

IN DEPTH REVIEW

# Disfunzione renale nell'anziano: processo fisiologico o malattia?



Sara Mascia<sup>1</sup>, Roberto Minutolo<sup>1</sup>, Ferdinando Carlo Sasso<sup>2</sup>, Pierluigi D'Angiò<sup>1</sup>, Mario Pacilio<sup>1</sup>, Rossella Sperlongano<sup>1</sup>, Laura Pirro<sup>1</sup>, Giuseppina Tirino<sup>1</sup>, Giuseppe Conte<sup>1</sup>, **Luca De Nicola<sup>1</sup>**

(1) Seconda Università degli Studi di Napoli - Cattedra di Nefrologia

(2) Dipartimento di Medicina Interna e Sperimentale

## Abstract

Negli ultimi anni abbiamo assistito ad un incremento del numero di pazienti con insufficienza renale cronica (CKD) che è soprattutto secondario all'aumento della età media della popolazione generale. Dati epidemiologici rivelano infatti che oggi la maggior parte delle diagnosi di CKD riguardano persone di età avanzata (>65 anni) con disfunzione renale lieve-moderata. Prendendo atto del crescente numero di nefropatici di età avanzata seguiti dal nefrologo, la Società Americana di Nefrologia ha perfino creato un gruppo di studio di Nefrologia Geriatrica per fornire ai nefrologi maggiori competenze nella gestione delle principali comorbidità tipiche dell'anziano e definire al meglio le caratteristiche peculiari della terapia della CKD nell'anziano. Molte però sono le questioni ancora aperte su questo argomento, e che necessitano di studi ad hoc, quali l'appropriatezza dei criteri diagnostici, le implicazioni cliniche derivanti dalla diagnosi di CKD, ed i rischi del paziente in termini di hard outcomes. In particolare, è ancora poco chiaro, se la riduzione della funzione renale che si può verificare nell'anziano sia da imputare ad un processo patologico in atto o si possa considerare, almeno in parte, effetto del fisiologico invecchiamento dell'organismo. È quindi importante stabilire se il riscontro di una disfunzione renale lieve-moderata in un soggetto anziano si traduca realmente in un peggioramento della prognosi rispetto al soggetto apparentemente sano. L'obiettivo principale di questa rassegna è di esaminare i principali studi clinici che hanno affrontato il problema della CKD nell'anziano in termini di diagnosi e profilo di rischio cardio-renale.

Parole chiave: dialisi, Etv†, Filtrato Glomerulare, malattia renale cronica, Mortality†, proteinuria

## Chronic kidney dysfunction in the elderly patient: physiological process or disease?

The last few years have seen a steady rise in numbers of patients with chronic kidney disease (CKD), mainly because of the increased prevalence of older patients. Today, most new diagnoses of CKD are made in patients belonging to the large subgroup of subjects aged 65 years or over, who often present with mild-to-moderate CKD. Given the recent rise in numbers of elderly CKD patients referred to American renal clinics, the American Society of Nephrology has recently endorsed a study group dedicated to this group of patients, *Geriatric Nephrology*, with the aim of increasing knowledge on CKD in the elderly and subsequently improving the clinical management of older patients. Indeed, several questions remain open and further studies are required to clarify diagnostic criteria for 'true' CKD in the elderly and the associated 'real' clinical implications in terms of hard outcomes. This review aims to address a hot topic through evaluation of the most recent and influential studies regarding the relationship between ageing and CKD.

Key words: Age, Chronic Kidney Disease, End Stage Renal Disease, Glomerular Filtration Rate, Mortality, proteinuria

## Introduzione

La prevalenza dell'insufficienza renale cronica (CKD) in Italia e negli USA è notevolmente aumentata negli ultimi decenni e si prevede che la diagnosi di CKD continui a diventare sempre più frequente nel prossimo futuro. In base alle stime fornite dal *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) IV [1], la prevalenza della CKD negli USA si attesta intorno al 13%, mentre in Italia i dati disponibili indicano una prevalenza attuale solo lievemente più bassa [2]- [3]. Le ragioni dell'incremento nella diagnosi di CKD sono da ricercare essenzialmente nell'aumento della longevità nei paesi industrializzati. Infatti, l'analisi dei dati epidemiologici rivela che la maggior parte delle diagnosi di CKD riguardano persone di età avanzata (> 65 anni) e sono prevalentemente diagnosi di CKD stadio III K/DOQI, ossia di disfunzione renale lieve-moderata [4]. Le stime del NHANES IV indicano che oltre un terzo della popolazione generale di età >70 anni è affetta da CKD, definita in base alla riduzione del GFR stimato (eGFR) <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> [5], [6]. Effettivamente, nella maggior parte del mondo, l'aspettativa di vita tende ad aumentare: il numero di persone di età >65 anni negli USA è raddoppiato tra il 1960 e il 2000 e, in base alle stime dell'*US Census Bureau*, si prevede che la percentuale di ultrasettantenni passerà dal 9% della popolazione del 2000 al 16% intorno al 2050 [4]. Ci si aspetta quindi un progressivo incremento della percentuale di pazienti con diagnosi di CKD nei prossimi anni, con il rischio di sovraccaricare enormemente l'attuale sistema sanitario, incapace di far fronte alla crescente richiesta di cure specialistiche da parte dei pazienti.

Appare dunque di fondamentale importanza valutare le cause dell'elevata prevalenza di CKD nell'anziano, l'appropriatezza dei criteri diagnostici, le reali implicazioni cliniche derivanti dalla diagnosi di CKD, e i rischi del paziente in termini di *hard outcomes*. È ancora poco chiaro, infatti, se la riduzione della funzione renale che si può verificare nell'anziano sia da imputare a un processo patologico in atto o si possa considerare, almeno in parte, un effetto del fisiologico invecchiamento dell'organismo. Soprattutto è importante stabilire se il riscontro di una disfunzione renale lieve-moderata in un soggetto anziano si traduca realmente in un peggioramento della prognosi rispetto al soggetto apparentemente sano. Numerosi studi recenti si sono posti l'obiettivo di valutare le caratteristiche della malattia renale nell'anziano e di confrontare le implicazioni cliniche derivanti da un determinato livello di eGFR nelle diverse fasce d'età, verificando se la prognosi possa essere differente tra giovane e anziano.

L'obiettivo di questa trattazione è di esaminare i principali studi clinici che hanno affrontato il tema della CKD nell'anziano e di valutare il problema, attualmente molto discusso in Letteratura, della corretta diagnosi e della gestione clinica del paziente.

## Diagnosi di CKD e stima della funzione renale nell'anziano

In base all'attuale sistema di classificazione (K/DOQI) [6], il 25-35% dei soggetti di età superiore a 65 anni risponde ai criteri diagnostici di CKD [7]. Di questi soggetti, solo una minoranza presenta proteinuria e meno dello 0,1% all'anno andrà incontro ad insufficienza renale cronica in fase dialitica (ESRD) [7]. Quest'enorme proporzione di soggetti etichettati come malati va quindi interpretata con estrema attenzione.

Innanzitutto, gli studi di prevalenza condotti sulla popolazione generale si basano spesso su singole stime della funzione renale e non tengono conto del criterio di cronicità di almeno tre mesi raccomandato dalle linee guida. Inoltre anche tale periodo di osservazione può essere insufficiente, specie nell'anziano, il cui rene è più vulnerabile rispetto al rene giovane agli insulti tossici e ischemici e pertanto più suscettibile ad andare incontro ad episodi di

insufficienza renale acuta, potenzialmente reversibile. Un recente lavoro di Eriksen ed Ingebretsen [8] mostra come possano cambiare sensibilmente le stime di prevalenza della CKD modificando il periodo di osservazione dei pazienti dal minimo di 3 mesi suggeriti dalle linee guida a 6, 9 e 12 mesi. Pazienti appartenenti a una stessa coorte (di età media >75 anni), inizialmente classificati come appartenenti allo stadio III-IV K/DOQI in base al criterio di cronicità di 3 mesi, sono stati rivalutati in base ai valori di eGFR relativi ai restanti trimestri dell'anno e riclassificati singolarmente in base ai nuovi criteri di cronicità più ampi [8]. Il risultato più evidente dell'incremento del tempo di osservazione è stato la riduzione del numero di pazienti del 16-37% per lo stadio III e del 20-51% per lo stadio IV. Per i pazienti appartenenti a ciascuno dei due stadi CKD valutati, dopo aver ampliato il criterio di cronicità, si sono osservate differenze statisticamente significative sia nella mortalità sia nella progressione della nefropatia, con una più bassa mortalità ed un più elevato ingresso in dialisi rispetto alla precedente classificazione basata su soli tre mesi [8]. L'osservazione nel tempo del paziente e il monitoraggio periodico della funzione renale sembrerebbero pertanto selezionare con più accuratezza i soggetti effettivamente nefropatici e consentirebbe di escludere dalla diagnosi di CKD i soggetti con transitorie alterazioni lievi o acute della funzione renale [8].

Il secondo importante punto di discussione riguarda la stima della funzione renale nell'anziano con le diverse formule disponibili. L'equazione dello studio *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), che è attualmente la formula di più comune impiego per la stima della funzione renale, tende a sottostimare il GFR per valori di funzionalità renale prossimi al range fisiologico. Di conseguenza, le stime attuali di prevalenza della CKD tendono generalmente a includere nella diagnosi anche un certo numero di persone sane. L'equazione *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) di recente introduzione si è dimostrata più accurata nella stima della funzione renale in particolare nel range fisiologico; tuttavia il suo utilizzo non è stato ancora validato su casistiche ampie di individui sani appartenenti a tutte le fasce d'età [7]. In tal senso, i risultati dello studio di Juutilainen et al [9] sembrano incoraggianti. Gli Autori hanno confrontato la formula MDRD e l'equazione CKD-EPI nella valutazione delle variazioni del GFR nel tempo nella popolazione finlandese e la correlazione tra il GFR stimato con entrambe le formule e i fattori di rischio cardiovascolari in soggetti di diverse fasce d'età. Sono stati studiati 11.277 soggetti di età compresa tra 25 e 74 anni, inclusi in due indipendenti studi osservazionali di popolazione (*The National FINKRISK Study*), condotti rispettivamente nel 2002 e nel 2007. I valori di GFR sono stati stimati con entrambe le equazioni. La stima del GFR attraverso la formula MDRD è stata associata a una più elevata prevalenza di CKD di grado più avanzato e ad una maggiore tendenza al peggioramento della funzione renale dei pazienti tra il 2002 e il 2007 [9]. La differenza nei valori di GFR stimato con le due formule è stata minima per i partecipanti allo studio con livelli di eGFR più bassi mentre è stata più evidente per i soggetti con funzione renale poco ridotta o molto vicina alla norma [9]. Inoltre, l'associazione tra fattori di rischio cardiovascolari noti (ipertensione, diabete, pregresso evento cardiovascolare, obesità definita attraverso il BMI o la circonferenza vita) e malattia renale stadio III-V è stata più evidente stimando il GFR con l'equazione CKD-EPI [9]. Secondo gli autori, pertanto, la formula MDRD risulta meno appropriata rispetto all'equazione CKD-EPI nella stima del GFR negli studi condotti sulla popolazione generale. Essa, infatti, determina una tendenza all'aumento delle stime di prevalenza della CKD, assegnando una diagnosi di malattia renale a molti individui con un numero di fattori di rischio cardiovascolari estremamente ridotto, i quali, una volta riclassificati attraverso l'equazione CKD-EPI, apparirebbero a migliori categorie di funzione renale [9]. Lo studio fornisce un'idea del problema della sovrastima della diagnosi di CKD nella popolazione generale; tuttavia, trattandosi di uno studio di popolazione, non fornisce valutazioni del GFR con metodiche *gold-standard* e non offre una val-

utazione dell'impiego della CKD-EPI nei soggetti ultrasettantacinquenni, per i quali i criteri più appropriati per la stima della funzione renale sono ancora da definire.

A favore dell'equazione CKD-EPI rispetto alla MDRD sono anche le conclusioni di una recente meta-analisi che ha raccolto dati da studi in popolazione generale, coorti di pazienti ad alto rischio e coorti di pazienti con CKD per un totale di più di un milione di soggetti adulti residenti in 40 regioni diverse del mondo [10]. Circa il 25% dei partecipanti era riclassificato con la CKD-EPI rispetto alla MDRD in fasce di GFR più alte, riducendo quindi la prevalenza di CKD. Ciò era vero sia nei giovani che negli anziani e indipendente dal sesso, razza o presenza di ipertensione o diabete. Inoltre, i soggetti riclassificati verso GFR più alti presentavano tassi minori sia di morte sia di ESRD [10]. Il contrario si osservava per i pochi pazienti (0.7%) riclassificati mediante la CKD-EPI verso gradi più avanzati di CKD. Gli Autori, pertanto, auspicano una maggiore implementazione della CKD-EPI, anche e soprattutto negli anziani, per ottenere stime più attendibili della CKD in termini sia di prevalenza che di prognosi.

## Caratteristiche morfo-funzionali del rene dell'anziano

Il problema del confronto tra il rene dell'anziano apparentemente sano e quello del soggetto giovane, sia in termini di funzione renale, sia di eventuali differenze istologiche o discrepanze nella risposta glomerulare ai diversi stimoli vasoattivi, può essere affrontato attraverso lo studio di reni di donatori viventi, valutati subito prima della nefrectomia. Esistono in Letteratura alcuni lavori che prendono in esame il problema in maniera accurata.

Lo studio condotto da Fuiano et al. alcuni anni fa [11] (full text), ha valutato le variazioni nell'emodinamica renale dopo stimolo vasodilatante in 10 soggetti giovani (19-32 anni) ed 11 soggetti di età avanzata (65-76 anni), selezionati tra potenziali donatori viventi di rene e, mediante ago-biopsia renale, ha esaminato le caratteristiche morfologiche renali in altrettanti donatori di pari età. Nessuno dei soggetti studiati presentava fattori di rischio cardiovascolari sia in anamnesi che in base ad accurate e specifiche analisi. Sono state valutate le variazioni del GFR misurato con clearance dell'inulina, delle resistenze vascolari renali e del flusso plasmatico renale in basale e dopo stimolo vasodilatante (infusione di aminoacidi e dopamina) ed è stato osservato che, nel gruppo di soggetti di età avanzata, il GFR e il flusso plasmatico renale sono inferiori, mentre le resistenze vascolari renali sono più elevate e la risposta allo stimolo vasodilatante è meno evidente. Analogamente, alla valutazione istologica, è stato evidenziato nell'anziano un più alto grado di arteriosclerosi dei vasi intrarenali e di fibrosi tubulo-interstiziale rispetto ai reni dei donatori più giovani, ossia un maggior numero di alterazioni morfologiche evidentemente correlate all'avanzare dell'età.

Recentemente, Rule et al. hanno esaminato le caratteristiche istologiche renali di soggetti appartenenti ad età diverse, valutando un ampio numero di donatori viventi (n=1203), mediante il prelievo di campioni bioptici effettuato durante l'intervento di nefrectomia [12]. Obiettivo dello studio era quello di individuare eventuali differenze istologiche correlate all'età. La presenza di nefrosclerosi è stata definita, con uno score da 1 a 4, attraverso le seguenti anomalie istologiche: glomerulosclerosi, atrofia tubulare, fibrosi interstiziale, arteriosclerosi. Erano esclusi dallo studio tutti i potenziali donatori che avessero avuto un GFR misurato con clearance dello iotalamato, inferiore al 5° percentile per età, microalbuminuria (>30 mg/die), diabete mellito, alterata tolleranza ai glucidi, ipertensione arteriosa in trattamento farmacologico. L'esame morfologico ha dimostrato che la prevalenza di nefrosclerosi, definita dalla presenza di almeno 2 differenti alterazioni istologiche, aumenta significativamente all'aumentare dell'età del donatore, passando dal 2,7% (95% CI: 1,1-6,7) nei soggetti di età 18-29 anni, al 75% (95% CI: 41-93) negli ultrasettantenni (Tabella 1) [12].

La presenza di nefrosclerosi è dunque elevata nei pazienti di età avanzata apparentemente sani e sembra manifestarsi in maniera subclinica, indipendentemente dalla presenza di albuminuria o riduzione della funzione renale. Non è noto tuttavia se queste caratteristiche istologiche del rene dell'anziano siano in grado di determinare differenze nella prognosi o siano da considerare semplicemente un aspetto del processo di invecchiamento fisiologico dell'organismo, non necessariamente associato ad alterazioni funzionali.

### Significato prognostico della CKD lieve nell'anziano

Numerosi studi recenti hanno tentato di definire l'associazione tra livelli di funzione renale e outcome nelle diverse fasce d'età, ossia di valutare se una riduzione lieve del GFR possa avere un differente significato prognostico nel giovane e nell'anziano. La maggior parte degli studi è stata condotta su soggetti appartenenti alla popolazione generale, pochi lavori hanno invece coinvolto pazienti affidati alle cure specialistiche nefrologiche.

#### Studi sulla popolazione generale

Il gruppo di O'Hare ha condotto sulla popolazione generale uno studio osservazionale di ampie proporzioni, allo scopo di valutare l'associazione tra valori di GFR stimato con equazione MDRD e mortalità in pazienti di diverse fasce d'età [13] (full text). Sono stati inclusi nello studio 2.583.911 pazienti per i quali si aveva almeno un valore di creatinemia nell'anno di arruolamento. La coorte non includeva pazienti in trattamento emodialitico o che avessero praticato emodialisi in passato. I pazienti sono stati stratificati per differenti categorie di età (18-44, 45-54, 55-64, 65-74, 75-84, > 85) e sono stati sottoposti ad un periodo di osservazione di circa 3 anni. È stata osservata una prevalenza di valori di eGFR <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> progressivamente più elevata passando dalle categorie di età inferiore a quelle di età più avanzata. Dato importante era che con l'avanzare dell'età l'associazione tra riduzione dell'eGFR e mortalità diventava progressivamente più debole. In particolare, nelle categorie di pazienti di età >65 anni, la mortalità per un eGFR di 40-49 ml/min/1,73m<sup>2</sup> è apparsa solo leggermente superiore rispetto a quella dei pazienti di pari età con eGFR ≥60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (Figura 1) [13] (full text). L'analisi cruda del rischio di morte ha mostrato che la riduzione dell'eGFR a valori di 50-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup> è associata ad un incremento del rischio di morte rispettivamente pari all'80% nei pazienti più giovani e al 6% negli ultraottantacinquenni. Correggendo l'analisi per caratteristiche demografiche e comorbidità, nei pazienti ultrasessantacinquenni con eGFR di 50-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup> non è stato osservato alcun aumento significativo della mortalità rispetto ai soggetti con eGFR ≥60

**Tabella 1.** Prevalenza di nefrosclerosi stratificata per età nei 1203 potenziali donatori viventi di rene studiati alla Mayo Clinic. Riadattato da: Rule AD, Amer H, Cornell LD, et al. *The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults.* Ann Intern Med 2010;152:561-7

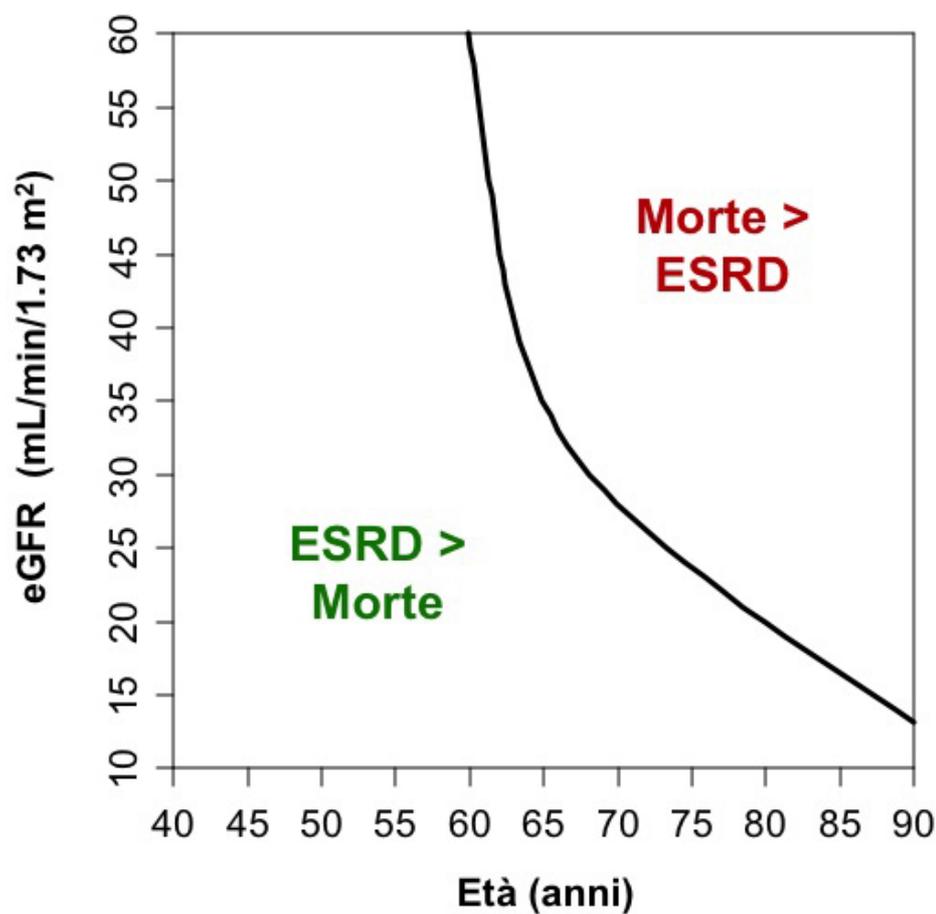
Fasce d'età (anni)	Prevalenza (95%CI), %	Prevalenza dopo esclusione dei soggetti in trattamento con farmaci antipertensivi (95%CI), %
18 – 29	2,7 (1,1 – 6,7)	2,7 (1,1 – 6,7)
30 – 39	16 (12 – 20)	15 (12 – 20)
40 – 49	28 (24 – 32)	26 (22 – 31)
59 – 59	44 (38 – 50)	42 (36 – 49)
60 – 69	58 (47 – 67)	55 (44 – 66)
70 – 77	73 (43 – 90)	75 (41 – 93)
Totale	28 (25 – 30)	26 (24 – 29)

ml/min/1,73m<sup>2</sup>, mentre nei pazienti più giovani la mortalità è aumentata costantemente anche per una riduzione lieve del GFR (Tabella 2) [13] (full text).

**Tabella 2.** Rischio di morte nei pazienti con lieve riduzione del GFR (50-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) rispetto alla categoria di riferimento con GFR =60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, corretto per caratteristiche demografiche e comorbidità

ETÀ	HR (95%CI)
18-44	1,56 (1,30-1,88)
45-54	1,27 (1,19-1,36)
55-64	1,18 (1,13-1,23)
65-74	1,02 (0,99-1,05)
75-84	1,02 (0,99-1,04)
≥ 85	1,02 (0,97-1,06)

Riadattato da: O'Hare AM, Bertenthal D, Covinsky KE, et al. *Mortality risk stratification in chronic kidney disease: one size for all ages?* J Am Soc Nephrol. 2006;17:846-53.



**Figura 1.**

Rischio di morte per fasce di età e GFR. Riadattato da: O'Hare AM, Bertenthal D, Covinsky KE, et al. *Mortality risk stratification in chronic kidney disease: one size for all ages?* J Am Soc Nephrol. 2006;17:846-53.

Nell'ambito della coorte di pazienti dello studio appena descritto [13] (full text), gli stessi Autori hanno selezionato 209.622 soggetti con diagnosi di CKD stadio III-V e hanno valutato l'incidenza di morte e di ESRD per categorie di età, sempre per un tempo di osservazione medio di 3,2 anni [14] (full text). Per tutte le età è stata osservata una relazione inversa tra livelli di eGFR basale e rischio di morte e di ESRD; a parità di eGFR, invece, i pazienti di età avanzata hanno mostrato un più elevato rischio di morte ed un minore rischio di ESRD rispetto ai pazienti più giovani. In particolare, il livello di eGFR definito come soglia al di sotto del quale il rischio di ESRD supera il rischio di morte si modificava da 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> per i pazienti di età compresa tra 18 e 44 anni a 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> nei pazienti tra 65 e 84 anni [14] (full text). Nei pazienti ultraottantacinquenni il rischio di morte era sempre superiore al rischio di ESRD indipendentemente dai livelli di eGFR basale [14] (full text). Tali dati si sono confermati correggendo l'analisi per caratteristiche demografiche e comorbidità. Anche il tasso di progressione della malattia renale è apparso inferiore per gli anziani rispetto ai giovani: la percentuale di pazienti con GFR <45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> che presentavano un declino annuale del GFR >3 ml/min/1,73m<sup>2</sup> si riduceva progressivamente con l'avanzare dell'età [14] (full text).

Analoghi risultati sono stati trovati da Raymond et al [15] (full text), che hanno valutato su 106.366 soggetti, rappresentanti il 49% della popolazione adulta della città di Coventry (UK), il rischio di morte stratificato per eGFR ed età. È stata riscontrata una riduzione della funzione renale, definita come eGFR <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, nel 12% dei soggetti sottoposti a screening, e, nel corso dei 3 anni di follow-up, si sono osservati 7611 decessi (7% della popolazione studiata) [15] (full text). Nell'ambito di ciascuna fascia d'età, il tasso di mortalità annuo diminuiva al ridursi della funzione renale, mentre, con la categorizzazione per età, il rischio relativo di morte per pazienti di età diverse appartenenti allo stesso stadio della CKD è stato inferiore nelle categorie di pazienti più anziani. Nei soggetti con eGFR 45-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup> di età superiore a 75 anni, in particolare, non è stato riscontrato alcun incremento significativo del rischio relativo di morte rispetto ai soggetti di pari età con eGFR > 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Gli studi esaminati, pertanto, concludono che, mentre nel giovane anche un singolo riscontro di valori alterati di funzione renale ha molte probabilità di essere associato ad un peggioramento della prognosi cardio-renale, nei pazienti di età avanzata una disfunzione renale di grado lieve non appare necessariamente associata ad un peggioramento degli *outcomes* rispetto ai soggetti con GFR normale. Si deve tuttavia sottolineare come il GFR non è che uno dei parametri indicativi di danno renale. E' oggi ben noto, infatti, come valori anormali di albuminuria o proteinuria siano importanti determinanti di prognosi anche indipendentemente dal grado di disfunzione renale.

Muntner et al [16] (full text) hanno valutato, su 24.350 soggetti adulti appartenenti alla popolazione generale e partecipanti allo studio REGARDS (*REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke*), l'effetto della riduzione dell'eGFR e dei diversi livelli di albuminuria sulla mortalità da tutte le cause in base alle fasce d'età dei pazienti. Lo studio REGARDS ha incluso adulti di età ≥ 45 anni, che sono stati stratificati per età in quattro gruppi: 45-59 (n=7630), 60-69 (n=9228), 70-79 (n=5823) e ≥80 (n=1669). L'eGFR è stato calcolato con l'equazione CKD-EPI e l'albuminuria è stata valutata tramite rapporto albuminuria/creatininuria (ACR) su campione di urine semplici. In ciascuna fascia di età, per valori progressivamente più bassi di eGFR, si è osservato un graduale incremento dei tassi di mortalità, sia all'analisi cruda che corretta per variabili demografiche e comorbidità. Non si osservava inoltre alcuna interazione tra età e GFR sul rischio di morte. Analogamente, in ciascuna fascia d'età, i tassi di mortalità osservati sono stati più elevati per livelli più alti di ACR. L'effetto

prognostico negativo persisteva quindi anche nell'età più avanzata, e, come osservato per il GFR, il rischio correlato alla albuminuria risultava simile all'interno di ciascun gruppo d'età e non si riscontrava alcuna interazione tra età e livelli di ACR nella predizione di morte [16] (full text). Gli Autori, pertanto, concludono che la riduzione dell'eGFR e l'incremento dei livelli di albuminuria risultano associati ad un aumento significativo della mortalità in tutti i gruppi di pazienti, senza una differenza significativa tra le diverse fasce d'età.

I risultati di questo studio [16] (full text) sembrano apparentemente in contrasto con le osservazioni dei lavori descritti in precedenza [13] (full text)- [15] (full text), che mostravano un rischio di morte non particolarmente aumentato negli anziani con lieve riduzione dell'eGFR. Le differenze osservate sembrano però imputabili soprattutto alla diversa metodica di stima dell'eGFR, valutato in questo studio con l'equazione CKD-EPI e negli studi precedenti con la formula di MDRD. Come già detto in precedenza, l'equazione MDRD sembra essere meno accurata della CKD-EPI nella valutazione della funzione renale soprattutto per i valori di GFR più vicini alla norma. È quindi verosimile che gli studi di O'Hare e di Raymond abbiano incluso nell'analisi un certo numero di soggetti anziani con funzione renale nei limiti della norma e di conseguenza con una prognosi più favorevole. Queste osservazioni sottolineano la necessità di una maggiore accuratezza nella valutazione del GFR nel paziente anziano e di un inquadramento diagnostico più completo (che includa la valutazione dell'albuminuria) per la definizione del profilo di rischio del singolo paziente.

#### Studi nei pazienti nefropatici seguiti in Nefrologia

Il problema attuale della corretta gestione dei pazienti, in termini di assistenza primaria o specialistica, ha indotto il gruppo di Conway a valutare i fattori di rischio dei pazienti con diagnosi di CKD, allo scopo di definire un profilo prognostico per i diversi pazienti e valutare il relativo tipo di assistenza adeguato [17] (full text). È stato condotto uno studio, di natura retrospettiva, in due centri nefrologici nord-irlandesi e scozzesi tra il 1998 e il 2002, che ha incluso 396 pazienti ambulatoriali, tutti con diagnosi di CKD stadio IV confermata attraverso almeno due stime del GFR, effettuate a distanza di tre mesi l'una dall'altra. La mediana dell'età basale dei pazienti era di 71,6 anni e più di un terzo dei pazienti era rappresentato da ultrasessantacinquenni. I pazienti sono stati stratificati in fasce d'età: <65 anni (28,3%), 65-74 anni (37,9%), ≥75 anni (33,8%). Non vi era differenza nell'eGFR basale medio nei tre gruppi (rispettivamente: 22,7, 22,5 e 22,3 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). La mediana della durata del follow-up è stata di 3,76 anni. Sono stati valutati l'incidenza di ESRD (inizio trattamento sostitutivo), la mortalità, il tasso di riduzione dell'eGFR ed il potenziale ruolo prognostico dei diversi fattori di rischio sugli *outcomes* considerati. Nel corso del follow-up sono stati osservati in totale 180 decessi (45,4% dei pazienti) e 89 ESRD (22,5% del totale), e solo 10 pazienti sono stati persi al *follow up* (2,5%). L'analisi multivariata ha evidenziato quali fattori predittivi di aumentato rischio di morte e di ESRD i livelli più bassi di eGFR basale e di emoglobina ed il tasso di declino iniziale dell'eGFR >4 ml/min/1,73m<sup>2</sup>/anno. La proteinuria si è evidenziata quale importante fattore di rischio per l'ESRD (p=0,0002) ma non per la morte. Valutando l'effetto dell'età sugli *outcomes*, il rischio di morte osservato è stato maggiore nei pazienti di età più avanzata e il rischio di ESRD, invece, è stato significativamente minore solo nel gruppo di pazienti ultrasessantacinquenni rispetto ai pazienti <65 anni. In particolare, per i pazienti di età ≥75 anni, il rischio di ESRD entro 3 anni dal basale ha riguardato quasi unicamente i pazienti con eGFR <20 ml/min/1,73m<sup>2</sup> o affetti da glomerulonefriti o vasculiti [17] (full text). La ridotta incidenza di ESRD nei pazienti di età più avanzata è da interpretare verosimilmente come legata, in gran parte, alla più alta probabilità di andare incontro a morte prima di raggiungere l'ESRD rispetto ai pazienti meno anziani con uguale

funzione renale basale. Tuttavia, anche il tasso di progressione della malattia renale nei pazienti più anziani è apparso inferiore, con un valore mediano di declino dell'eGFR in ml/min/1,73m<sup>2</sup>/anno (range interquartile, IQR) rispettivamente pari a -2,25 (da -4,2 a -0,6), -1,38 (da -3,2 a +0,4) e -0,86 (da -1,38 a +1,2) nei gruppi di età < 65 anni, 65-74 anni e ≥75 anni (p= 0,0001) [17] (full text). Nel gruppo di pazienti più anziani, il declino annuale della funzione renale è risultato molto simile a quello della popolazione generale, apparendo, almeno in parte, un aspetto del processo fisiologico di invecchiamento. Inoltre in questa fascia d'età, oltre l'80% della diagnosi di nefropatia di base era la nefrosclerosi vascolare o ipertensiva, con una bassissima prevalenza di malattie renali primitive. Gli Autori dello studio suggeriscono la possibilità di identificare un sottogruppo di pazienti a bassa progressione del danno renale, che dovrebbero essere inquadrati clinicamente dal nefrologo e, una volta stratificati in una fascia prognostica di basso rischio, riaffidati alle cure del medico di medicina generale (MMG). Nello specifico, nell'intera coorte dei pazienti studiati, circa un quarto dei pazienti (24,7% del totale, n=98), è stato affidato al MMG, con un programma di gestione clinica attiva. Tali pazienti erano rappresentati in maggioranza da anziani, con funzione renale leggermente migliore, basso grado di proteinuria, livelli di emoglobina più elevati e diagnosi di nefropatia ischemica/ipertensiva (Tabella 3). Essi hanno mostrato anche in seguito una funzione renale più stabile e solo 7 pazienti hanno avuto necessità di rivolgersi nuovamente al nefrologo, senza comunque andare incontro ad ESRD nel corso del follow-up. Lo studio quindi suggerisce che una quota sostanziale di pazienti CKD stadio IV, ed in

Il nostro gruppo ha condotto recentemente uno studio mirato a valutare l'impatto dell'età sul rischio cardio-renale nei pazienti affetti da CKD regolarmente seguiti in 25 ambulatori di nefrologia italiani [18]. Sono stati studiati 1.248 pazienti affetti da CKD in fase conservativa (stadio III - V) partecipanti al progetto di ricerca *Target Blood Pressure Levels* (TABLE), studio multicentrico prospettico iniziato nel 2002. I pazienti sono stati seguiti fino al mese di maggio 2011, con una mediana della durata del follow-up pari a 62,4 mesi. Tutti presentavano almeno un anno di follow-up nefrologico antecedente la data di inizio dello studio

**Tabella 3.** Caratteristiche dei pazienti riaffidati al medico di medicina generale (MMG) o rimasti sotto follow-up nefrologico. I valori sono espressi come: numero totale (e percentuale), media (± deviazione standard) o mediana (e range interquartile). Riadattato da: Conway B, Webster A, Ramsay G et al: Predicting mortality and uptake of renal replacement therapy in patients with stage 4 chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:1930-7.

	Pazienti riaffidati alle cure del MMG (n=98)	Pazienti rimasti sotto follow-up nefrologico (n= 263)	P
Sesso maschile (%)	37 (38,8)	145 (55,5)	0,003
Età (anni)	75,5 (69,2 - 80,3)	69,8 (60,7 - 75,3)	<0,0001
Eziologia della CKD:			
<i>nefroangiosclerosi</i>	44 (12,2)	98 (27,1)	0,0002
<i>nefropatia diabetica</i>	4 (1,1)	56 (15,5)	
<i>glomerulonefriti/vasculiti</i>	2 (0,6)	16 (4,4)	
<i>altro/cause non note</i>	48 (13,3)	93 (25,8)	
eGFR basale (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	23,5 (± 3,6)	22,1 (± 4,0)	0,003
Declino iniziale dell'eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> /anno)	+1,75 (da -0,2 a +1,71)	- 2,1 (da -6,1 a +2,5)	0,12
PAS (mmHg)	151,0 (± 24,7)	156,1 (± 27,8)	0,05
PAD (mmHg)	79,0 (± 11,1)	82,1 (± 14,1)	<0,0001
Emoglobina (g/dl)	12 (10,9 - 13,1)	11,3 (10,3 - 12,4)	0,004

e sono stati stratificati per fasce d'età in tre gruppi: <65 anni, 65-75 anni, >75 anni, corrispondenti rispettivamente al 38%, al 33% e al 29% del totale. Sono stati definiti, mediante analisi del rischio competitivo, il rischio di morte, il rischio di ESRD ed il rischio di morte senza ESRD, stratificati in base all'età del paziente. Confrontando le caratteristiche basali dei tre gruppi di pazienti, l'età avanzata era associata ad una maggiore prevalenza di diabete mellito e di malattia cardiovascolare (CVD) e ad una più alta frequenza di nefropatia ipertensiva come diagnosi di base, mentre la prevalenza di glomerulonefriti era maggiore nei pazienti più giovani. Nel corso del follow-up sono stati osservati 394 casi di ESRD (inizio terapia emodialitica) e 353 casi di morte (250 prima di raggiungere l'ESRD). Nei tre gruppi di età il tasso di mortalità per 100 pazienti per anno è stato rispettivamente pari a 1,7 (95% CI: 1,3 - 2,3), 6,1 (95% CI: 5,1 - 7,4) e 14,5 (95% CI: 12,6 - 16,7). I corrispondenti tassi di ESRD (per 100 pazienti/anno per i tre gruppi di età) sono stati pari a 9,0 (95% CI: 7,8 - 10,4), 7,3 (95% CI: 6,1 - 8,8) e 7,9 (95% CI: 6,4 - 9,8), mentre i tassi di mortalità senza ESRD sono stati rispettivamente pari a 1,2 (95% CI: 0,8 - 1,7), 5,2 (95% CI: 4,2 - 6,5), e 12,6 (95% CI: 10,7 - 14,9). Complessivamente, il rischio di ESRD superava il rischio di morte ( $P < 0,0001$ ).

La relazione osservata tra età e rischio di ESRD o di morte senza ESRD per i diversi valori di eGFR non era lineare (Figura 2) [18]. La figura è divisa in due aree, corrispondenti ad un profilo di rischio opposto: l'area al di sopra della linea corrisponde alle coppie di valori di età ed eGFR per i quali il rischio di morte senza ESRD supera il rischio di ESRD, l'area al di sotto della linea, al contrario, mostra i valori di età e eGFR per i quali il rischio di ESRD prevale sul rischio di morte. La linea che separa le due aree corrisponde all'equivalenza del rischio. Nei pazienti di età inferiore a 60 anni il rischio di ESRD ha sempre superato il rischio di morte indipendentemente dai livelli di eGFR. Il rischio di ESRD diminuiva all'aumentare dell'età, ma sopravanzava il rischio di morte nei pazienti con eGFR 25-35 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ed età compresa tra 65 e 75 anni e nei pazienti con eGFR <15 sino agli 85 anni di età.

Ulteriore osservazione di grande rilevanza emersa dallo studio TABLE è che l'analisi multivariata, condotta per definire la relazione tra età e fattori di rischio di ESRD o di morte senza ESRD, ha evidenziato una interazione significativa tra età e proteinuria, con un aumento del potere predittivo della proteinuria sul rischio di ESRD in relazione all'avanzare dell'età.

Entrambi i lavori esaminati [17] (full text), [18] mostrano pertanto risultati sostanzialmente diversi dagli studi condotti sulla popolazione generale. In particolare si evidenzia, per i pazienti seguiti in ambulatorio, un rischio di morte complessivamente più basso rispetto a quanto visto nei lavori precedenti [13] (full text), [16] (full text), e ciò vale anche per i soggetti di età più avanzata. Ciò sarebbe da imputare a diversi motivi: in primo luogo il tempo di osservazione più prolungato in Nefrologia ha consentito di selezionare e di sottoporre a follow-up i pazienti con reale nefropatia cronica e, quindi, con rischio renale significativo, escludendo i soggetti con disfunzione renale modesta e transitoria. In secondo luogo l'effetto delle visite specialistiche periodiche potrebbe influire positivamente sulla riduzione della mortalità. Inoltre, entrambi i lavori sottolineano l'importanza della valutazione globale del paziente mettendo in evidenza che il rischio renale del paziente non dipende solo dall'età.

## Complicanze del CKD: prevalenza ed epoca d'insorgenza

L'epoca d'insorgenza delle principali complicanze della malattia renale è stata valutata in diversi lavori, allo scopo di definire meglio la necessità e il timing dell'intervento specialistico sulla cura del paziente a rischio.

Nello studio TABLE [19], la valutazione basale eseguita nel 2002-2003, non identificava l'età come predittore di aumentata prevalenza di complicanze della CKD nei pazienti seguiti stabilmente in Nefrologia.

Moranne et al (*The NephroTest Study Group*) hanno condotto uno studio osservazionale prospettico dal 2000 al 2006 su 1.030 pazienti, di età media 59 anni, con diagnosi di CKD stadio II-V, e hanno individuato valori soglia di GFR, stimato con formula MDRD e misurato con metodi radioisotopici, al di sotto dei quali inizia a manifestarsi ciascuna complicanza [20] (full text). I valori soglia di GFR misurato che sono stati determinati corrispondono a circa 50 ml/min/1,73m<sup>2</sup> per l'iperparatiroidismo, 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> per l'anemia e 40 ml/min/1,73m<sup>2</sup> per acidosi, iperkaliemia e iperfosforemia. È interessante notare che i valori soglia di GFR non differivano tra giovani e anziani per l'insorgenza di anemia e iperkaliemia, laddove l'età >65 anni è risultata associata ad un più basso rischio di acidosi ed iperfosforemia rispetto ai più giovani.

Anche altri Autori, più recentemente, si sono occupati di valutare l'incidenza delle complicanze della CKD nei pazienti anziani e la relazione tra età, GFR ed insorgenza delle complicanze, ma tuttora non è stato possibile trarre conclusioni definitive. Drawz PE et al hanno condotto uno studio retrospettivo su 13.874 soggetti anziani (età >65 anni) afferenti al *Veterans Affairs Medical Center* (Cleveland, Ohio), allo scopo di valutare in che misura la riduzione del GFR in pazienti anziani condizionasse l'insorgenza delle principali manifestazioni della CKD ed in particolare anemia, iperkaliemia, acidosi ed iperfosforemia [21]. L'età media dei partecipanti è stata di 79 anni ed il GFR medio di 46 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. La presenza di anemia è stata riscontrata nel 3,1% dei pazienti, l'iperkaliemia nel 2,5%, l'acidosi nel 2,3% e l'iperfosforemia nel 4,4%. L'analisi multivariata ha mostrato un più alto tasso di incidenza di complicanze metaboliche al ridursi del GFR indipendentemente dall'età; gli odds

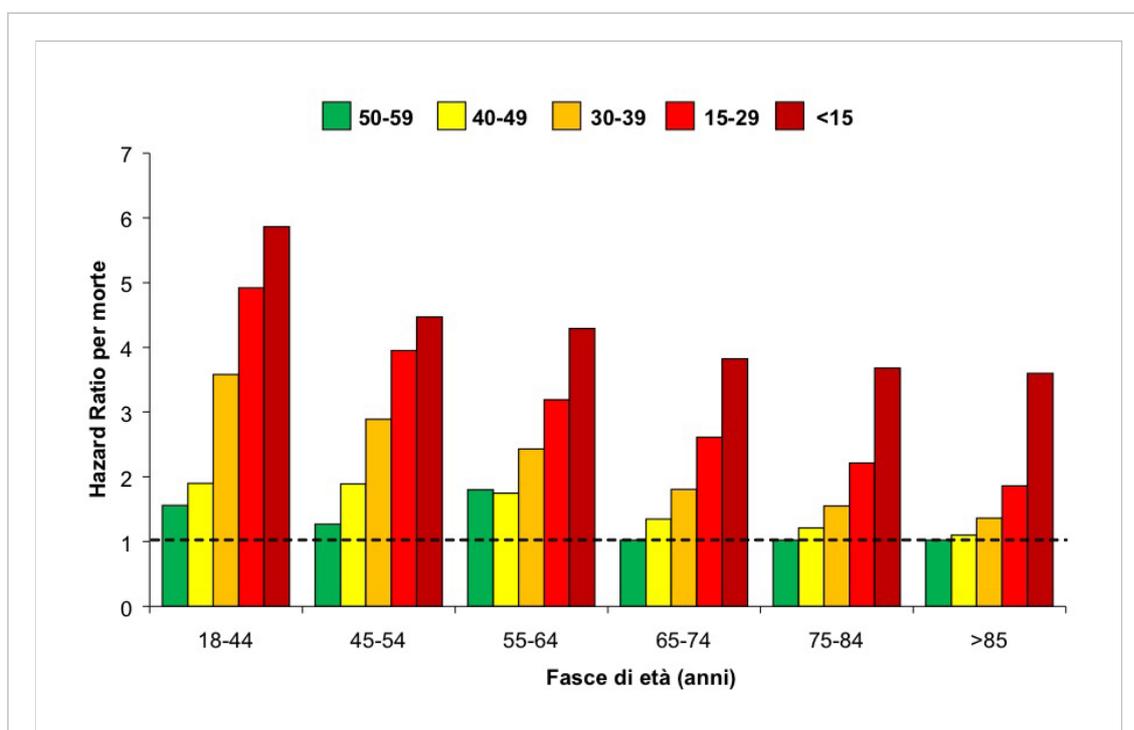


Figura 2.

Rischio competitivo di ESRD e di morte senza ESRD a 5 anni, in base ad età ed eGFR. La linea di confine corrisponde all'uguaglianza del rischio di ESRD e di morte, le aree al di sopra e al di sotto della linea indicano rispettivamente i valori per i quali il rischio di morte supera il rischio di ESRD e viceversa. Riadattato da: De Nicola, L., Minutolo, R., Chiodini, et al. The effect of increasing age on the prognosis of non-dialysis patients with chronic kidney disease receiving stable nephrology care. *Kidney Int.* 2012; 82: 482-488.

ratio per ogni riduzione del GFR di 5 ml/min/1,73m<sup>2</sup> sono stati pari a 1,21 per l'anemia, 1,26 per l'iperkaliemia, 1,45 per l'acidosi e 1,72 per l'iperfosforemia, senza variazioni statisticamente significative in base all'età. Non è stata quindi documentata nessuna interazione tra età e livelli di GFR in riferimento all'insorgenza delle complicanze studiate, pertanto gli Autori suggeriscono che i soggetti di età avanzata con GFR ridotto debbano essere sempre monitorati clinicamente per l'insorgenza di complicanze, indipendentemente dall'età [21]. Lo studio tuttavia non ha messo a confronto l'epoca d'insorgenza delle complicanze (valori soglia di GFR) nei soggetti di età avanzata rispetto a soggetti più giovani con pari funzione renale, che non sono stati inclusi nell'analisi.

Un altro recente studio osservazionale con caratteristiche analoghe è stato condotto in Belgio su 567 pazienti, tutti con età  $\geq$  80 anni (63% di sesso femminile), per stimare la prevalenza delle complicanze della CKD in base ai livelli di eGFR [22]. La prevalenza di anemia, iperparatiroidismo ed iperfosforemia ha mostrato una relazione inversa con i valori di eGFR, sia all'analisi cruda che correggendo per variabili demografiche e comorbidità. Assumendo il valore di 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> come livello soglia di eGFR (stimato con equazione MDRD) al di sotto del quale ricercare la presenza di complicanze metaboliche, nel paziente ultraottantenne si riscontrava un'alta quota di complicanze non diagnosticate, con una prevalenza di anemia, iperparatiroidismo e iperfosforemia rispettivamente del 29%, del 28% e del 40%. Tuttavia, si è osservata un'elevata incidenza di alterazioni metaboliche anche per valori di eGFR  $>$ 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> e pertanto nel paziente molto anziano non è stato possibile individuare un valore soglia di eGFR per lo screening delle complicanze. Sarebbe necessario, secondo gli Autori, definire per questi soggetti nuovi criteri di screening che vadano al di là del solo valore di eGFR.

## Ruolo centrale della albuminuria nella classificazione della CKD

Da quanto descritto sinora, pertanto, appare necessario, ai fini della stratificazione del rischio del paziente anziano, introdurre altri elementi di valutazione che vadano oltre la mera valutazione del GFR. Le complicanze metaboliche della CKD possono essere di aiuto sia per la diagnosi di malattia renale vera che per una corretta valutazione della prognosi, ma, come già sottolineato, tra i fattori di rischio renali da considerare appare imprescindibile la valutazione dell'albuminuria o proteinuria, il cui ruolo prognostico negativo è indipendente dall'età. Partendo dal presupposto che la presenza e la severità della proteinuria costituisca un fattore prognostico indipendente, il gruppo di Tonelli ha proposto un nuovo sistema classificativo della malattia renale cronica, basato non più sul solo valore di eGFR ma anche sulla proteinuria, nell'intento di migliorare l'inquadramento clinico dei pazienti e orientare in modo più corretto la gestione di ciascun caso [23]. Sono state studiate retrospettivamente tre popolazioni di pazienti: i soggetti appartenenti al database di laboratorio della provincia di Alberta (Canada) e, al fine di avere un riscontro esterno alla coorte studiata per validare i dati ottenuti, le popolazioni del NHANES 1999-2006 e del NHANES III. Il nuovo sistema classificativo sviluppato dai ricercatori categorizza l'eGFR in 5 stadi e la proteinuria in tre livelli, per ottenere 4 fasce di rischio (Tabella 4) [23]. Obiettivo dello studio è stato definire l'accuratezza del nuovo sistema classificativo nel predire l'eventuale raggiungimento degli outcomes valutati: la mortalità da tutte le cause e un outcome renale composito che comprendeva l'ESRD o il raddoppio della creatininemia. Il lavoro ha dimostrato una sostanziale accuratezza del sistema classificativo proposto nel predire gli outcome valutati: il tasso di eventi renali è stato simile a quanto osservato per il sistema classificativo K/DOQI nelle categorie di pazienti a basso rischio, mentre per le categorie ad alto rischio la correlazione tra

classe di rischio e numero di eventi è stata maggiore utilizzando il sistema classificativo alternativo [23]. Pertanto una stratificazione del rischio che includa la valutazione della proteinuria sarebbe da preferire al sistema corrente, soprattutto per ridurre il numero di falsi positivi. A tale proposito, è importante sottolineare che le nuove Linee Guida internazionali (KDIGO) di imminente diffusione sulla identificazione della CKD hanno recepito questo messaggio che certamente rappresenta oggi il punto di maggiore innovatività in Nefrologia.

È quindi indubbio, dal bilancio degli studi presenti in Letteratura che l'albuminuria abnorme rappresenta di per sé, cioè indipendentemente dalla presenza di GFR ridotto, il migliore predittore di prognosi infausta anche e soprattutto negli anziani. L'identificazione dell'albuminuria patologica spesso non è adeguatamente ricercata o è sottovalutata ma è certamente il più precoce e rilevante marker di danno renale su cui, inoltre, si può intervenire con successo sin dalle fasi precoci della CKD.

## Dal rischi alla gestione clinica del paziente anziano con CKD

Dall'esame di tutti i lavori discussi appare evidente che il problema della gestione corretta dell'anziano con disfunzione renale lieve non è di facile soluzione e soprattutto il dato che emerge è che non si possono tracciare delle linee guida univoche per la gestione clinica di tutti i nefropatici anziani.

La necessità di un approccio individualizzato al paziente è stata recentemente sottolineata da Bowling e O'Hare [24]. Data l'elevata prevalenza della riduzione della funzione renale nell'età avanzata, appare difficile prospettare una gestione dei pazienti secondo modelli precostituiti, orientati solo alla cura della malattia (*"disease-oriented"*). Sembra invece preferibile un approccio più individualizzato e centrato sul paziente, che tenga conto dell'ampia eterogeneità dei casi, della complessità delle comorbidità e delle differenze tra i vari pazienti nell'aspettativa di vita [24]. Nell'anziano, infatti, spesso la disfunzione renale si colloca nell'ambito di un insieme di patologie croniche, che vanno tenute in considerazione della gestione clinica del paziente. Un approccio *"patient-oriented"* avrebbe il vantaggio di mirare a una più attenta valutazione di tutti i segni e sintomi, di impostare meglio la terapia ed evitare potenziali interazioni farmacologiche tra le terapie prescritte dai diversi specialisti per le malattie concomitanti, di gestire il paziente considerando tra gli outcomes non solo la mortalità o la progressione della CKD ma anche le condizioni generali del paziente e la sua qualità di vita. In questo contesto appare ancora più determinante definire il ruolo dell'intervento nefrologico e i limiti del proprio ambito d'intervento.

**Tabella 4.** Sistema alternativo di stratificazione delle categorie di rischio in base a GFR e proteinuria.

Definizione della proteinuria: **Normale:** rapporto albuminuria/creatininuria (ACR) <30 mg/g o dipstick urinario negativo; **lieve:** ACR 30-300 mg/g o presenza di tracce o 1+ al dipstick urinario; **severa:** ACR >300 mg/g o  $\geq 2+$  al dipstick urinario.

Riadattato da: 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;154:12-21

eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Categorie di rischio		
	Proteinuria normale	Proteinuria lieve	Proteinuria severa
$\geq 90$	0	1	3
60-89	0	1	3
45-59	1	2	4
30-44	2	3	4
15-30	3	4	4

## Ruolo dell'intervento specialistico: nefrologia geriatrica?

Le linee guida K/DOQI indicano la necessità del riferimento nefrologico per i pazienti a partire dallo stadio IV, ossia con un eGFR <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> [6], ma anche a tale proposito i lavori disponibili in letteratura inducono pareri contrastanti.

Tseng et al hanno studiato l'effetto del riferimento nefrologico precoce, valutando un'ampia coorte di pazienti (n = 39031) di stadio III e IV, la cui maggioranza era rappresentata da pazienti appartenenti allo stadio III iniziale (n = 27.312 con eGFR 45-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) [25]. Sono stati studiati pazienti afferenti alla Veterans Health Administration, affetti non solo da CKD ma anche da diabete mellito tipo 2. L'età media dei pazienti era di 70 anni. Lo studio, di natura retrospettiva, aveva come obiettivo la sopravvivenza libera da dialisi e la sua associazione con il riferimento specialistico ed in particolare nefrologico. La cronicità della malattia renale è stata stabilita dalla presenza di almeno due misurazioni dell'eGFR, di cui una effettuata nell'anno precedente la data d'inizio dello studio. I pazienti sono stati suddivisi in gruppi in base alla presenza di visite nefrologiche nei quattro trimestri del primo anno di osservazione. La mediana della durata del follow-up è stata pari a 19,3 mesi. La presenza di visite nefrologiche in due o più trimestri dell'anno si è dimostrata indipendentemente associata ad una minore mortalità nel periodo di follow-up successivo, con una relazione diretta tra numero di visite annuali e sopravvivenza libera da dialisi. Nei gruppi di pazienti con visite nefrologiche effettuate in 2, in 3 o in tutti e quattro i trimestri, gli HR aggiustati per la mortalità prima dell'ESRD sono stati rispettivamente di 0,8 (95% CI: 0,67 – 0,97), 0,68 (95%CI: 0,55 – 0,86) e 0,45 (95%CI: 0,32 – 0,63). Gli Autori hanno concluso pertanto in favore di un riferimento nefrologico precoce rispetto a quello di altre specialità di tipo endocrinologico o cardiologico per pazienti anziani, affetti da diabete ed insufficienza renale cronica, in quanto esso appare associato ad un outcome migliore.

Il riferimento al nefrologo potrebbe essere utile anche nell'anziano con funzione renale lievemente ridotta, ma di fatto l'enorme richiesta di visite nefrologiche in pazienti a basso rischio andrebbe col tempo a sovraccaricare –in modo insostenibile– tale limitato e costoso settore di specialità senza che il riferimento nefrologico risulti necessario nello specifico sottogruppo di coloro che hanno un moderato profilo di rischio o non appaiono complicati.

Per far fronte al crescente numero di pazienti di età avanzata che fanno riferimento al nefrologo, la Società Americanadi Nefrologia ha creato un gruppo di studio dedicato e ha messo in atto un programma educazionale di Nefrologia Geriatrica, rivolto principalmente a Nefrologi e Geriatri [26] (full text). Il programma vuole promuovere una maggiore interazione tra le due specializzazioni. Si vuole fornire ai nefrologi maggiori competenze nella gestione delle principali comorbidità tipiche dell'anziano, non solo di pertinenza cardiovascolare e metabolica ma anche d'interesse più ampio, ad esempio malattie neurologiche o urologiche (demenza, depressione, incontinenza urinaria, etc). Contemporaneamente il gruppo di studio si occupa di definire meglio le caratteristiche peculiari della malattia renale nell'anziano, ad esempio i problemi legati al frequente uso di farmaci potenzialmente nefrotossici, all'abuso di FANS e di antibiotici, alla prescrizione di farmaci bloccanti il sistema renina-angiotensina non seguita dal monitoraggio della funzione renale, alla somministrazione di farmaci che possono incrementare la potassiemia in pazienti con insufficienza renale accertata. Molte sono le questioni ancora aperte, sulle quali il gruppo di studio dovrà portare avanti nuove ricerche, perché le differenze tra giovane ed anziano nell'evoluzione delle malattie renali devono essere ancora ben caratterizzate. Ad esempio vanno definite le indicazioni alla biopsia renale nell'anziano e va valutato il rapporto costo/beneficio nell'ipotizzare una terapia immunosoppressiva aggressiva nelle malattie glomerulari e vanno studiati in maniera più accurata i valori target di emoglobina

nell'anziano e nel giovane. Si spera che tali iniziative aprano le porte a una più ampia consapevolezza del problema, migliorino le carenze formative dei nefrologi negli altri ambiti specialistici di interesse geriatrico e forniscano stimoli e spunti di ricerca, portando ad un ampliamento delle conoscenze e ad un reale miglioramento della gestione dei pazienti. Il coinvolgimento del medico di medicina generale e del geriatra nell'ambito di programmi di formazione nefrologica appare inoltre di fondamentale importanza per la gestione complessa dell'anziano con diverse comorbidità, poiché anche il paziente con disfunzione renale a basso rischio di progressione può trarre un enorme beneficio da un approccio multidisciplinare *patient-oriented* e da una gestione attiva delle comorbidità e delle eventuali complicanze.

*Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.*

*Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.*

---

## Bibliografia

- [1] Coresh J, Selvin E, Stevens LA et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2007 Nov 7;298(17):2038-47
- [2] 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. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2008 Sep;52(3):444-53
- [3] De Nicola L, Donfrancesco C, Minutolo R et al. [Epidemiology of chronic kidney disease in Italy: current state and contribution of the CARHES study]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia* 2011 Jul-Aug;28(4):401-7
- [4] Prakash S, O'Hare A.M.: Interaction of Aging and CKD. *Semin Nephrol.* 2009; 29: 497-503.
- [5] Prakash S, OHare AM Interaction of aging and chronic kidney disease. *Seminars in nephrology* 2009 Sep;29(5):497-503
- [6] National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266
- [7] Winearls CG, Glasscock RJ Classification of chronic kidney disease in the elderly: pitfalls and errors. *Nephron. Clinical practice* 2011;119 Suppl 1:c2-4
- [8] Eriksen BO, Ingebretsen OC In chronic kidney disease staging the use of the chronicity criterion affects prognosis and the rate of progression. *Kidney international* 2007 Nov;72(10):1242-8
- [9] Juutilainen A, Kastarinen H, Antikainen R et al. Comparison of the MDRD Study and the CKD-EPI Study equations in evaluating trends of estimated kidney function at population level: findings from the National FINRISK Study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2012 Aug;27(8):3210-7
- [10] Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2012 May 9;307(18):1941-51
- [11] Fuiano G, Sund S, Mazza G et al. Renal hemodynamic response to maximal vasodilating stimulus in healthy older subjects. *Kidney international* 2001 Mar;59(3):1052-8 (full text)
- [12] Rule AD, Amer H, Cornell LD et al. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. *Annals of internal medicine* 2010 May 4;152(9):561-7
- [13] O'Hare AM, Bertenthal D, Covinsky KE et al. Mortality risk stratification in chronic kidney disease: one size for all ages? *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2006 Mar;17(3):846-53 (full text)
- [14] O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D et al. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2007 Oct;18(10):2758-65 (full text)
- [15] Raymond NT, Zehnder D, Smith SC et al. Elevated relative mortality risk with mild-to-moderate chronic kidney disease decreases with age. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2007 Nov;22(11):3214-20 (full text)
- [16] Muntner P, Bowling CB, Gao L et al. Age-specific association of reduced estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause mortality. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2011 Sep;6(9):2200-7 (full text)
- [17] Conway B, Webster A, Ramsay G et al. Predicting mortality and uptake of renal replacement therapy in patients with stage 4 chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2009 Jun;24(6):1930-7 (full text)
- [18] Nicola LD, Minutolo R, Chiodini P et al. The effect of increasing age on the prognosis of non-dialysis patients with chronic kidney disease receiving stable nephrology care. *Kidney international* 2012 Aug;82(4):482-8

[19] De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P et al. Global approach to cardiovascular risk in chronic kidney disease: reality and opportunities for intervention. *Kidney international* 2006 Feb;69(3):538-45

[20] Moranne O, Froissart M, Rossert J et al. Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2009 Jan;20(1):164-71 (full text)

[21] Drawz PE, Babineau DC, Rahman M et al. Metabolic complications in elderly adults with chronic kidney disease. *Journal of the American Geriatrics Society* 2012 Feb;60(2):310-5

[22] Van Pottelbergh G, Vaes B, Jadoul M et al. The prevalence and detection of chronic kidney disease (CKD)-related metabolic complications as a function of estimated glomerular filtration rate in the oldest old. *Archives of gerontology and geriatrics* 2012 May-Jun;54(3):e419-25

[23] 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. *Annals of internal medicine* 2011 Jan 4;154(1):12-21

[24] Bowling CB, O'Hare AM Managing older adults with CKD: individualized versus disease-based approaches. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2012 Feb;59(2):293-302

[25] Tseng CL, Kern EF, Miller DR et al. Survival benefit of nephrologic care in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Archives of internal medicine* 2008 Jan 14;168(1):55-62

[26] Rosner M, Abdel-Rahman E, Williams ME et al. Geriatric nephrology: responding to a growing challenge. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2010 May;5(5):936-42 (full text)