

PREVALENZA E TREND (1998-2008) DELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA IN UN'AREA DELL'ITALIA MERIDIONALE: I DATI DEL PROGETTO VIP

Vincenzo Capuano¹, Norman Lamaida¹, Maria Immacolata Borrelli¹, Ernesto Capuano¹, Antonio Fasolino², Eduardo Capuano¹, Matteo Sonderegger¹, Rocco Capuano¹, Vincenzo Citro², Fabio Franculli¹

¹Unità Operativa di Cardiologia e UTIC, Ospedale Amico "G. Fucito" di Mercato S. Severino - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Salerno, Salerno

²Laboratorio Analisi, Ospedale Amico "G. Fucito" di Mercato S. Severino - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Salerno, Salerno

Chronic kidney disease prevalence and trends (1998-2008) in an area of Southern Italy. The data of the VIP project

Chronic kidney disease (CKD) is a common disorder whose prevalence is increasing worldwide. In Italy the prevalence of CKD, especially the early stages, is still not exactly known. Our study examines the prevalence and trends in ten years (1200 subjects in 1998-1999 and 1200 subjects in 2008-2009) of the estimated glomerular filtration rate (eGFR) in a population of southern Italy.

We analyzed, within the VIP project, the prevalence of CKD (eGFR <60) in our area and its relationship to diabetes and hypertension as well as the trend between the years 1998-1999 and 2008-2009. The estimate of the GFR was obtained with the Cockcroft-Gault formula corrected for body surface area.

The prevalence of CKD, stratified by the population of Campania, was about 5.9% in males and 3.9% in females in the years 1998-1999; ten years later (2008-2009) it had increased to 6.2% in males and 4.5% in females. The differences between males and females and between the two decades are not statistically significant although the trend shows a clear increase in subjects affected by CKD among both sexes. Among the male population the prevalence of CKD in persons with hypertension or diabetes, in those with both diseases, and in those free from these diseases was 11.2%, 12%, 13.8% and 6.3% (p=0.018), respectively. The same groups among females showed a CKD prevalence of 8%, 9.2%, 9.7% and 4.4%, respectively (p=0.042).

Our work provides a picture of the prevalence of CKD in an area of southern Italy. It highlights the increase in CKD and calls upon a greater use of renal function tests in clinical practice, so that individuals at increased risk of developing cardiovascular complications may be detected as early as possible.

Conflict of interest: None

Financial support: None

KEY WORDS:

Cockcroft-Gault, eGFR, Chronic kidney disease, Prevalence, VIP-Study

PAROLE CHIAVE:

Cockcroft-Gault, eGFR, Insufficienza renale cronica, Prevalenza, Studio VIP

Indirizzo degli Autori:

Dr. Vincenzo Capuano
Direttore Unità Operativa di Cardiologia e UTIC
Ospedale Amico "G. Fucito"
84085 Mercato S. Severino (SA)
e-mail: capuanov@tiscali.it

INTRODUZIONE

L'insufficienza renale cronica (IRC) è un problema di salute pubblica, la cui prevalenza è in continuo aumento. Si valuta che interessi il 10-15% della popolazione adulta mondiale (1). L'associazione tra malattia

renale cronica allo stadio terminale e patologia cardiovascolare è nota da tempo (2). Più recentemente è stato dimostrato che anche la presenza di alterazioni subcliniche della funzione renale, come la microalbuminuria o una riduzione anche lieve del filtrato glomerulare, comporta un significativo incremento del ri-

schio di eventi cardiaci (3). Appare quindi essenziale la prevenzione primaria del danno renale o, almeno, la sua diagnosi precoce, per poterne arrestare o rallentare la progressione (1).

Le Linee Guida NFK (*National Kidney Foundation USA*) (4) sottolineano l'importanza dell'utilizzo di strumenti diagnostici semplici e accurati, quali la stima del filtrato glomerulare e/o la quantificazione dell'escrezione urinaria di albumina, al fine di identificare precocemente i soggetti con malattia renale cronica.

In Italia i dati sulla prevalenza dell'IRC in popolazioni sane sono scarsi (5-9) ed è stata spesso sottolineata l'opportunità di avere altri studi che possano colmare tale lacuna.

Il nostro lavoro vuole dare un contributo in tal senso: riporta la prevalenza e il *trend* a dieci anni (1998-1999/2008-2009) dell'IRC nei due sessi, in un'area dell'Italia del Sud in un campione di età di 25-74 anni.

MATERIALI E METODI

I dati epidemiologici sono stati rilevati in 2400 soggetti nell'ambito del Progetto VIP (Valle dell'Irno Prevenzione), progetto di epidemiologia e prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari nella Valle dell'Irno, in provincia di Salerno (10). Il progetto VIP è parte integrante del Programma CINDI (11, 12) dell'OMS. I dati sono il risultato di due fasi trasversali, una effettuata nel periodo 1998/1999 (10) e la seconda nel periodo 2008/2009, in cui sono stati raccolti i parametri fisiologici relativi a una popolazione compresa tra i 25 e i 74 anni.

In entrambe le fasi è stato selezionato dalle liste elettorali un campione composto da 1200 soggetti: 240 (120 maschi e 120 femmine) per ogni decade di età: 25-34, 35-44, 45-54, 55-64 e 65-74. I soggetti sono stati arruolati, in modo casuale, dalle liste dei residenti dei comuni di Mercato S. Severino e Baronissi. In modo *random* sono state compilate tre liste, ciascuna con 120 soggetti per decade di età e sesso. L'arruolamento del campione della prima lista è stato realizzato con lettera di invito; nel caso di impossibilità o di rifiuto alla visita il soggetto veniva sostituito con il corrispondente della stessa fascia di età e sesso della seconda; nel caso di insuccesso si passava alla terza lista. La procedura adottata è quella suggerita per l'arruolamento di campioni di popolazione nel manuale delle operazioni del Progetto Monica – *MONICA Cardiovascular diseases* (13), adottato successivamente anche dall'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare (14).

Tutti i soggetti, dopo la firma del consenso informato, venivano sottoposti a:

- esame obiettivo generale;
- rilevazione della pressione arteriosa;
- rilevazioni antropometriche (peso corporeo, altezza, rapporto vita-fianchi);
- elettrocardiogramma;
- analisi di laboratorio (colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo HDL, trigliceridi, glicemia, emocromo con formula, piastrine, insulinemia, fibrinogeno, creatininemia, C3).

Era, inoltre, somministrato un questionario (anamnesi personale e familiare, trattamento farmacologico, abitudine al fumo, abitudini alimentari).

La pressione arteriosa è stata misurata in posizione seduta, al braccio destro, con sfigmomanometro a mercurio, dopo almeno 5 minuti di riposo; sono state effettuate due misure consecutive. Il valore pressorio considerato era la media dei due valori rilevati. Il rilievo è stato condotto secondo i criteri stabiliti dall'OMS (15). Sono stati considerati ipertesi sia i soggetti che avevano valori ≥ 140 mmHg di Pressione Arteriosa Sistemica e/o ≥ 90 di Pressione Arteriosa Diastolica sia i soggetti sotto regolare trattamento farmacologico.

Tutti i soggetti sono stati sottoposti a un prelievo di sangue dalla vena antecubitale del braccio, in assenza di stasi, dopo almeno 12 ore di digiuno. Il laboratorio analisi si avvale del controllo di qualità VEQ (Azienda Ospedaliera Universitaria di Bologna Policlinico S. Orsola Malpighi).

La glicemia è stata determinata mediante il metodo Esocinasi su analizzatore *Olympus*.

In base alle Linee Guida della "*American Diabetes Association*" (16) sono stati considerati diabetici sia i pazienti con glicemia ≥ 126 mg/dL sia i soggetti in regolare terapia ipoglicemizzante.

In entrambe le fasi, la determinazione quantitativa della creatinina è stata determinata mediante metodo colorimetrico-cinetico secondo Jaffè effettuato con apparecchiatura *Olympus AU 600 Beckman*.

Il filtrato glomerulare è stato valutato con l'equazione di Cockcroft-Gault corretta per la superficie corporea (CG-C); è stata preferita questa formula, tra quelle citate in letteratura, in quanto è il metodo più usato nella pratica clinica quotidiana (17).

Sono stati considerati affetti da IRC i soggetti con valore di filtrato glomerulare < 60 mL/min/1.73 m².

ANALISI DEL CAMPIONE E ANALISI STATISTICA

L'analisi dei dati è stata effettuata in due fasi:

- una prima analisi ha riguardato il confronto della prevalenza di IRC riscontrata nelle due fasi per conoscere il *trend* dell'IR tra la coorte analizzata nel

TABELLA I - DISTRIBUZIONE DELL'IRC (eGFR ≤ 60) PER FASCIA DI ETÀ, IN ENTRAMBI I SESSI, NELLE DUE RILEVAZIONI (1998/99 E 2008/09)

Filtrato glomerulare (mL/min/1.73 m ²)	Maschi		Femmine	
	1998-99	2008-9	1998-99	2008-9
25-44 anni	0.6%	0%	0.5%	0%
45-54 anni	1.1%	0.8%	3.6%	0%
55-64 anni	10%	4.2%	2.6%	7.4%
65-74 anni	27.2%	40.2%	18.8%	23.9%
25-74 anni dato grezzo	7.3%	9%	5.2%	6.2%
Dato standardizzato popolazione campana	5.9%	6.2%	3.9%	4.5%

1998/1999 (1200 soggetti) e quella analizzata nel 2008/2009 (1200 soggetti). Il confronto, essendo la struttura per fascia di età e sesso definita, è stato effettuato con i dati non standardizzati;

- una seconda analisi è stata effettuata su tutto il campione (dati rilevati nel 1998/1999 e nel 2008/2009) costituito da 2400 soggetti (1200 maschi e 1200 femmine) per conoscere la distribuzione dell'IRC in rapporto all'età e al sesso e ai fattori di rischio cardiovascolari che più correlano con l'insufficienza renale: ipertensione arteriosa e diabete mellito.

Infine i dati, per un più idoneo confronto con i dati della letteratura, sono stati standardizzati con metodo diretto considerando la popolazione campana *standard* come riferimento.

I confronti tra le prevalenze sono stati testati con il chi-quadrato.

RISULTATI

La prevalenza di IRC nei due sessi, nelle due popolazioni (1998/1999 e 2008/2009) è riportata nella Tabella I.

In entrambi i campioni, con l'incremento dell'età, si è registrata una riduzione del filtrato glomerulare che si traduce con un incremento della prevalenza di IRC. In entrambi i periodi e in entrambi i sessi, si passa da una prevalenza <1% nella fascia di età 25-44 anni a un valore >18% nella fascia di età >65 anni, con una punta massima nei maschi nella rilevazione 2008/2009 pari al 40.2%.

Nel confronto tra i due sessi una maggiore prevalenza di pazienti con IRC si registra nel sesso maschile con una differenza che però non raggiunge la significatività rispetto al sesso femminile sia nello

studio del 1998/1999 ($p=0.152$) che in quello del 2008/2009 ($p=0.08$). Quando le due rilevazioni vengono analizzate come gruppo unico (1200 maschi e 1200 femmine) la differenza diventa statisticamente significativa: $p=0.005$.

Nel confronto tra i dati del 1998/1999 con quelli del 2008/2009 (Tab. I) si evidenzia un incremento della prevalenza di soggetti con IRC. Considerando i dati non standardizzati nei maschi si passa dal 7.3% del 1998/1999 al 9% del 2008/2009, mentre nelle femmine si passa dal 5.2% al 6.2% (entrambe le differenze sono statisticamente non significative).

La Tabella II mostra la prevalenza di IRC nelle sottopopolazioni dei pazienti diabetici, ipertesi e diabetici ipertesi. Nel sesso maschile, sia negli ipertesi (11.2%) che nei diabetici (12%), la prevalenza di IRC è chiaramente superiore ai soggetti liberi dalle due patologie (6.3%). La percentuale maggiore si raggiunge nei pazienti diabetici e ipertesi (13.8%). Il confronto tra i quattro gruppi mostra una differenza statisticamente significativa ($P=0.018$). Anche nel sesso femminile sia le ipertese (8%) che le diabetiche (9.2%) mostrano una maggiore prevalenza di IRC rispetto alle femmine esenti dalle due patologie (4.4%). Anche in questo caso la percentuale maggiore di IRC si raggiunge nelle pazienti diabetiche e ipertese (9.7%) e il confronto tra i quattro gruppi è statisticamente significativo ($P=0.042$). In entrambi i sessi la significatività statistica delle differenze tra i singoli gruppi è penalizzata dal numero non grande dei pazienti in ogni singolo gruppo.

DISCUSSIONE

Vari studi hanno dimostrato che, nei pazienti con IRC in fase non dialitica, la mortalità (maggiormente

per cause cardiovascolari) aumenta in maniera esponenziale, fino a 6 volte, con il ridursi del eGFR (18). Go et al. hanno messo in evidenza, su una casistica di oltre un milione di soggetti, come il rischio di eventi cardiovascolari, di mortalità e di ospedalizzazione aumenti progressivamente con il ridursi del filtrato glomerulare (19). Pertanto, la stima del filtrato glomerulare è considerata un accurato predittore di mortalità per tutte le cause e di morbilità cardiovascolare nella popolazione generale (20).

È, dunque, importante una diagnosi accurata e precoce mentre, nella realtà clinica, esiste una sottostima diagnostica: un paziente su quattro con esami di laboratorio diagnostici di insufficienza renale resta senza diagnosi clinica (21).

In Italia è ben nota la prevalenza dell'IRC in fase terminale, mentre sono pochi i dati disponibili sulla prevalenza dell'IRC non terminale, in popolazioni sane (5).

Nonostante la nostra ricerca abbia il limite di non aver valutato la proteinuria che avrebbe permesso di identificare anche i pazienti nelle fasi iniziali dell'insufficienza renale e avrebbe, nello stesso tempo, consentito una classificazione più completa del danno renale, così come evidenziato dalle meta-analisi del Consortium KDIGO (22, 23), i dati del presente lavoro forniscono la prevalenza di insufficienza renale cronica (classi III-V KDOQI) rendendo possibile un confronto con gli altri studi effettuati in Italia.

A oggi, i dati italiani più consistenti sono relativi a tre studi:

- lo studio Gubbio (6), pubblicato nel 2006, i cui dati sono relativi alla cittadina umbra;
- lo studio INCIPE (8), primo studio che ha esplorato la prevalenza dell'IRC in una regione Italiana, il Veneto;
- lo studio Carhes (programma su scala nazionale) del quale sono stati, recentemente, pubblicati i dati parziali (9).

La povertà dei dati contrasta con la necessità di identificare i soggetti con insufficienza renale in stadi precoci, utili non solo per predisporre azioni idonee al rallentamento della progressione della malattia renale, ma anche per attuare interventi sanitari "ad hoc" di prevenzione cardiovascolare. I dati di questo lavoro permettono di aggiungere un piccolo contributo alla realizzazione di una mappa, ancora povera, sulla distribuzione del eGFR nella popolazione italiana.

Il confronto tra i vari studi (in Tab. III sono riportati gli studi italiani) non è facile in quanto i metodi adottati per la stima del eGFR e le coorti studiate sono diversi e gli stessi dati sono stati trattati e analizzati con modalità differenti. Tuttavia il confronto dei risultati può offrire alcune considerazioni interessanti.

I lavori effettuati al di fuori del nostro territorio nazionale mostrano una prevalenza di IRC (eGFR <60)

compresa tra il 7.2% e il 13.1% (9, 24). Gli studi italiani evidenziano una prevalenza più bassa, confermata anche dal nostro lavoro, e questo concorda con un profilo di rischio più basso della nostra popolazione e con una ridotta incidenza di eventi cardiovascolari rispetto alle popolazioni del nord Europa e americane.

I dati presentati in questo studio confermano il chiaro incremento dell'insufficienza renale con l'età in entrambi i sessi, così come descritto in altri lavori (24). Si passa, in entrambi i sessi e in entrambe le rilevazioni, da una prevalenza di IRC <1% nella fascia di età 25-34 anni a un valore >18% nella fascia di età >65 anni. La riduzione costante del FG con l'età verosimilmente non dipende esclusivamente da un profilo di rischio peggiore, ma è probabilmente legata a un calo fisiologico del FG per cui è acceso in letteratura un dibattito particolarmente interessante: se nelle fasce di età più avanzate una riduzione del FG (in particolare per i soggetti allo stadio 3) possa essere considerato una patologia o un'alterazione ancora fisiologica. Alcune Linee Guida propongono infatti delle tabelle con i dati di normalità per età e sesso.

Per quanto riguarda il *trend* di prevalenza dell'insufficienza renale esistono varie segnalazioni di un progressivo aumento negli ultimi anni. Coresh (24) ha comparato la prevalenza di IRC nelle indagini NHANES in due periodi successivi: 1988-1994 e 1999-2004. È stato osservato un aumento complessivo della malattia in tutti gli stadi (dal 10 al 13%), con un incremento per lo stadio 3 fino al 7.7% nel 2004. I dati presentati in questo lavoro, che costituiscono l'unico studio italiano con due rilevazioni confrontabili (rilevate dallo stesso gruppo, nella stessa area e con le stesse metodiche), vanno nella stessa direzione mostrando, in entrambi i sessi, un *trend* dell'IRC in lieve incremento, anche se non si registra una differenza statisticamente significativa.

Come in altre ricerche, i risultati di questo studio confermano l'importanza del diabete e dell'ipertensione arteriosa nello sviluppo dell'insufficienza renale. Sia nei pazienti ipertesi che nei pazienti diabetici abbiamo registrato una maggiore prevalenza di soggetti con eGFR <60. In particolare, in entrambi i sessi, l'ipertensione raggiunge una differenza statisticamente significativa rispetto alla popolazione sana; viceversa, per il diabete si ha un risultato ai limiti della significatività statistica, ma tale dato è penalizzato dal numero limitato di pazienti con diabete mellito.

La letteratura ha abbondantemente segnalato come questi due fattori di rischio costituiscano le principali cause di insufficienza renale cronica nel mondo (25). L'importanza di questa informazione in termini di prevenzione cardiovascolare è sottolineata proprio da studi condotti su pazienti a basso rischio. Dall'analisi del *database* del gruppo assicurativo Kaiser Perma-

TABELLA II - PREVALENZA DELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA (eGFR ≤ 60) NEI SOGGETTI DIABETICI (TERAPIA E/O GLICEMIA ≥ 126 MG/DL) E/O IPERTESI (TERAPIA E/O PAS ≥ 140 E/O PAD ≥ 90). MASCHI (1200 SOGGETTI) E FEMMINE (1200 SOGGETTI)

Filtrato glomerulare mL/min/1.73 m ²)		Gruppo	Gruppo	Gruppo	Gruppo	P	1	1	1	2	2	3
		1	2	3	4		vs	vs	vs	vs	vs	vs
		Non ipertesi e non diabetici	Diabetici	Ipertesi	Ipertesi e diabetici		2	3	4	3	4	4
Maschi	N°	592	98	449	61	0.018	0.054	0.007	0.027	N.S.	N.S.	N.S.
	IRC %	6.3%	12%	11.2%	13.8%							
Femmine	N°	657	92	385	66	0.042	0.052	0.022	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
	IRC %	4.4%	9.2%	8%	9.7%							

TABELLA III - STUDI ITALIANI DI PREVALENZA DI INSUFFICIENZA RENALE STADIO 3-5 (EGFR <60 ML/MIN X 1.73 M²)

Studio	Anno pubblicazione	Popolazione	Arruolamento	Età	Metodo	Prevalenza eVRG ≤ 60	
						Maschi	Femmine
Gubbio Study (6)	2006	4574 soggetti Città di Gubbio	1988-92	18-91	MDRD	6.6%	6.2%
INCIPE (8)	2010	3629 soggetti NE Italia		≥ 40	CKD-EPI	6.5%	6.9%
CARHES (9)	2011	3559 soggetti 11 regioni	2008-10	35-79	CKD-EPI	3.5%	2.4%
Progetto VIP*	2012	1200 soggetti Campania	1998-99	25-74	C e G	5.9%	3.9%
Progetto VIP*	2012	1200 soggetti Campania	2008-09	25-74	C e G	6.2%	4.5%

*Dato standardizzato per la popolazione campana

nente Medical Center of South Francisco Bay Area, è stata messa in evidenza una stretta correlazione tra i valori di pressione arteriosa e il rischio di sviluppare IRC a lungo termine (19). In più, un recente studio (26) ha indicato come, in una popolazione di normotesi, il valore del filtrato glomerulare sia un buon predittore di insorgenza di ipertensione arteriosa.

Riguardo ai pazienti affetti da diabete di tipo 2, è noto che in circa un terzo si sviluppa danno renale. Il "Casale Monferrato Study", condotto in Italia nel 2003, ha individuato che, ogni anno, il 4% dei diabetici di tipo 2 sviluppa nefropatia, mentre la comparsa

di microalbuminuria raddoppia il rischio di nefropatia diabetica manifesta (27).

CONCLUSIONI

I dati riportati offrono una fotografia della prevalenza dell'IRC in una popolazione italiana fornendo, per la prima volta, dati di un'area del Sud. Vanno ad aggiungersi ai dati dello studio Gubbio, all'INCIPE e ai dati preliminari dello studio Carhes, offrendo un piccolo contributo alla realizzazione di una mappa

dell'IRC in Italia. Evidenziano, inoltre, come, anche nella nostra area, la prevalenza di IRC costituisca un problema da prendere in attenta considerazione e sollecitano la realizzazione di ulteriori studi tesi a monitorare e a contenere tale patologia.

RIASSUNTO

L'insufficienza renale cronica (IRC) è un rilevante problema di salute pubblica. In Italia, la prevalenza dell'IRC non dialitica è scarsamente nota, per cui ogni contributo in tal senso è particolarmente interessante. Il nostro studio analizza la prevalenza e il trend a dieci anni (1200 soggetti nel 1998-1999 e 1200 soggetti nel 2008-2009) della stima del filtrato glomerulare (eGFR) in una popolazione dell'Italia meridionale.

Abbiamo analizzato, nell'ambito del Progetto VIP, la prevalenza di IRC (eGFR <60) nella nostra area e il suo rapporto con il diabete e l'ipertensione arteriosa nonché il trend tra gli anni 1998/1999 e 2008/2009. La stima del filtrato glomerulare è stata ottenuta con la formula di Cockcroft-Gault corretta per la superficie corporea.

La prevalenza di IRC, stratificata per la popolazione campana, è pari al 5.9% nei maschi e al 3.9% nelle femmine negli anni 1998/1999; dieci anni dopo (2008/2009) si è registrato un incremento con valori pari al 6.2% nei maschi e al 4.5% nelle femmine. Le differenze tra maschi e femmine e tra i due decen-

ni non sono statisticamente significative nonostante il trend mostri un chiaro incremento di soggetti con IRC, in entrambi i sessi. Nel sesso maschile la prevalenza di IRC negli ipertesi, nei diabetici, nei soggetti con entrambe le patologie e nei pazienti esenti da esse è rispettivamente dell'11.2%, del 12%, del 13.8% e del 6.3% ($P=0.018$). Nelle femmine, negli stessi gruppi, le prevalenze sono dell'8%, del 9.2%, del 9.7% e del 4.4%. ($P=0.042$).

Il presente lavoro è una fotografia della prevalenza dell'insufficienza renale in un'area del Sud Italia (Campania). Contribuisce a evidenziare come l'IRC sia in aumento e sollecita la maggiore utilizzazione delle prove di funzionalità renale nella pratica clinica, in modo da individuare precocemente i soggetti ad aumentato rischio di sviluppare complicanze cardiovascolari.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

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

BIBLIOGRAFIA

1. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 2073-81.
2. Foley RN, Murray AM, Li S, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States medicare population 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 489-95.
3. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
4. National kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease. evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Suppl. 1): S1-266.
5. Bellizzi V. Prevalenza della malattia renale cronica. [Prevalence of chronic kidney disease]. *G Ital Nefrol* 2008; 25 (Suppl. 42): S3-7.
6. Cirillo M, Laurenzi M, Mancini M, Zanchetti A, Lombardi C, De Santo NG. Low glomerular filtration in the population: prevalence, associated disorders, and awareness. *Kidney Int* 2006; 70: 800-6.
7. Zamboli P, De Nicola L, Conte G, Minutolo R. Epidemiology of chronic kidney disease in Italy. *J Nephrol* 2010; 23 (Suppl. 15): S16-22.
8. Gambaro G, Tewoldemedhn Y, 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: 1946-53.
9. De Nicola L, Donfrancesco C, Minutolo R. Epidemiologia della malattia renale cronica in Italia: stato dell'arte e contributo dello studio CARHES. [Epidemiology of chronic kidney disease in Italy: current state and contribution of the CARHES study]. *G Ital Nefrol* 2011; 28 (4): 401-7.
10. Capuano V, D'Arminio T, Bambacaro A, et al. Il Progetto VIP: prevalenza dei fattori di rischio della cardiopatia ischemica in un'area della Campania. [The VIP Project: prevalence of risk factors for ischemic cardiopathy in an area of Campania]. *Ital Heart J* 2001; 2 (11): 1052-60.
11. World Health Organization, Regional Office for Europe: CINDI Programme-Protocol and Guidelines. Copenhagen, 1996.
12. Tenconi MT, Gianti A, Carreri V, et al. Il Programma CINDI dell'OMS e la partecipazione italiana. *Igiene e Sanità Pubblica* 2000; 6: 505-16.
13. Menotti A, Giampaoli S, Verdecchia A, et al. Il Progetto MO-

- NICA (monitoraggio malattie cardiovascolari). Protocollo e manuale delle aree italiane. Roma rapporti Istituzioni/ISTISAN 89/12 1989.
14. Giampaoli S, Vanuzzo D e il Gruppo di Ricerca dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare. I fattori di rischio cardiovascolare in Italia: una lettura in riferimento al Piano Sanitario Nazionale 1998-2000. [Cardiovascular risk factors in Italy: an interpretation with reference to the National Health Plan 1998-2000. Research Group of the Cardiovascular Epidemiologic Observatory]. *G Ital Cardiol* 1999; 29: 1463-71.
 15. Rose GA, Blackburn H. Cardiovascular Survey methods. W.H.O., Genova 1968.
 16. American Diabetes Association: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-97.
 17. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
 18. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154-69.
 19. Go SA, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
 20. Ryan TP, Sloop JA, Winters PC, Corsetti JP, Fisher SG. Chronic kidney disease prevalence and rate of diagnosis. *Am J Med* 2007; 120: 981-6.
 21. Botev R, Malliè JP. Reporting the eGFR and its implication for CKD diagnosis. *J Am Nephrol* 2008; 3: 1606-7.
 22. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089-100.
 23. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO controversies conference report. *Kidney Int* 2011; 79: 1331-40.
 24. Coresh J, Salvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298: 2038-47.
 25. Lysaght MJ. Maintenance Dialysis population Dynamics: current Trends and Long-Term Implications. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (Suppl. 1): S37-40.
 26. Takase H, Dohi Y, Toriyama T, et al. Evaluation of risk for incident hypertension using glomerular filtration rate in the normotensive general population. *J Hypertens* 2012; 30 (3): 505-12.
 27. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, et al. Progression of overt nephropathy in type 2 diabetes: the Casale Monferrato study. *Diabetes Care* 2003; 26: 2150-5.