

CKD ALLO STADIO 3 NELL'ANZIANO: UN PROBLEMA EMERGENTE E DI INCERTO SIGNIFICATO

Giovanni Panzetta, Francesca Riosa, Cinzia Caselli, Edoardo Flego, Marinella Ragazzino

S.C. di Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti di Trieste", Trieste

Un nuovo aspetto dell'epidemiologia della Malattia Renale Cronica (CKD) che sta imponendosi all'attenzione dei nefrologi è rappresentato dal significato prognostico che deve essere attribuito alla riduzione della funzione renale nel paziente anziano. È nozione comune che all'aumentare dell'età corrisponda una progressiva riduzione "fisiologica" della funzione renale, con una perdita di filtrato glomerulare stimata intorno a 1 mL/min/anno a partire dalla maturità (1). Tenendo conto di questo dato, è possibile ipotizzare che valori di filtrato glomerulare (VFG) non lontani da 60 mL/min potrebbero essere considerati normali per pazienti con un'età superiore ai 75 anni; anzi, persino valori più bassi potrebbero non configurare una vera CKD in assenza dei fattori di rischio di progressione, tra i quali spicca la proteinuria.

Un filtrato glomerulare inferiore a 60 mL/min costituisce un rilievo assai frequente dopo i 75 anni e può toccare indici di prevalenza superiori al 30% dei soggetti. Ci si chiede, allora, se questa condizione possa realmente aumentare il *rischio di dialisi* e, ancora prima, se abbia un impatto sullo stato clinico dell'anziano (leggi incremento della mortalità). La risposta a queste domande riveste, nell'ambito della salute pubblica, un significato tutt'altro che accademico poiché, secondo le classiche Linee Guida, questi livelli di filtrato glomerulare imporrebbero una sorveglianza stretta del paziente e un atteggiamento terapeutico aggressivo nei confronti di un'enorme massa di popolazione.

GLI STUDI IN LETTERATURA

Per cercare di rispondere a questi quesiti si fa generalmente riferimento a due grandi studi epidemiologici: il *Nijmegen Biomedical Study* (1), comprendente 3732 soggetti sani, 865 dei quali sopra i 65 anni, e lo studio di O'Hare et al. (2) su una coorte estremamente numerosa di Veterani americani (2.583.911 soggetti, di cui il 95% di sesso maschile). Il primo studio suggerisce che valori di VFG tra i 59 e i 35 mL/min potrebbero essere considerati "normali" tra i 65 e gli 85 anni (valori superiori al 5° percentile dei valori trovati in ogni fascia di

età). Dati del tutto sovrapponibili sono stati recentemente riportati in Italia dallo studio INCIPE (3). Il secondo studio dimostrerebbe che il rischio di mortalità aumenta sopra i 65 anni solo quando il VFG si riduce al di sotto di 50 mL/min (2). Insieme, i due studi sembrano indicare che, sopra i 65 anni, il valore critico di VFG per la progressione e per la mortalità nella CKD potrebbe essere abbassato almeno a 50 mL/min.

D'altro canto, è nozione comune che la prevalenza dei pazienti agli stadi 4 e 5 della CKD è 10-20 volte più bassa di quella dei pazienti allo stadio 3, a dimostrazione del fatto che il numero dei pazienti che giungono alla dialisi è molto limitato.

Recentemente, Hallan et al. (4) hanno, infatti, dimostrato che solo 124 pazienti giungevano alla dialisi o al trapianto di rene su 65.589 soggetti seguiti per 10 anni (0.19 per mille per anno degli arruolati); il rischio medio aumentava rispettivamente di 6.7, 18.8 e 65.7 volte per valori di VFG iniziale compresi tra 59 e 45, tra 44 e 30 e tra 29 e 15 mL/min (rispetto ai soggetti con VFG maggiore di 60 mL/min); i determinanti fondamentali per la progressione all'uremia erano i valori di filtrato glomerulare inferiori a 60 mL/min e la proteinuria elevata (HR aumentato mediamente di 570.5 volte con le due condizioni presenti), ma l'assenza della proteinuria non escludeva la possibilità per i pazienti di giungere alla dialisi (HR aumentato in media di 34.8 volte).

Gansevoort et al. (5), facendo riferimento ai dati dello studio MRFIT condotto su 12.866 maschi a rischio di miocardiopatia seguiti per più di 20 anni, confermano che la percentuale dei soggetti che giungono all'uremia terminale è molto limitata; tuttavia, essi dimostrano anche che un valore di VFG inferiore a 60 mL/min e la positività della proteinuria allo stick aumentano il rischio di dialisi di 100 volte (e, persino senza proteinuria, l'HR medio è pari a 30).

L'insieme degli studi sopra riportati viene generalmente citato per suffragare il concetto che la possibilità di evolvere della CKD sia globalmente piuttosto limitata e che, nell'anziano, il valore "normale" di VFG potrebbe essere abbassato intorno a 50 mL/min o meno, particolarmente in assenza di proteinuria.

RIVEDERE LA CLASSIFICAZIONE DEGLI STADI DELLA CKD?

In letteratura, è presente un ampio dibattito sull'opportunità di rivedere i criteri KDOQI di stadiazione della CKD nell'età avanzata, abbassando i valori di normalità del VFG intorno a 45 mL/min, anche per evitare di sollevare un "problema di salute pubblica" che potrebbe non essere completamente giustificato (2, 6-8).

Il Sistema KDOQI di stadiazione della Malattia Renale Cronica ha avuto il grande merito di sensibilizzare la comunità medica sull'elevata prevalenza dell'insufficienza renale cronica nelle popolazioni e di favorire la cura precoce delle forme potenzialmente evolutive. Ogni sistema diagnostico dovrebbe servire a garantire una diagnosi e una terapia tempestive, ma dovrebbe allo stesso tempo consentire di selezionare solo i malati e non anche i soggetti che, pur presentando quella condizione, non vadano incontro a un rischio maggiore per la loro salute. Dal momento che, come riferito in precedenza, nell'anziano si registra ormai una "epidemia" di soggetti con un filtrato glomerulare inferiore a 60 mL/min, la comunità nefrologica giustamente si pone i seguenti quesiti: è necessario dichiarare malati di rene così tanti anziani sulla base della semplice misura del filtrato glomerulare? La probabilità che la malattia evolva è la stessa nell'anziano e nel giovane?

A sostegno dell'ipotesi che possano esservi differenze tra giovani e anziani si citano la nota perdita "fisiologica" di filtrato glomerulare nell'anziano, la proteinuria minima o assente in molti casi (3) e il fatto che il VFG nell'anziano sia molto spesso tra i 60 e i 45 mL/min, piuttosto che al di sotto. Su queste basi, valori di VFG compresi tra i 60 e i 45 mL/min potrebbero rappresentare la naturale decurtazione della funzione renale nell'anziano, piuttosto che una malattia e, come tali, non dovrebbero prevedere la necessità di sottoporre i pazienti a ulteriori controlli o cure.

A ben vedere, però, questa impostazione del problema non tiene conto dell'elevata mortalità associata a una riduzione anche moderata della funzione renale: in uno studio di Keith et al. (9) il rapporto tra i pazienti che morivano e quelli che giungevano alla dialisi era di 20 a 1, con valori di VFG di partenza compresi tra i 60 e i 30 mL/min. Resta, quindi, il dubbio che l'esiguo numero dei pazienti agli stadi 4 e 5 DOQI sia più dovuto all'eccesso di mortalità concomitante che alla mancata progressione della CKD. Per gli anziani, tuttavia, il lavoro di O'Hare et al. (2) sembra suggerire che la mortalità sia poco influenzata da una decurtazione del filtrato glomerulare fino a 50 mL/min. Anzi, Go et al. (10) avevano, in precedenza, segnalato che, persino nei soggetti più giovani, il rischio di morte, di ospedalizzazione e di eventi cardiovascolari non

aumenta quando il VFG è compreso tra i 60 e i 45 mL/min.

Queste considerazioni sono al centro dell'attuale dibattito ma, per il momento, non esistono, a nostro avviso, dati sufficienti per autorizzare un comportamento astensionistico nei confronti dei pazienti anziani con VFG inferiore a 60 mL/min. D'altro canto, il numero dei pazienti in dialisi continua ad aumentare proprio a causa dell'afflusso degli anziani e ciò dimostra che la CKD ha la capacità di progredire anche nell'anziano.

A ben vedere, infine, la risoluzione del problema non passa attraverso la revisione o meno dei criteri di stadiazione della CKD, ma, eventualmente, attraverso la disponibilità di indici precoci e sensibili capaci di predire se, giunti al punto critico di 60 mL/min di VFG, la malattia sia destinata a progredire ulteriormente.

L'ESPERIENZA PERSONALE

In attesa che utili indici di progressione si presentino concretamente alla ribalta, noi abbiamo analizzato la casistica giunta alla nostra osservazione negli ultimi 12 anni presso l'Ambulatorio divisionale. Tra i pazienti di età superiore ai 65 anni, 589 soggetti presentavano un VFG (calcolato con formula MDRD) compreso tra i 60 e i 45 mL/min alla visita iniziale: si trattava di 193 femmine e di 396 maschi (67.2%) di età compresa tra i 65 e i 98 anni (media 74.1 ± 6.7 , mediana 73.5 anni) e con VFG mediamente pari a 51.7 ± 4.5 mL/min.

Dopo un periodo di osservazione di 3.5 ± 2.8 anni (mediana 2.8 anni, 25° percentile 1 anno, 75° percentile 5.2 anni), il filtrato glomerulare risultava ridotto a 47.1 ± 12.7 mL/min. Anche se la variazione del VFG (calcolata dalla pendenza della retta che interpolava almeno 3 valori di VFG sul tempo) appariva mediamente poco significativa (4.6 mL/min persi in 3.5 anni), si notavano riduzioni comprese tra i 5 e i 10 mL/min/anno in 109 pazienti (18.5%) e, addirittura, superiori ai 10 mL/min/anno in altri 87 (14.8%); nonostante ciò, solo 7 pazienti (1.2%) iniziavano il trattamento dialitico cronico (3.4 casi per 1000 pazienti/anno) (Tab. I).

Tra tutti i pazienti considerati, 77 (13.1%) decedevano dopo un tempo medio di 3.1 ± 2.7 anni (mediana 2.6 anni): si trattava di 51 maschi e di 26 femmine con un'età e con un VFG iniziale sovrapponibili a quelli dei pazienti sopravvissuti (74.9 ± 6.8 anni e 51.5 ± 4.8 mL/min). Le variazioni del filtrato glomerulare non risultavano correlate né con la mortalità né con la perdita di aspettativa di vita. La curva di sopravvivenza dell'intero gruppo di pazienti mostrava tassi di sopravvivenza pari all'84% a 5 anni e al 54% a 10 anni; tale curva era del tutto sovrapponibile a quella dei

TABELLA I - CASISTICA STUDIATA

	n° Pazienti	Età (anni)	Sesso maschile (%)	Periodo osservazione (anni)	Esito
	505	73.9±6.6	67.5%	3.6±2.9	Viventi
	77	74.9±6.8	71.4%	3.1±2.7	Defunti
	7	71.7±4.5	57.1%	2.8±3.0	Dialisi
TOT	589	74.1±6.7	67.2%	3.5±2.8	

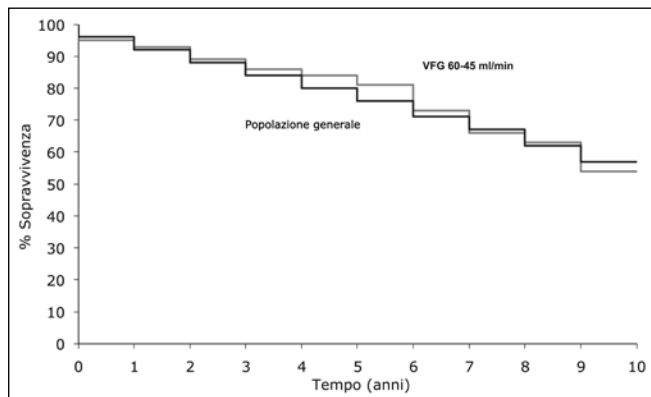


Fig. 1 - Curve di sopravvivenza secondo Kaplan-Meier in 589 pazienti con VFG compreso tra i 60 e i 45 mL/min e in soggetti di pari età e sesso della popolazione generale locale [popolazione generale —; soggetti con VFG 60-45 mL/min —].

soggetti anziani di pari età della popolazione generale della nostra area geografica (Fig. 1). In media, si registravano 37.4 decessi per 1000 soggetti/anno tra i pazienti e 38 decessi per 1000 soggetti/anno nella popolazione anziana generale. Tassi simili di mortalità sono stati riportati anche da Hwang et al. (11), nell'anno 2008, su un'enorme popolazione geriatrica di Taiwan, confrontando soggetti con VFG compreso tra 60 e 45 mL/min con soggetti con VFG superiore a 60 mL/min.

Dall'insieme dei dati si evince che la funzione renale può peggiorare anche marcatamente in una quota non trascurabile di anziani quando il VFG è compreso tra 60 e 45 mL/min (come sopra riferito, la perdita di VFG superava i 10 mL/min per anno nel 14.8% dei casi). In perfetta sintonia con il dato di Hallan et al. (4), la probabilità di entrare in dialisi per l'intero gruppo si dimostra 5-7 volte maggiore rispetto a quella della popolazione generale di pari età della nostra area geografica: 3.4 vs 0.5-0.7 casi per 1000 soggetti per anno. Analogamente a quanto rilevato negli studi precedenti (5, 9), la probabilità di andare incontro al decesso è molto più elevata della probabilità di

entrare in dialisi: 37 pazienti deceduti vs 3.4 entrati in dialisi per 1000 pazienti per anno. La frequenza molto più elevata dell'evento morte rispetto all'evento dialisi concorre certamente a limitare il numero dei pazienti che giungono alla dialisi e ciò appare tanto più probabile se si considera l'elevata frequenza con cui è stata registrata una perdita di VFG maggiore di 10 mL/min per anno. Riteniamo che il ruolo *limitante* svolto dalla mortalità sulla dialisi non possa essere messo in discussione dal fatto che la mortalità dei pazienti sia risultata simile a quella della popolazione generale di pari età.

Nell'interpretare il significato epidemiologico e clinico di questi risultati è opportuno sottolineare che essi sono stati ottenuti nella particolare realtà di un Ambulatorio nefrologico, al quale dovrebbero afferire pazienti più complessi, teoricamente con maggiori probabilità sia di giungere in dialisi che di andare incontro al decesso rispetto alla popolazione generale arruolata nei grandi studi epidemiologici. È interessante notare che, nella fascia di VFG considerata (60-45 mL/min), tale assunto sia risultato confermato solo per la dialisi e non per il decesso. D'altro canto, anche nel nostro Ambulatorio, i pazienti anziani con VFG nella fascia 44-30 mL/min presentano un rischio maggiore non solo per la dialisi, ma anche per il decesso (dati non mostrati).

Vista l'esiguità delle conoscenze sugli *outcomes* di questo specifico *subset* di pazienti, riteniamo che i nostri dati possano apportare un utile contributo alla discussione in corso.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Giovanni Oliviero Panzetta
Struttura Complessa di Nefrologia e Dialisi
Azienda Ospedaliero-Universitaria
"Ospedali Riuniti di Trieste"
Strada di Fiume 447
34149 Trieste
e-mail: giovanni.panzetta@aots.sanita.fvg.it

BIBLIOGRAFIA

1. Wetzels JF, Kiemeneij LA, Swinkels DW, Willems HL, den Heijer M. Age- and gender-specific reference values of estimated GFR in Caucasians: the Nijmegen Biomedical Study. *Kidney Int* 2007; 72 (5): 632-7.
2. 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 (3): 846-53.
3. 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* 2010; 5 (11): 1946-53.
4. Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, Romundstad S, Kvenild K, Orth SR. Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 (5): 1069-77.
5. Gansevoort RT, de Jong PE. The case for using albuminuria in staging chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 (3): 465-8.
6. Bauer C, Melamed ML, Hostetter TH. Staging of chronic kidney disease: time for a course correction. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19 (5): 844-6.
7. Izkizler TA. CKD classification: time to move beyond KDO-QI. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 (5): 929-30.
8. Johansen KL. Chronic kidney disease in elderly individuals. *Arch Intern Med* 2010; 170 (11): 926-7.
9. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004; 164 (6): 659-63.
10. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351 (13): 1296-305. Erratum in: *N Engl J Med* 2008; 18 (4): 4.
11. Hwang SJ, Lin MY, Chen HC, et al. Increased risk of mortality in the elderly population with late-stage chronic kidney disease: a cohort study in Taiwan. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (10): 3192-8.