

EPIDEMIOLOGIA E PROGNOSI DELLA MALATTIA RENALE CRONICA IN ITALIA

Carlo Garofalo, Maria Elena Liberti, Adelia Saggiocca, Carla Michini, Raffaele Palmisano, Laura Pirro, Michele Provenzano, Roberto Minutolo, Luca De Nicola e Giuseppe Conte

Cattedra di Nefrologia, Seconda Università di Napoli, Napoli

Epidemiology and prognosis of chronic kidney disease in Italy

Because chronic kidney disease (CKD) is a major public health issue, it is important to make the available epidemiological data widely known for a proper understanding of its social impact, and to identify risk factors that can influence the prognosis of the disease. The data from the CARHES study show in the general population of Italy a prevalence of CKD (stage 1-5) of 8%, less than in other countries, a higher prevalence of proteinuria at early stages (1-2), and a cardiovascular risk profile in CKD patients characterized by metabolic syndrome. The prognosis of CKD is an essential element in clinical practice as it allows to better define the severity of the disease and to determine the most appropriate therapeutic approach. The data from the TABLE study, performed in nephrology care, show that ESRD was more frequent than death before dialysis but not in stage 3; we note that advanced age reduces the progression of renal failure and that the most important among the modifiable risk factors is proteinuria, which has a negative predictive role in stage 3-4 but not stage 5 and which interacts specifically with advanced age. No predictive role was found for hypertension, but this is only apparently surprising; in fact, there is growing evidence of the superior effectiveness of ambulatory blood pressure measurement (ABPM) over office blood pressure measurement. These data, together with the results of some trials, show the need for the more extensive use of ABPM to identify subjects with white-coat hypertension and to better control the circadian blood pressure profile by administering antihypertensive drugs also in the evening.

Conflict of interest: None

Financial support: None.

G.C. has been the recipient of grants from Bellco, Abbott and Roche in the last two years

KEY WORDS:

Dialysis,
Chronic kidney
disease,
ABPM,
Proteinuria,
ESRD

PAROLE CHIAVE:

Dialisi,
Malattia
renale cronica,
Monitoraggio
ambulatoriale
della PA,
Proteinuria,
Stadio di
insufficienza
renale terminale

Indirizzo degli Autori:

Prof. Giuseppe Conte
Cattedra di Nefrologia
Seconda Università di Napoli
Dip. Geriatria-Gerontologia-Malattie
Metaboliche
Piazza Miraglia
80138 Napoli
e-mail: giuseppe.conte@unina2.it

INTRODUZIONE

La malattia renale cronica (*Chronic Kidney Disease*, CKD) può essere attualmente considerata un rilevante problema di salute pubblica. Oltre agli elevati costi sociali ed economici dei pazienti che raggiungono lo stadio di insufficienza renale terminale (*End Stage Renal Disease*, ESRD) e che necessitano di un trattamento sostitutivo, la CKD rappresenta una condizione caratterizzata da un elevato rischio cardiovascolare sin dalle fasi più precoci della malattia. Diventa per queste ragioni, oggi, sempre più impor-

tante riuscire a sensibilizzare i medici di medicina generale e gli specialisti non nefrologi sull'argomento CKD in termini di diagnosi precoce e, ovviamente, di *referral* allo specialista nefrologo. Obiettivo altrettanto significativo è riuscire a sensibilizzare le istituzioni al fine di un adeguato stanziamento di risorse necessarie per affrontare una patologia, come la CKD, in continua espansione. Al fine di ottenere questi risultati, è imprescindibile conoscere il problema CKD attraverso la diffusione di dati epidemiologici che permettano di comprenderne il reale impatto sociale, nonché identificare i fattori di rischio in grado di

influenzare la prognosi e l'evoluzione della malattia. Una migliore conoscenza dell'epidemiologia della CKD permetterebbe:

- una migliore programmazione in termini di percorsi diagnostico-assistenziali *pre* e *intra* ospedalieri;
- una più accurata programmazione in termini di risorse umane ed economiche da utilizzare per l'implementazione della terapia sostitutiva delle fasi avanzate della CKD oltre a un'adeguata prevenzione secondaria e terziaria;
- una migliore valutazione del costo sociale della malattia renale cronica.

Prevalenza della CKD in Italia nella popolazione generale

Uno studio effettuato negli USA (NHANES IV) (1) ha mostrato che circa il 13% della popolazione generale adulta ha evidenza di CKD e rientra in uno dei 5 stadi della CKD identificati secondo la classificazione K/DOQI. Stime di prevalenza inferiori agli USA sono state riportate in diversi altri Paesi del mondo (2-6); per esempio, lo studio PREVEND (3) condotto in Olanda ha evidenziato una prevalenza dell'11.6%, mentre l'EPIRCE (6) in Spagna del 9.2%, includendo pazienti tra gli stadi 1 e 5 (Tab. I). Le informazioni raccolte nella popolazione nord-americana e nord-europea potrebbero non essere applicabili alla realtà italiana, in quanto è ben noto che, per il profilo di rischio CV, i Paesi dell'area mediterranea rappresentano una specificità non assimilabile ad altri contesti.

In Italia, gli studi più consistenti sull'epidemiologia della CKD nella popolazione generale sono stati due: il GUBBIO e l'INCIPE, entrambi eseguiti, però, in aree limitate del Paese. Lo studio GUBBIO (7), condotto su 4574 soggetti di età 18-95 anni ha evidenziato una prevalenza di CKD (stadi 3-5) del 5.7% negli uomini e del 6.2% nelle donne. Tale studio presenta, però, limiti significativi; *in primis*, i dati estrapolati dalla popolazione di Gubbio hanno una bassa rappresentatività nazionale; l'area in cui è stato effettuato il campiona-

mento (Gubbio) ha caratteristiche rurali rispetto alla realtà nazionale; infine, i dati non comprendono i valori di prevalenza degli stadi più precoci della CKD.

Nello studio INCIPE (8) erano selezionati in modo *random* soggetti di età >40 anni dalle liste di 62 Medici di Medicina Generale della Regione Veneto. Nei 3629 pazienti che hanno completato lo studio (su circa 6200 randomizzati) si è potuto evidenziare una prevalenza di CKD (stadi 1-4) del 12.7%. Dopo la standardizzazione per età e sesso rispetto alla popolazione USA del 2007, la prevalenza risultava più bassa in Veneto che negli USA (13.2% versus 20.3%). La minore prevalenza, in Italia, era attribuita a una minore frequenza dei principali fattori di rischio renali, quali diabete, obesità e sindrome metabolica. Tuttavia, neppure tale studio può essere generalizzato all'intera popolazione italiana, essendo limitato esclusivamente alla regione Veneto e a un gruppo di pazienti di età ≥40 anni. Inoltre, i dati INCIPE erano ottenuti con una partecipazione di soggetti dalla lista di randomizzazione di circa il 60% rispetto a quella programmata e un numero di pazienti inferiore al *sample size* calcolato; ciò potrebbe rendere conto della sovrastima del dato di prevalenza.

In Italia, sono pertanto assenti, a oggi, dati su scala nazionale di prevalenza e prognosi nei pazienti nefropatici in fase non dialitica. Risulta evidente la necessità di realizzare studi di rilevanza nazionale finalizzati a definire le dimensioni del problema CKD. Tali studi devono fornire una stima della prevalenza, nell'ambito dei soggetti identificati come affetti da CKD, dei principali fattori di rischio CV modificabili, al fine di identificare le potenziali strategie terapeutiche da implementare in questo sottogruppo di pazienti. È essenziale, infine, favorire una capillare attività formativa e la diffusione tra MMG e specialisti non nefrologi dei corretti strumenti diagnostico-terapeutici per l'identificazione della CKD.

TABELLA I - DATI INTERNAZIONALI SULLA PREVALENZA DELLA CKD NELLA POPOLAZIONE GENERALE

| Studio | Periodo | Paese | Campione | Prevalenza |
|----------------|-----------|----------|----------|----------------|
| NANHES III (2) | 1988-1994 | USA | 15.488 | 11.0 (CKD 1-5) |
| PREVEND (3) | 1997 | Olanda | 8.459 | 11.6 (CKD 1-5) |
| HUNT (4) | 1995-1997 | Norvegia | 65.181 | 10.2 (CKD 1-4) |
| NANHES IV (1) | 1999-2004 | USA | 13.233 | 13.1 (CKD 1-4) |
| NHI (5) | 2003 | Taiwan | 176.365 | 9.8 (CKD 1-5) |
| EPIRCE (6) | 2004-2008 | Spagna | 2.746 | 9.2 (CKD 1-5) |

Dati prevalenza CKD in Italia - Studio CARHES

L'epidemiologia della CKD a livello nazionale è, attualmente, in corso di valutazione mediante lo studio CARHES (*CARDIOVASCULAR RISK IN RENAL PATIENTS OF THE HEALTH EXAMINATION SURVEY*) (9) della Società Italiana di Nefrologia, in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità e l'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri. Si tratta di uno studio osservazionale in un campione rappresentativo della popolazione generale italiana adulta (35-79 anni) di poco più di 9000 soggetti, articolato in due fasi successive:

- fase **trasversale** della durata di 36 mesi (2010-2012) mirata alla stima della prevalenza in Italia della CKD e delle complicanze ad essa correlate, nonché alla diffusione, mediante attività formativa volta a nefrologi e a MMG italiani, delle Linee Guida Nazionali e Internazionali su identificazione e trattamento della CKD;
- fase **prospettica** della durata di 10 anni su incidenza di morte, eventi CV ed ESRD.

Gli obiettivi principali dello studio sono:

- stima della prevalenza, nazionale e per macro-aree geografiche, di CKD stadi 1-5 nella popolazione generale italiana;
- stima della frequenza delle principali complicanze CV e metaboliche nella CKD;
- valutazione del ruolo di GFR e albuminuria nella definizione del rischio CV nella popolazione generale;
- rischio di ESRD in Italia;
- incremento del numero di pazienti CKD inviati dai MMG italiani ai centri di nefrologia.

L'analisi preliminare dello studio (quasi 4000 soggetti esaminati) ha evidenziato una prevalenza di CKD (stadi 1-5) dell'8.1% negli uomini (intervallo di confidenza al 95%: 6.8-9.3) e del 7.8% nelle donne (intervallo di confidenza al 95%: 6.5-9) (Fig. 1). Tali percentuali, se confermate al termine dello *screening*, suggerirebbero la presenza nel nostro Paese di 2.5-3 milioni di soggetti con CKD. Nella Figura 1 riportiamo la stadiazione della CKD, da cui si evince una maggiore prevalenza di stadi 1 e 2 rispetto agli stadi 3-5 (63% e 37%, rispettivamente, dei soggetti CKD). Non sono state riscontrate differenze rilevanti nella prevalenza di CKD tra le macro-aree geografiche. L'analisi della prevalenza della micro- e della macroalbuminuria evidenzia una frequenza maggiore di albuminuria abnorme nei soggetti diabetici e in quelli con GFR <60 mL/min/1.73 m², mentre la frequenza dell'albuminuria nei pazienti ipertesi non si discosta da quella riscontrata nella popolazione generale (Fig. 2).

I dati CARHES finora raccolti hanno permesso di effettuare le prime stime della prevalenza di CKD nella popolazione adulta italiana. I risultati mostrano una prevalenza di CKD minore rispetto ad altre real-

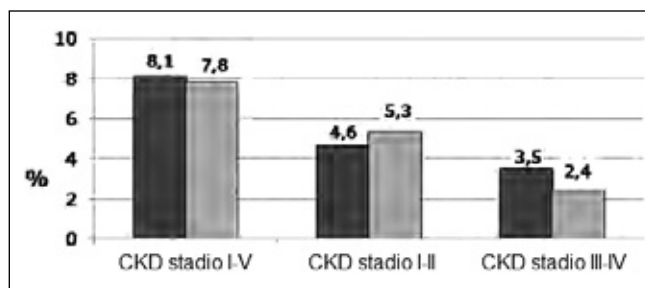


Fig. 1 - Prevalenza CKD in Italia: dati preliminari CARHES in 1786 uomini (■) e in 1773 donne (□).

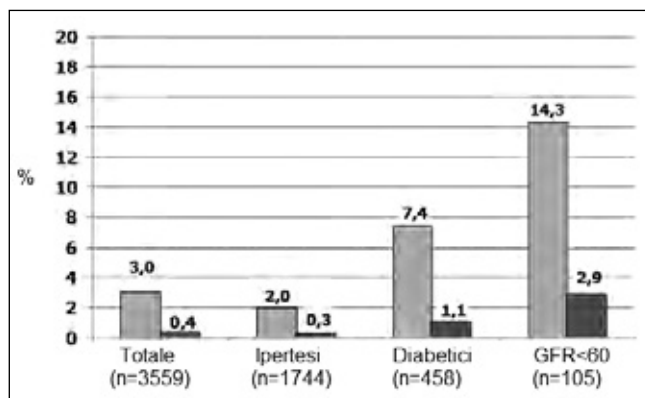


Fig. 2 - Prevalenza albuminuria (rapporto albuminuria-creatininuria, ACR). Dati preliminari CARHES nell'intero campione e nei sottogruppi di soggetti con ipertensione, diabete e GFR <60. Microalbuminuria, ACR 30-300 mg/g (□); macroalbuminuria, ACR >300 mg/g (■).

tà europee ed extraeuropee e una marcata prevalenza della CKD negli stadi precoci.

Fattori di rischio cardiovascolare associati a CKD

I dati preliminari dello studio CARHES (9) hanno permesso di evidenziare i fattori di rischio cardiovascolare associati alla CKD in confronto con la popolazione generale. Come evidenziato nella Tabella II, i pazienti con CKD presentano un'età più avanzata rispetto ai soggetti non affetti, pressione arteriosa sistolica più elevata, valori glicemici maggiori e trigliceridi aumentati; d'altro canto, i valori di colesterolemia HDL sono risultati più bassi rispetto a quelli dei soggetti non affetti. Le percentuali di pazienti diabetici, ipertesi e obesi sono risultate più elevate nei soggetti con CKD. Analizzando questi dati possiamo, quindi, sottolineare la spiccata rilevanza nei pazienti con CKD di una costellazione di alterazioni che permettono di etichettare tali soggetti come affetti da sindrome metabolica. Parametri come il fumo di sigaretta sembrano, invece, non correlarsi con lo sviluppo di CKD.

TABELLA II - FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE IN UOMINI E DONNE AFFETTI E NON DA CKD – DATI PRELIMINARI STUDIO CARHES

| Fattori di rischio cardiovascolare (uomini 35-79 anni) | Fattori di rischio cardiovascolare (uomini 35-79 anni) | | | Fattori di rischio cardiovascolare (donne 35-79 anni) | | |
|---|---|--------------------|---------|--|--------------------|---------|
| | CKD (n=144) | NO CKD (n=1642) | P | CKD (n=138) | NO CKD (n=1635) | P |
| Età (anni) | 66±11 | 56±12 | <0.0001 | 65±12 | 56±12 | <0.0001 |
| PA sistolica (mmHg) | 143±21 | 134±17 | <0.0001 | 139±21 | 129±20 | <0.0001 |
| Glicemia (mg/dL) | 120±41 | 105±25 | <0.0001 | 113±46 | 96±22 | <0.0001 |
| Colesterolo (mg/dL) | 212±48 | 222±44 | 0.0117 | 227±49 | 232±44 | 0.0117 |
| HDL (mg/dL) | 48.4±12.3 | 51.7±13 | 0.0076 | 59.8±14.3 | 63.5±15.6 | 0.0076 |
| Trigliceridi (mg/dL) | 167±94 | 145±92 | 0.0035 | 136±63 | 111±56 | 0.0001 |
| Ipertensione (%) | 74 | 54 | <0.0001 | 69 | 40 | <0.0001 |
| Diabete (%) | 31 | 15 | <0.0001 | 26 | 8 | <0.0001 |
| Obesità (%) | 33 | 24 | 0.0121 | 40 | 25 | 0.0001 |
| Fumo (%) | 17 | 23 | NS | 17 | 20 | NS |

Implicazioni e limiti dello studio CARHES

Dai risultati ottenuti, finora, si evince che la prevalenza della CKD in Italia è minore di quella osservata in Nord Europa, in Spagna e negli USA. Un dato sorprendente riguarda, inoltre, la maggiore prevalenza degli stadi più precoci di CKD (1, 2) rispetto a quelli più avanzati (3-5). Da qui la necessità di seguire con maggiore accuratezza tale sottogruppo di pazienti con CKD, prestando maggiore attenzione alla diagnostica delle malattie glomerulari che non sempre sembrano adeguatamente considerate nell'ambito dell'attività nefrologica.

Tra i punti di forza dello studio CARHES si considerino il numero accettabile di pazienti reclutati sul territorio nazionale, anche se questa valutazione è ancora parziale, la misurazione dei parametri ematochimici e urinari che è centralizzata in un unico laboratorio e l'utilizzo dei *gold-standard* per la valutazione dei parametri di funzionalità renale rappresentati dalla formula CKD-EPI per la stima del filtrato glomerulare (GFR) e dal rapporto albumina/creatinina su un campione di urine del mattino per il dosaggio dell'albuminuria.

La principale limitazione è, invece, rappresentata dalla valutazione di un singolo dato di GFR e albuminuria. È importante, infatti, che di un soggetto si possa stimare più di un solo dato di GFR e misurare più di un'albuminuria nel corso di mesi, prima di definire la micro- o la macroalbuminuria o il ridotto GFR stima-

to quale alterazione cronica. Si può concludere, alla luce di queste osservazioni, che i dati di prevalenza degli stadi della CKD sono sovrastimati dall'adozione della determinazione unica effettuata sia per il GFR che per l'albuminuria.

PROGNOSI DELLA CKD NELLA POPOLAZIONE GENERALE

La prognosi della CKD rappresenta, oggi, un elemento essenziale nella pratica clinica, per il nefrologo e per il paziente stesso, in quanto permette di definire meglio la gravità della malattia e consente un migliore e più adeguato approccio terapeutico. Tuttavia, nella corrente classificazione della CKD (proposta nel 2002 dalla KDOQI (10) e modificata nel 2004 dalla KDIGO (11)), utilizzata ormai diffusamente in ambiente nefrologico e non, non sono stati valutati in modo adeguato i principali elementi concernenti la prognosi del paziente nefropatico.

Di recente, una *Consensus Conference* (12) ha esaminato la validità del sistema di classificazione, ponendosi alcuni quesiti relativi agli *outcome* della CKD, ai fattori chiave determinanti la prognosi e, soprattutto, alla possibilità di includere nella stadiazione della CKD, oltre il GFR, l'albuminuria. È stata effettuata una metanalisi in cui sono state arruolate 45 coorti di soggetti (per un totale di 1.555.332 persone). La stragrande maggioranza dei pazienti valutati appar-

Fig. 3 - Rischio relativo combinato sulla base di GFR e albuminuria (Kidney Disease: Global Outcomes KDIGO 2009).

| | | | Stadio, descrizione e range dell'albuminuria (mg/g) | | | | | |
|---|--------|-----------------|---|-------|--------|------------------------|-------|--|
| | | | A1 | | A2 | A3 | | |
| | | | Ottimale e Normale-alta | | Alta | Molto alta e Nefrosica | | |
| | | | <10 | 10-29 | 30-299 | 300-1999 | ≥2000 | |
| Stadio, descrizione e range del GFR (ml/min per 1.73 m ²) | G1 | Ottimale | >105 | | | | | |
| | | | 90-104 | | | | | |
| | G2 | Medio | 75-89 | | | | | |
| | | | 60-74 | | | | | |
| | G3a | Medio-Moderato | 45-59 | | | | | |
| | G3b | Moderato-Severo | 30-44 | | | | | |
| G4 | Severo | 15-29 | | | | | | |
| G5 | ESRD | <15 | | | | | | |

tiene alla popolazione generale e, in misura ridotta, alle comunità, mentre solo circa 22000 sono i soggetti riferiti con CKD accertata. I risultati dello studio hanno mostrato che i tassi di incidenza per mortalità sono superiori a quelli di ESRD, con un rischio relativo più elevato per bassi valori di GFR e alti livelli di albuminuria; inoltre, si è osservato un aumento graduale del rischio, più spiccato per ESRD che per mortalità, per livelli progressivamente più alti di albuminuria, indipendentemente dal GFR.

Sulla base di tali dati, è stata proposta una nuova stadiazione della CKD che stratifica i pazienti sulla base dei valori di GFR (come nella precedente classificazione KDOQI) e dell'albuminuria, considerata anche negli stadi 3-5 della CKD. In particolare, vengono proposti tre diversi gradi di albuminuria (normo-, micro- e macroalbuminuria) correlati a prognosi differenti. Come si evince dalla Figura 3, è possibile identificare un diverso grado di rischio su *outcome* renali avversi o mortalità, combinando i valori di eGFR e l'entità dell'albuminuria.

Di grande rilevanza è osservare che, per valori di filtrato glomerulare normali, la presenza di albuminuria superiore ai 2 g/die espone il paziente a un rischio relativo di *outcome* avversi sovrapponibile a quello di pazienti con valori di GFR <15 mL/min/1.73 m² in assenza di albuminuria. Questo dato ci permette di considerare, dunque, l'albuminuria di entità nefrosica come fattore prognostico preminente rispetto alla sola riduzione del GFR fino a 15 mL/min/1.73 m².

PROGNOSI DELLA CKD IN NEFROLOGIA E IN ITALIA

Un'adeguata conoscenza dei fattori di rischio che contribuiscono a determinare i due principali *outcome* di CKD, ESRD e morte, è di fondamentale importanza per mettere in atto delle efficaci strategie preventive. Studi di comunità e analisi effettuate in Paesi non italiani (13-17), in soggetti in cui non è documentata l'assistenza del nefrologo specialista, hanno riportato dei tassi di mortalità molto più elevati rispetto a quelli di ESRD. Tuttavia, informazioni su coorti di pazienti seguiti regolarmente in nefrologia risultano essere fondamentali per tre ragioni:

- tali pazienti rappresentano una popolazione selezionata con caratteristiche cliniche peculiari (alto rischio di comorbilità CV, ipertensione arteriosa);
- ESRD e mortalità sono influenzate da diversi fattori di rischio, *in primis* l'ipertensione arteriosa;
- un trattamento nefrologico attento e prolungato può migliorare la sopravvivenza.

Precedenti studi in pazienti seguiti stabilmente in nefrologia hanno mostrato tassi di ESRD simili o più alti rispetto a quelli di mortalità; comunque, l'identificazione di fattori di rischio in grado di influenzare questi *outcome* rimane incerta.

Nel 2003 è stato disegnato uno studio prospettico multicentrico (TABLE) (18), finalizzato a identificare fattori di rischio per ESRD, morte e complicanze cardiovascolari in 1248 pazienti adulti affetti da CKD (stadi 3-5), seguiti presso 25 centri nefrologici italiani per almeno un anno. Tutti i pazienti erano caucasici, di età avanzata, con elevata prevalenza di diabete (28%) e

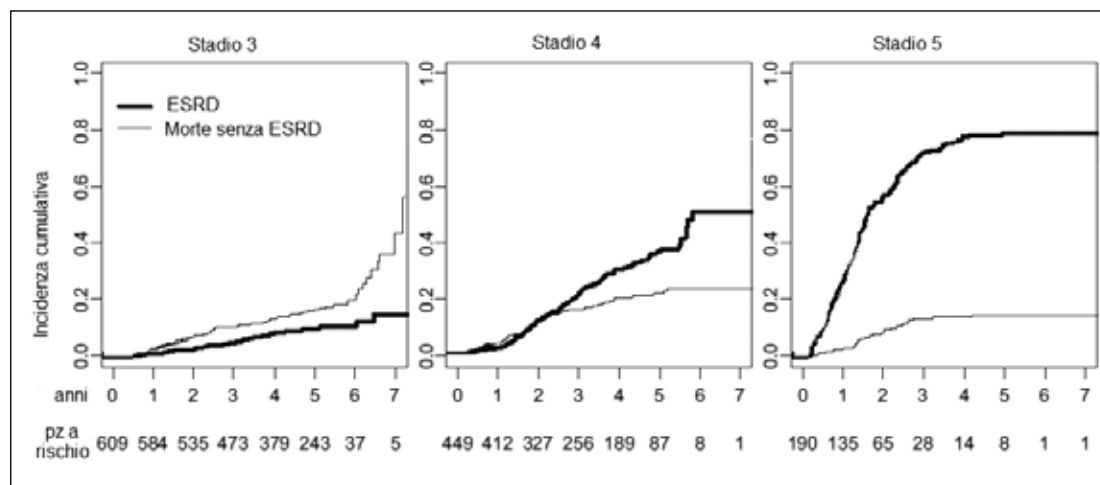


Fig. 4 - Incidenza cumulativa di ESRD e morte prima della comparsa di ESRD stratificata secondo lo stadio di CKD (Studio TABLE).

pregresse malattie cardiovascolari (32%). Il follow-up in media è durato 60 mesi. I tassi stimati di mortalità ed ESRD per anno sono stati rispettivamente del 5.9% e dell'8.3%; il rischio di ESRD o morte aumenta progressivamente dallo stadio 3 allo stadio 5. L'ESRD rappresenta l'outcome più frequente negli stadi 4 e 5, mentre la morte è l'outcome più comune nello stadio 3 (Fig. 4). In particolare, tra i vari fattori di rischio modificabili, la proteinuria è il più consistente, in termini di R², nel condizionare la progressione verso l'ESRD (Tab. III). Oltre alla proteinuria, sono fattori predittivi di ESRD la giovane età, un basso BMI (body mass index) e l'iperfosfatemia, mentre l'età avanzata, il diabete, le

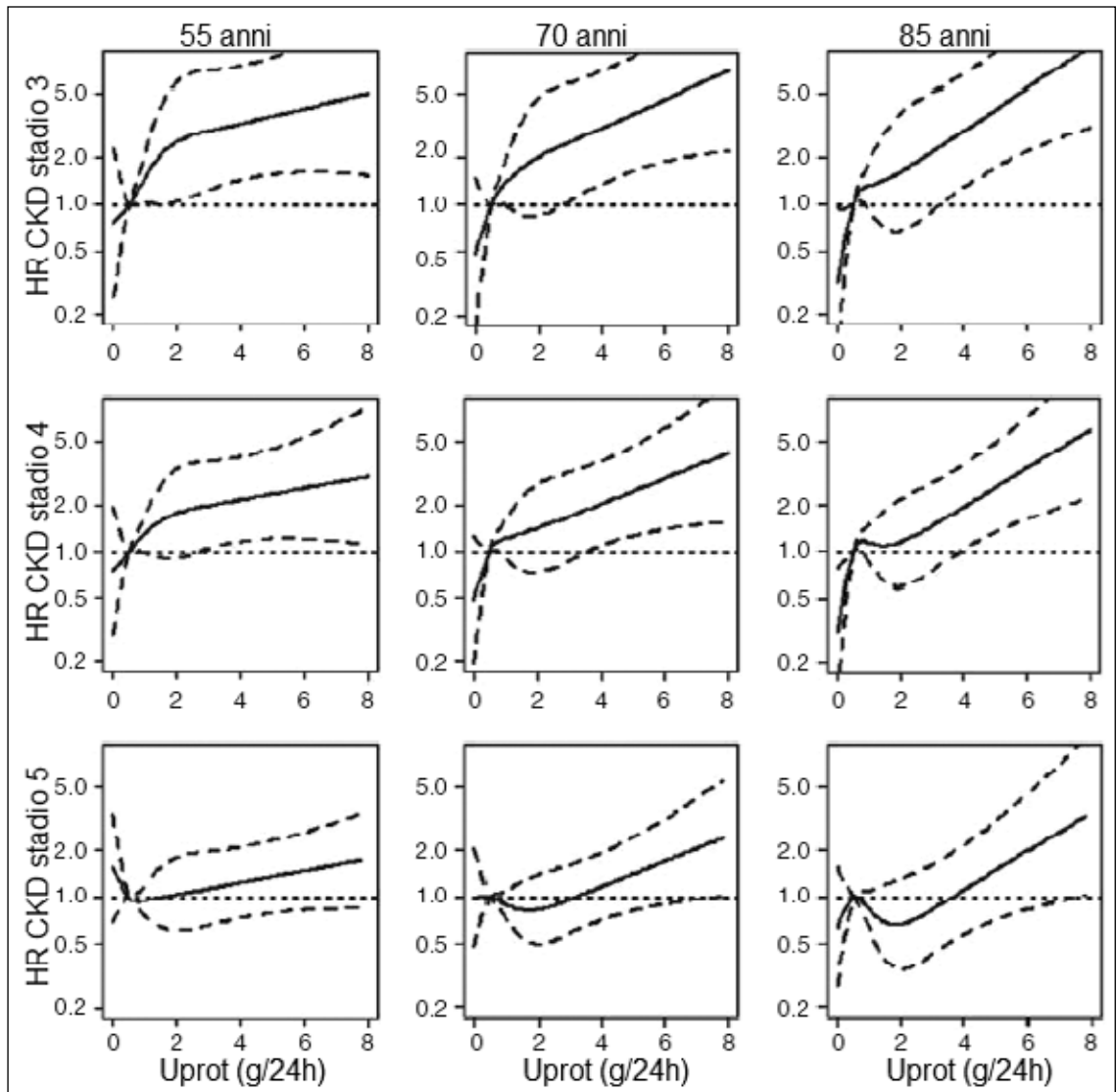
malattie CV, l'ESRD, la proteinuria e l'anemia lo sono per la morte (Tab. III). Inoltre, anche tra i fattori di rischio modificabili per l'exitus, la proteinuria risulta essere il più elevato. In definitiva, nell'ambito dei fattori suscettibili di trattamento, la proteinuria è il principale fattore di rischio cardio-renale nella coorte di pazienti in nephrology care e con insufficienza renale cronica.

In presenza di una proteinuria da lieve a moderata, un marcato aumento nel rischio di ESRD è stato evidenziato nei pazienti negli stadi 3 e 4, mentre ciò non si verifica nello stadio 5. D'altro canto, un'associazione non lineare significativa tra livello di proteinuria e mortalità è stata trovata in tutti gli stadi di CKD.

TABELLA III - MODELLO DI COX MULTIVARIATA DEI DETERMINANTI DI ESRD E MORTE CON IL CONTRIBUTO STIMATO DI OGNI DETERMINANTE

| ESRD | HR (95% CI) | P | Riduzione R ² | Exitus | | |
|---------------------------|------------------|-------|-----------------------------|------------------|-------|-----------------------------|
| | | | | HR (95% CI) | P | Riduzione R ² |
| Età, 5 anni | 0.94 (0.90-0.98) | <0.01 | 11.2 | 1.56 (1.46-1.66) | <0.01 | 77.7 |
| Sesso M | 1.18 (0.94-1.48) | 0.16 | 2.4 | 1.29 (0.99-1.67) | 0.05 | 1.2 |
| BMI, Kg/m ² | 0.97 (0.95-0.99) | 0.08 | 8.7 | 0.99 (0.97-1.02) | 0.61 | 0.1 |
| Diabete mellito | 1.19 (0.93-1.52) | 0.17 | 2.3 | 1.31 (1.01-1.69) | <0.05 | 1.3 |
| Pregressi eventi CV | 1.27 (1.00-1.62) | 0.05 | 4.4 | 1.35 (1.06-1.71) | 0.02 | 1.8 |
| Fumo | 1.01 (0.71-1.43) | 0.97 | <0.01 | 1.18 (0.80-1.74) | 0.41 | 0.2 |
| PA ≥130/80 mmHg | 1.10 (0.77-1.55) | 0.60 | 0.30 | 0.72 (0.50-1.04) | 0.08 | 0.9 |
| Emoglobina <11g/dL | 1.27 (0.99-1.63) | 0.05 | 4.0 | 1.43 (1.08-1.89) | 0.01 | 1.9 |
| Fosfatemia >4.6 mg/dL | 1.59 (1.18-2.15) | 0.02 | 10.2 | 1.35 (0.93-1.95) | 0.12 | 0.7 |
| Colesterolemia >190 mg/dL | 0.90 (0.72-1.12) | 0.34 | 1.1 | 0.95 (0.75-1.20) | 0.67 | 0.1 |
| Uricemia >6 mg/dL | 0.88 (0.70-1.11) | 0.27 | 1.5 | 1.30 (1.02-1.65) | 0.04 | 1.3 |
| Proteinuria ≥0.5 g/24 h | | | 39.2 | 1.41 (1.10-1.82) | 0.07 | 2.3 |
| Stadio 3 | 3.17 (1.76-5.72) | <0.01 | | | | |
| Stadio 4 | 2.02 (1.41-2.88) | 0.01 | | | | |
| Stadio 5 | 1.13 (0.73-1.76) | 0.59 | | | | |
| ESRD | | | | 1.51 (1.07-2.13) | 0.02 | 1.7 |

Fig. 5 - Hazard Ratio (linea continua) e intervalli di confidenza al 95% (linee tratteggiate) dell'interazione tra età e proteinuria nella predizione di ESRD nei pazienti con CKD (Studio TABLE).



Il principale dato che emerge dallo studio TABLE è che, nei pazienti affetti da CKD e seguiti in *nephrology care*, il tasso di incidenza di ESRD supera quello di morte. Tale dato differisce notevolmente dagli studi basati sulla popolazione generale (1-5, 12), in quanto i pazienti in carico alla nefrologia hanno un profilo di rischio peggiore (filtrato più basso, prevalenza di diabete, malattie cardiovascolari, ecc.) rispetto alle caratteristiche delle coorti non riferite al nefrologo. Il diverso rischio competitivo tra ESRD e morte nei due distinti *setting* prima citati potrebbe essere attribuito in parte al diverso fenotipo o anche al diverso tipo di trattamento, che rappresenta un parametro rilevante. Inoltre, nei pazienti esaminati nel TABLE si ha una diagnosi di CKD da almeno 12 mesi prima dell'inizio dello studio. Questo criterio permette di identificare realmente i soggetti affetti da CKD con filtrato stabil-

mente minore di 60 mL/min. I dati rilevati consentono di affermare che lo stadio della CKD rappresenta un rilevante criterio prognostico per la definizione del rischio competitivo tra ESRD ed *exitus*. Il rischio di ESRD, infatti, supera quello di mortalità negli stadi 4 e 5, mentre l'opposto accade nello stadio 3. Questo aspetto differisce da quanto osservato nello studio MDRD (19). In questo trial, infatti, in tutti gli stadi di CKD il rischio di ESRD è stato uniformemente più alto di quello dell'*exitus*. Lo studio MDRD è stato, però, condotto su una popolazione di pazienti relativamente giovane, non diabetici e con un basso profilo di rischio CV; nel TABLE la popolazione in esame, ha, invece, un'età media di 67 anni, con una notevole frazione di diabetici e un alto rischio CV, profilo questo più vicino al tipo di paziente attualmente seguito presso i centri nefrologici.

Altro dato rilevante dello studio TABLE è che alcuni

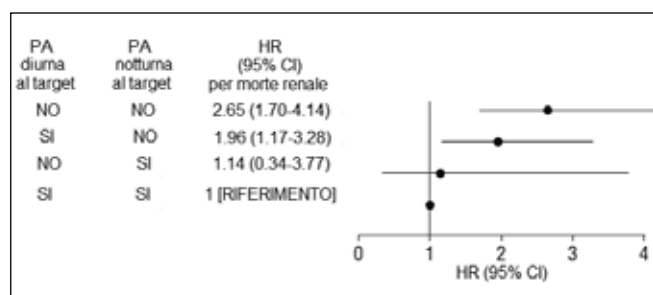


Fig. 6 - Rischio di morte renale in pazienti stratificati in accordo con il raggiungimento del target pressorio diurno (<135/85) e notturno (<120/70). CI indica l'intervallo di confidenza, HR indica l'hazard ratio.

fattori modificabili specifici per la CKD sono fortemente predittivi del rischio di progressione verso l'ESRD, mentre contribuiscono a modificare il rischio di morte in maniera meno consistente. In particolare, la proteinuria e l'iperfosfatemia sono predittive per ESRD, mentre la proteinuria, l'anemia e l'iperuricemia lo sono per la mortalità. La proteinuria appare nello studio TABLE predittiva di ESRD negli stadi 3 e 4 ma non nello stadio 5. Infine, l'ipotesi che la proteinuria possa essere un fattore di rischio aggiuntivo in età avanzata è stata oggetto di uno studio pubblicato di recente dal nostro gruppo (20). Come risulta dalla Figura 5 e da altre analisi del lavoro citato, la proteinuria aumenta ulteriormente il rischio di ESRD nelle fasce di età più avanzata negli stadi 3-4 della CKD.

RUOLO PROGNOSTICO DELLA PRESSIONE ARTERIOSA CLINICA E AMBULATORIALE IN CKD

Le principali Linee Guida (21) sottolineano l'importanza nella CKD di un mantenimento di livelli di pressione arteriosa $\leq 130/80$ mmHg, al fine di rallentare la progressione della malattia renale e di ridurre l'elevato rischio cardiovascolare di questi pazienti. Sebbene sia fortemente riconosciuto il ruolo di un adeguato trattamento anti-ipertensivo, nel ridurre il rischio cardio-renale, nella popolazione che attualmente è in carico alle nefrologie non vi è alcuna certezza sul maggiore beneficio dato dal raggiungimento di tale *target* pressorio.

Nello studio TABLE, non è stato evidenziato alcun ruolo predittivo per l'ipertensione arteriosa non controllata ($\geq 130/80$ mmHg), così come per altri fattori di rischio tradizionali come i livelli aumentati di colesterolemia e il fumo; questo dato supporta l'ipotesi che i fattori CKD-specifici aumentino progressivamente di importanza nell'influenzare l'evoluzione della CKD e che quelli tradizionali abbiano un ruolo nell'innescare il danno renale iniziale. La mancanza di un ruolo predittivo per l'ipertensione arteriosa è solo appa-

rentemente sorprendente; infatti, vi è una crescente evidenza del ruolo superiore dell'ABPM (*Ambulatory Blood Pressure Measurement*) rispetto alla pressione arteriosa misurata *in office* per soggetti affetti da ipertensione essenziale. Uno studio prospettico multicentrico (22) ha confrontato il ruolo prognostico dell'ABPM e delle misurazioni *in office* della pressione arteriosa su *outcome* come la morte renale e gli eventi cardiovascolari fatali e non, per la prima volta, in una coorte di 459 pazienti ipertesi affetti da CKD (stadi 2-5). Tale studio, con un *follow-up* medio di 4.2 anni, ha dimostrato che l'ABPM è il miglior predittore degli *endpoint* cardiovascolari e renali se confrontato con le misurazioni *in office* della PA; il ruolo dell'ABPM è risultato indipendente da altri fattori di rischio come il diabete mellito, le patologie cardiovascolari, la proteinuria, i livelli di emoglobina e il GFR. Dallo studio, si evince che i valori della pressione sistolica ABPM risultano più strettamente correlati agli *outcome* avversi rispetto a quelli della pressione diastolica; inoltre, tra le diverse componenti dell'ABPM, la pressione sistolica notturna è più significativa rispetto a quella diurna su entrambi gli *end-point* renali e CV (Fig. 6). L'assenza del fenomeno fisiologico del *dipping* notturno sembra, quindi, comportare un maggior rischio di morte renale e la comparsa di eventi cardiovascolari, fatali e non. In conclusione, il ruolo dell'ABPM andrebbe attentamente considerato nel paziente nefropatico per due ragioni:

- permette di identificare quel 30% circa di pazienti con CKD che presentano una *white coat hypertension* (WCH, ipertensione da camice bianco) (23);
- consente di individuare i pazienti più a rischio con scarso controllo pressorio nelle 24 ore e, in particolare, durante le ore notturne.
- Inoltre, al di là del ruolo prognostico tipico dell'ABPM, due studi di intervento (24, 25) hanno dimostrato che il solo spostamento di almeno un farmaco anti-ipertensivo dalla somministrazione mattutina a quella serale comportava un miglioramento del controllo pressorio durante le ore notturne, con una riduzione della proteinuria e, soprattutto, una netta diminuzione della mortalità CV e da tutte le cause.

Un uso più estensivo dell'ABPM dovrebbe essere, quindi, consigliato nei soggetti affetti da CKD, visto il ruolo prognostico significativamente più elevato rispetto alle misurazioni *in office* della pressione arteriosa.

RIASSUNTO

La CKD è considerata un rilevante problema di salute pubblica e, per una sua maggiore conoscenza, sono importanti la diffusione di dati epidemiologici per comprenderne il reale impatto sociale e l'identificazione di fattori di rischio in grado di influenzare la prognosi e

l'evoluzione della malattia. I dati dello studio CARHES indicano, in Italia, una prevalenza di CKD (stadi 1-5) dell'8%, inferiore ad altri Paesi, una maggiore prevalenza delle fasi iniziali proteinuriche e un profilo di rischio CV nei pz CKD, caratterizzato da sindrome metabolica. La prognosi della CKD rappresenta un elemento essenziale nella pratica clinica, in quanto permette una migliore definizione della gravità della malattia e consente un più adeguato approccio terapeutico. Dallo studio TABLE si evince che l'ESRD sopravanza l'exitus prima della dialisi, ma non nello stadio 3; l'età avanzata riduce la progressione renale e, tra i fattori di rischio modificabili, il più consistente è la proteinuria, che ha un ruolo predittivo negativo negli stadi 3-4 della CKD, ma non nello stadio 5, e che interagisce specificamente con l'età avanzata. Per l'ipertensione arteriosa non è stato, sorprendentemente, rilevato alcun ruolo predittivo per ESRD e mortalità; vi è, invece, una crescente evidenza del ruolo prognostico superiore dell'ABPM rispetto

alla pressione arteriosa misurata in office. Questi dati, insieme ai risultati di alcuni trial di intervento, indicano la necessità di un uso più estensivo dell'ABPM sia per identificare i soggetti con WCH che per controllare meglio il profilo circadiano della PA, somministrando farmaci anti-ipertensivi anche nelle ore serali.

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.

G.C. ha ricevuto negli ultimi due anni grant da Bellco, Abbott e Roche.

BIBLIOGRAFIA

- Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298: 2038-47.
- Coresh J, Astor BC, Greene T, et al. Prevalence of Chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third NHANES. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1-12.
- De Zeeuw D, Hillage HL, de Jong PE. The kidney, a cardiovascular risk marker and a new target for therapy. *Kidney Int* 2005; 68 (Suppl. 98): S25-9.
- Hallan SI, Dahl K, Oien CM, et al. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. *BMJ* 2006; 18: 1047-52.
- Kuo HW, Tsai SS, Tiao MM, Yang CY. Epidemiological features of CKD in Taiwan. *Am J Kidney Dis* 2006; 49: 46-55.
- Otero A, de Francisco A, Gayoso P, Garcia F. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrologia* 2010; 30: 78-86.
- Cirillo M, Laurenzi M, Mancini M, et al. Low glomerular filtration in the population: Prevalence, associated disorders, and awareness. *Kidney Int* 2006; 70: 800-6.
- 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: 1946-53.
- De Nicola L, Donfrancesco C, Minutolo R, et al. Epidemiologia della malattia renale cronica in Italia: stato dell'arte e contributo dello studio CHARES. *G Ital Nefrol* 2011; 28 (4): 401-7.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-266.
- 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.
- Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011; 80 (1): 17-28.
- 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.
- 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: 659-63.
- O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, et al. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2758-65.
- Hallan S, Astor B, Romundstad S, Aasarod K, Kvenild K, Coresh J. Association of kidney function and albuminuria with cardiovascular mortality in older vs younger individuals: The HUNT II study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 2490-6.
- Foley R, Murray A, Herzog C, McBean A, Eggers P, Collins A. 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.
- De Nicola L, Chiodini P, Zoccali C, et al. Prognosis of CKD patients receiving outpatient nephrology care in Italy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6 (10): 2421-8.
- Menon V, Wang X, Sarnak MJ, et al. Longterm outcomes in non-diabetic chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73: 1310-5.
- De Nicola L, 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 Int* 2012; 82(4): 482-8.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: S1-230.
- Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S, et al. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with non-dialysis chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2011; 171 (12): 1090-8.
- Minutolo R, Borrelli S, Scigliano R, et al. Prevalence and clinical correlates of white coat hypertension in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (8): 2217-23.
- Minutolo R, Gabbai FB, Borrelli S, et al. Changing the timing of antihypertensive therapy to reduce nocturnal blood pressure in CKD: an 8-week uncontrolled trial. *Am J Kidney Dis* 2007; 50 (6): 908-17.
- Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22 (12): 2313-21.