *Clin Exp Nephrol.* 2005;9(1):5-14. <https://doi.org/10.1007/s10157-005-0341-3>
  51. Song E-Y, McClellan WM, McClellan A, et al. Effect of community characteristics on familial clustering of end-stage renal disease. *Am J Nephrol.* 2009;30(6):499-504. <https://doi.org/10.1159/000243716>
  52. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med.* 1996;334(1):13-18. <https://doi.org/10.1056/NEJM199601043340103>
  53. Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, Fryzek J, McLaughlin JK, Nyrén O. Obesity and risk for chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2006;17(6):1695-1702. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005060638>
  54. Lackland DT, Egan BM, Fan ZJ, Syddall HE. Low birth weight contributes to the excess prevalence of end-stage renal disease in African Americans. *J Clin Hypertens Greenwich Conn.* 2001;3(1):29-31.
  55. Lea JP, Nicholas SB. Diabetes mellitus and hypertension: key risk factors for kidney disease. *J Natl Med Assoc.* 2002;94(8 Suppl):7S-15S.
  56. Murphree DD, Thelen SM. Chronic Kidney Disease in Primary Care. *J Am Board Fam Med.* 2010;23(4):542-550. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2010.04.090129>
  57. Cicchetti A, Ruggeri M, Codella P, Ridolfi A. I costi socio-sanitari dell'insufficienza renale cronica. 2011;12(N/A):75-82.
  58. Turchetti G, Bellelli S, Amato M, et al. The social cost of chronic kidney disease in Italy. *Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care.* 2017;18(7):847-858. <https://doi.org/10.1007/s10198-016-0830-1>
  59. Documento di indirizzo per la malattia renale cronica, Ministero della salute. Accessed November 5, 2018. [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2244\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2244_allegato.pdf)
  60. Moranne O, Froissart M, Rossert J, et al. Timing of Onset of CKD-Related Metabolic Complications. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(1):164-171. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008020159>
  61. Shirazian S, Radhakrishnan J. Gastrointestinal disorders and renal failure: exploring the connection. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6(8):480-492. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2010.84>
  62. Arnold R, Issar T, Krishnan AV, Pussell BA. Neurological complications in chronic kidney disease. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2016;5. <https://doi.org/10.1177/2048004016677687>
  63. Gagnon AL, Desai T. Dermatological diseases in patients with chronic kidney disease. *J Nephropathol.* 2013;2(2):104-109. <https://doi.org/10.12860/JNP.2013.17>
  64. Alani H, Tamimi A, Tamimi N. Cardiovascular comorbidity in chronic kidney disease: Current knowledge and future research needs. *World J Nephrol.* 2014;3(4):156-168. <https://doi.org/10.5527/wjn.v3.i4.156>
  65. Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol JASN.* 1999;10(7):1606-1615.
  66. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol JASN.* 1998;9(12 Suppl):S16-23.
  67. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2003;42(5):1050-1065. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000102971.85504.7c>
  68. CKD Evaluation Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease." *Kidney International Supplements* 3.1 (2013): 1-150. and Management. KDIGO. Accessed November 1, 2018.
  69. Inker LA, Astor BC, Fox CH, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2014;63(5):713-735. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.01.416>
  70. Rucci P, Mandreoli M, Gibertoni D, et al. A clinical stratification tool for chronic kidney disease progression rate based on classification tree analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(3):603-610. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft444>
  71. Goff David C., Lloyd-Jones Donald M., Bennett Glen, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk. *Circulation.* 2014;129(25\_suppl\_2):S49-S73. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437741.48606.98>
  72. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Using proteinuria and estimated glomerular filtration rate to classify risk in patients with chronic kidney disease: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2011;154(1):12-21. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-154-1-201101040-00003>
  73. Heaf J. Current trends in European renal epidemiology. *Clin Kidney J.* 2017;10(2):149-153. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfw150>
  74. NEPHRON 2018;139 (suppl1) UK Renal Registry 20th Annual Report of the Renal Association. Accessed November 4, 2018.
  75. Minutolo R, De Nicola L, Mazzaglia G, et al. Detection and awareness of moderate to advanced CKD by primary care practitioners: a cross-sectional study from Italy. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2008;52(3):444-453. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.03.002>
  76. Lee J, Lee JP, An JN, et al. Factors Affecting the Referral Time to Nephrologists in Patients With

- Chronic Kidney Disease. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(19).  
<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003648>
77. Sprangers B, Evenepoel P, Vanrenterghem Y. Late referral of patients with chronic kidney disease: no time to waste. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(11):1487-1494.  
<https://doi.org/10.4065/81.11.1487>
78. Lonnemann G, Duttlinger J, Hohmann D, Hickstein L, Reichel H. Timely Referral to Outpatient Nephrology Care Slows Progression and Reduces Treatment Costs of Chronic Kidney Diseases. *Kidney Int Rep*. 2016;2(2):142-151.  
<https://doi.org/10.1016/j.ekir.2016.09.062>
79. Baer G, Lameire N, Van Biesen W. Late referral of patients with end-stage renal disease: an in-depth review and suggestions for further actions. *NDT Plus*. 2010;3(1):17-27.  
<https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfp050>
80. Winearls CG, Glasscock RJ. Classification of Chronic Kidney Disease in the Elderly: Pitfalls and Errors. *Nephron Clin Pract*. 2011;119(Suppl. 1):c2-c4. <https://doi.org/10.1159/000328013>
81. Remuzzi G, Perico N, Macia M, Ruggenenti P. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2005;(99):S57-65.  
<https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.09911.x>
82. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASP C/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2018;71(6):1269-1324.  
<https://doi.org/10.1161/HYP.000000000000066>
83. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1—full report. *J Clin Lipidol*. 2015;9(2):129-169.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.02.003>
84. Kumagai T, Ota T, Tamura Y, Chang WX, Shibata S, Uchida S. Time to target uric acid to retard CKD progression. *Clin Exp Nephrol*. 2017;21(2):182-192.  
<https://doi.org/10.1007/s10157-016-1288-2>