

# L'IDENTIFICAZIONE PRECOCE DELLA NEFROPATIA CRONICA: DATI EPIDEMIOLOGICI SULLA DISFUNZIONE RENALE

M. Cirillo, L. Del Giudice, G. Bilancio, M.D. Franzese, D. Chiricone, N.G. De Santo

Nefrologia, Seconda Università di Napoli (SUN), Napoli

## Early detection of chronic kidney disease: epidemiological data on renal dysfunction

*Estimated glomerular filtration rate (eGFR) and urinary albumin (U-Alb) have been suggested as indicators for the early identification of persons with kidney dysfunction. The Gubbio Study collected data on serum creatinine, U-Alb, other laboratory indices, blood pressure, and medical history in a population sample of 4574 adults (2083 men and 2491 women, age range 18-95 years). The study included analyses on six disorders which are commonly associated with kidney disease (hypertension, cardiovascular disease, anemia, high serum uric acid, high serum phosphorus/low serum calcium, and high serum potassium). Low eGFR (<60 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup>) was found in 6.6% of men and 6.2% of women. Low eGFR prevalence varied largely with age (from <1% at 18-24 years up to >30% at ≥75 years in both sexes, p<0.001). On the basis of these data, it was estimated that the prevalence of low eGFR in the whole Italian population could be 1.3 million among men (95%CI 1.1-1.5) and 1.5 million among women (95%CI 1.3-1.8). Data available only for age 45-64 indicate that 6.4% of men and 3.0% of women have high U-Alb (≥20 µg/min) in the presence of non-low eGFR. Low eGFR was associated with at least two disorders potentially due to kidney disease in the majority of subjects but was rarely associated with a previous diagnosis of kidney disease (<5% of cases). These data support the use of eGFR for the screening of people with or at risk of developing kidney disease. Awareness of kidney disease is very low in the Italian population. (G Ital Nefrol 2008; 25: 690-3)*

Conflict of interest: None

**KEY WORDS:**  
Epidemiology,  
eGFR,  
Low kidney  
function

**PAROLE CHIAVE:**  
Epidemiologia,  
eGFR,  
Ridotta funzione  
renale

✉ **Indirizzo degli Autori:**  
Prof. Massimo Cirillo  
Policlinico - Nefrologia (Ed. 17)  
Via Sergio Pansini, 5  
80131 Napoli  
e-mail: massimo.cirillo@unina2.it

## INTRODUZIONE

Studi precedenti hanno analizzato dati *cross-sectional* sulla frequenza (prevalenza) di disfunzione renale nella popolazione Americana riportando dati discordanti (1, 2) e criticati da alcuni Autori (3, 4). Questi studi precedenti davano informazioni limitate o del tutto assenti sui disordini che sono generalmente associati alla nefropatia, un dato che potrebbe essere utile nell'interpretazione dei risultati forniti dalla semplice misura di eGFR e/o U-Alb da soli. Lo studio di Gubbio ha analizzato stime sulla prevalenza della disfunzione renale in un campione di popolazione Italiana adulta includendo anche dati su altre variabili ed in particolare su disordini potenzialmente secondari alla nefropatia.

## METODI

Lo studio descrive alcuni dei dati raccolti nel corso di una ricerca epidemiologica che ha coinvolto un campione di popolazione Italiana (5-7). Articoli precedenti riportano informazioni dettagliate su consenso informato, percentuali di *responders* e *non-responders* (persone cioè che hanno accettato o meno di partecipare alla ricerca), date e metodi delle visite mediche. In breve, le procedure di laboratorio sono state effettuate in modo automatizzato ed hanno incluso analisi di creatininemia, uricemia, potassiemia, fosforemia, calcemia totale, proteinemia totale ed emoglobinemica. La creatininemia è stata misurata usando il metodo cinetico col picrato alcalino (8, 9). Medici addestrati hanno misurato la pressione arteriosa con sfigmomanometri a colonna di mercurio (10) e hanno somministrato que-

stionari su malattie cardiovascolari (11), su terapie in atto con farmaci o diete, e su precedenti diagnosi con specifiche domande relative a nefropatie (12).

I valori di eGFR e U-Alb sono stati usati per valutare la disfunzione renale. Un eGFR <60 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup> è stato usato come soglia indicativa di disfunzione significativa (13). Il valore di eGFR è stato calcolato con l'equazione MDRD abbreviata perché dava le stime più precise del vero filtrato glomerulare per i metodi usati nello studio (9). La variabilità nel tempo del valore di EGFR era in media <1% in un sottocampione con due misure ripetute nell'arco di sei mesi. L'equazione MDRD calcola il eGFR come uguale a  $[186 * \text{creatinemia}^{-1.154} * \text{età}^{-0.203}]$ , moltiplicato un fattore di correzione pari a 0.742 per il sesso femminile ed un altro fattore per gruppi etnici diversi. Il fattore 0.742 per il sesso femminile sottostima il vero filtrato glomerulare nelle donne bianche (9, 14). Pertanto, per evitare questo errore, il valore di eGFR delle donne è stato calcolato con un fattore specifico per il nostro laboratorio che eliminava la sottostima (0.841 al posto di 0.742). U-Alb è stata misurata mediante immunoturbidimetria preceduta da ultrafiltrazione di un campione di urine temporizzate raccolte durante la notte (7).

Dati di laboratorio, pressione arteriosa e questionari sono stati usati per definire la presenza/assenza di 6 disordini potenzialmente secondari a disfunzione renale: 1) iperuricemia; 2) iperfosforemia e/o ipocalcemia; 3) iperpotassiemia; 4) anemia; 5) ipertensione; 6) malattie cardiovascolari. I valori di concentrazione sierica di una variabile erano definiti alterati - alti o bassi rispettivamente - quando cadevano nel decile (10%) più alto o nel decile più basso della distribuzione nella popolazione, separatamente analizzata per uomini e donne. La iperuricemia era considerata presente anche se la persona riferiva trattamento farmacologico regolare con ipouricemizzanti indipendentemente dal valore di uricemia. La calcemia totale era normalizzata per 7 g proteine sieriche totali per ridurre l'effetto confondente di albumina e globuline sulla definizione di ipocalcemia (15). La presenza di anemia era definita da un'emoglobinemia <12 g/100 mL in uomini e donne post-menopausali, da un'emoglobinemia <11 g/100 mL in donne con flussi regolari (16). L'ipertensione era definita come una pressione sistolica  $\geq 140$  mmHg e/o una diastolica  $\geq 90$  mmHg e/o un trattamento farmacologico regolare con anti-ipertensivi. Le pregresse malattie cardiovascolari erano investigate da un questionario specifico su vasculopatie cerebrali (ictus), coronaropatie (infarto miocardio o angina), claudicatio ed insufficienza cardiaca (11).

Tre indici erano usati per valutare consapevolezza e controllo della nefropatia:

a) un'anamnesi positiva per pregressa nefrectomia, o pregresse diagnosi di nefropatia (acuta o cronica,

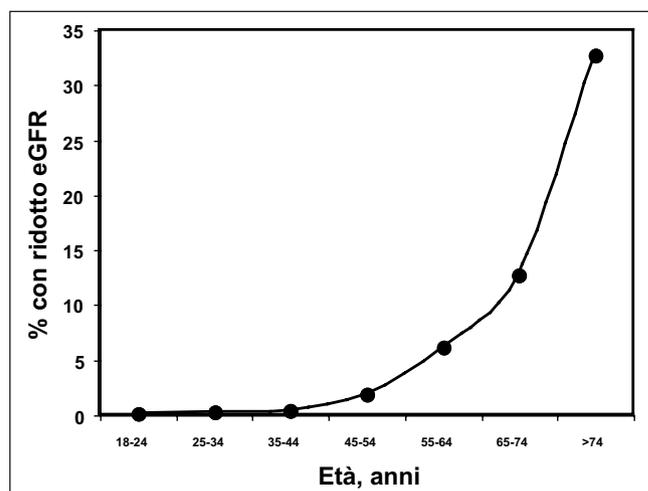


Fig. 1 - Età e prevalenza percentuale di ridotto eGFR (eGFR <60 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup>).

esclusi i casi di nefrolitiasi privi di complicazioni) o insufficienza renale (acuta o cronica); b) il trattamento farmacologico dell'ipertensione; c) il controllo dell'ipertensione, definito come valori di sistolica/diastolica <140/90 mmHg in persone in trattamento farmacologico per ipertensione.

Le procedure statistiche si basavano sull'analisi del chi-quadro con il calcolo dell'intervallo di confidenza al 95% (95% CI). La distribuzione dell'età nella popolazione italiana adulta al censimento nazionale del 1999 - separatamente analizzata per uomini e donne - è stata usata per stimare la prevalenza di ridotto eGFR nella popolazione italiana generale con età  $\geq 18$  anni (al censimento 1999 = 22.7 milioni di uomini e 24.7 milioni di donne).

## RISULTATI

Un totale di 4680 persone aveva 18 anni o più nel campione di popolazione di Gubbio. La *coorte* per questa analisi consisteva di 4574 persone perché 106 persone (2.3%) erano con dati mancanti per una o più variabili. La statistica descrittiva del campione è stata già pubblicata (5, 6). Il *range* di età era 18-91 anni negli uomini e 18-95 anni nelle donne. Nessun partecipante riferiva di essere in trattamento con eritropoietina.

La prevalenza di ridotto eGFR (<60 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup>) cresceva in modo esponenziale con l'età: da meno dell'1% per età inferiori a 45 anni a 30% circa per età  $\geq 75$  anni (Fig. 1). Tale andamento era simile per uomini e donne (dati non mostrati). Le stime di prevalenza di ridotto eGFR nella popolazione italiana generale erano ~2.8 milioni di casi: ~1.3 milioni di uomini (95% CI= 1.1/1.5, 5.7% dell'intera popolazione maschile adulta) e ~1.5 milioni di donne (95% CI= 1.3/1.8, 6.2%

dell'intera popolazione femminile adulta).

La Figura 2 mostra l'associazione tra valore di eGFR ed altri sei disordini attribuibili alla nefropatia. Il numero di disordini presenti in ciascuna persona era preso come indice quantitativo delle complicazioni potenzialmente secondari a disfunzione renale (range teorico: min = 0, max = 6). Il numero disordini aumentava col decrescere del valore di eGFR ( $P < 0.001$ ). Tutti e 6 i disordini erano più frequenti nelle persone con ridotto eGFR rispetto a persone senza ridotto eGFR. All'interno del gruppo con ridotto eGFR, si osservavano due o più disordini nel 50.4% degli uomini e nel 61.3% delle donne.

All'interno del gruppo con ridotto eGFR, una pregressa diagnosi di nefropatia era riferita dal 5.8% degli uomini e dal 3.9% delle donne. L'ipertensione era più spesso trattata con farmaci negli ipertesi con ridotto eGFR rispetto agli ipertesi senza ridotto eGFR (64.5% vs 44.3% negli uomini, 70.7% vs 50.5% nelle donne,  $P < 0.001$ ) ma meno frequentemente controllata negli ipertesi con ridotto eGFR rispetto agli ipertesi senza ridotto eGFR (45.0% vs 52.0% negli uomini, 32.9% vs 36.5% nelle donne,  $P > 0.3$ ).

Limitatamente alle fasce di età 45-64 anni, gli individui con eGFR non ridotto ( $\geq 60$  mL/min  $\times$  1.73 m<sup>2</sup>) avevano una U-Alb  $\geq 20$   $\mu$ g/min nel 6.4% degli uomini e nel 3.0% delle donne. Una elevata U-Alb era significativamente associata alla presenza di ipertensione, malattie cardiovascolari pregresse ed iperuricemia, non alla presenza di iperfosforemia/ipocalcemia, anemia o iperpotassiemia (dati non mostrati).

## DISCUSSIONE

I risultati dell'analisi indicano che, in questo campione di popolazione, la prevalenza di ridotto eGFR variava esponenzialmente da percentuali molto basse 1% nell'età 18-34 anni fino a percentuali elevate nelle età  $\geq 75$  anni. La maggioranza delle persone con ridotto eGFR avevano almeno due disordini attribuibili alla nefropatia indipendentemente da sesso ed età. Inoltre, il numero di disordini associati aumentava progressivamente se il valore di eGFR era più basso. Tra le persone con ridotto eGFR, la consapevolezza della malattia renale era estremamente bassa (<5%). Altri indici di controllo della nefropatia erano similmente bassi: il trattamento dell'ipertensione era leggermente più frequente negli ipertesi con ridotto eGFR rispetto agli ipertesi senza ridotto eGFR ma il controllo dell'ipertensione era peggiore.

L'insufficienza renale avanzata ha una prevalenza quasi identica nella regione di Gubbio e nel resto di Italia (dati aggiustati per sesso ed età: 812/milione, 95% CI= 751/873 e 845/milione, 95% CI= 837/

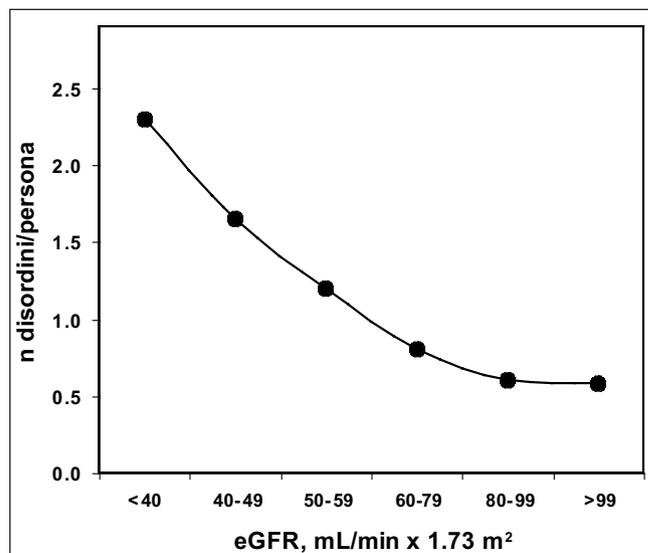


Fig. 2 - Valore di eGFR e numero di disordini potenzialmente secondari a nefropatia.

852) (Italian Registry of Dialysis and Transplantation. Report 2001, e-pub at [http://www.sin-ridt.org/sin-ridt.org.htm](http://www.sin-ridt.org/sin-ridt/sin-ridt.org.htm) by the Italian Society of Nephrology). Quindi, la possibilità che i dati raccolti a Gubbio siano poco rappresentativi della intera realtà Italiana è possibile ma poco probabile. Paragonando i dati raccolti a Gubbio con quelli disponibili in letteratura, si conclude che le stime qui ottenute sono sostanzialmente identiche a quelle descritte da Coresh et al. per la popolazione Americana (2).

Il numero di disordini per persona era alto in presenza di ridotto eGFR e progressivamente più alto al diminuire del eGFR in accordo coi dati del K/DOQI (17). Quindi, i risultati supportano l'uso del valore di eGFR per l'identificazione precoce dei casi con o a rischio di nefropatia.

La percentuale estremamente bassa di pregresse diagnosi di nefropatia tra le persone con ridotto eGFR non è sorprendente se si considera che la consapevolezza di nefropatia è bassa persino nelle diagnosi di pazienti ospedalizzati con segni documentati di disfunzione renale (18). Anche i dati sul non adeguato trattamento e controllo della nefropatia sono simili a quelli riportati in USA (19).

In conclusione, lo studio riassume dati epidemiologici sulla prevalenza di ridotto eGFR in un campione di popolazione Italiana con età adulta insieme ad informazioni su disordini potenzialmente secondari a disfunzione renale. I risultati confermano che la disfunzione renale non è rara in adulti di mezza età o di età avanzata. L'associazione tra ridotto eGFR e disordini tipici della nefropatia supporta l'idea che il valore di eGFR sia uno strumento utile per lo screening di casi con o a rischio di malattia renale. I dati sulla consape-

volezza e controllo suggeriscono la necessità di strategie mirate alla popolazione per la prevenzione delle nefropatie.

## RIASSUNTO

Il filtrato glomerulare stimato (dall'inglese "estimated glomerular filtration rate", eGFR) e l'albumina urinaria (U-Alb) sono stati proposti ed usati come indici di screening per identificare le persone con disfunzione renale. Lo Studio Epidemiologico di Gubbio ha raccolto dati relativi a creatininemia, U-Alb, vari altri indici di laboratorio, pressione arteriosa, e storia medica in un campione di popolazione di 4574 adulti (2083 uomini e 2491 donne, età 18-95 anni). Lo studio ha incluso anche analisi su disordini in genere associati alla nefropatia quali ipertensione, malattie cardiovascolari, anemia, iperuricemia, iperfosforemia/ipocalcemia, e iperpotassiemia.

Un ridotto eGFR (<60 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup>) si è trovato nel 6.6% degli uomini e 6.2% delle donne con un sostanziale

ziale aumento con l'età (da <1% per età 18-24 a >30% per età ≥75 in entrambi i sessi, P<0.001). Sulla base di questi dati, la prevalenza di ridotto eGFR nella popolazione italiana adulta sarebbe di 1.3 milioni negli uomini (95%CI=1.1/1.5) e 1.5 milioni nelle donne (95%CI=1.3/1.8). Dati disponibili solo per età 45-64 anni, indicano che il 6,4% degli uomini ed il 3.0% delle donne hanno valori elevati di U-Alb (≥20 µg/min) in presenza di eGFR non-ridotto. Le persone con ridotto eGFR avevano spesso almeno due disordini attribuibili a nefropatia (>50% dei casi) ma raramente riferivano una precedente diagnosi di nefropatia (<5% dei casi).

I dati supportano l'uso di eGFR per lo screening di casi con o a rischio di nefropatia. La consapevolezza della malattia renale è molto bassa nella popolazione.

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

## BIBLIOGRAFIA

- Clase CM, Garg AX, Kiberd BA. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1338-49.
- Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1-12.
- Couser WG. Chronic kidney disease - how many have it? *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2810.
- McClellan W. As to diseases, make a habit of two things - to help, or at least do no harm. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2817-9.
- Laurenzi M, Cirillo M, Angeletti M, et al. Gubbio Population Study: baseline findings. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1991; 1: S1-18.
- Laurenzi M, Cirillo M, Panarelli W, et al. Baseline sodium-lithium countertransport and 6-year incidence of hypertension. The Gubbio Population Study. *Circulation* 1997; 95: 581-7.
- Cirillo M, Senigalliesi L, Laurenzi M, et al. Microalbuminuria in nondiabetic adults: relation of blood pressure, body mass index, plasma cholesterol levels, and smoking: The Gubbio Population Study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1933-9.
- Cirillo M, Laurenzi M, Panarelli P, Mancini M, Zanchetti A, De Santo NG. Relation of urinary albumin excretion to coronary heart disease and low renal function: role of blood pressure. *Kidney Int* 2004; 65: 2290-7.
- Cirillo M, Anastasio P, De Santo NG. Relationship of gender, age, and body mass index to errors in predicted kidney function. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1791-8. Epub 2005 Jul 5.
- Cirillo M, Laurenzi M, Mancini M, Zanchetti A, De Santo NG. Low muscular mass and overestimation of microalbuminuria by urinary albumin/creatinine ratio. *Hypertension* 2006; 47: 56-61. Epub 2005 Dec 12.
- Rose GA, Blackburn H, Gillman RF, Prineas RJ (Eds). *Cardiovascular Survey Methods*. Geneva: World Health Organization, 1982.
- Cirillo M, Stellato D, Panarelli P, Laurenzi M, De Santo NG, Gubbio Study Research Group. Cross-sectional and prospective data on urinary calcium and urinary stone disease. *Kidney Int* 2003; 63: 2200-6.
- Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139: 137-47.
- Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 763-73. Epub 2005 Jan 19.
- Duncan PH, Wills MR, Smith BJ, Savory J. Clinical studies of protein-bound calcium in various diseases. *Clin Chem* 1982; 28: 672-5.
- NKF-K/DOQI Clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease. New York, National Kidney Foundation, 2001; 20-6.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Part 6. Association of level of GFR with complications in adults. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-246.
- McClellan WM, Knight DF, Karp H, Brown WW. Early detection and treatment of renal disease in hospitalized diabetic and hypertensive patients: important differences between practice and published guidelines. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 368-75.
- Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 180-8. Epub 2004 Nov 24.