

C A R H E S STUDY:
CARDIOVASCULAR RISK IN RENAL PATIENTS
OF THE ITALIAN HEALTH EXAMINATION SURVEY

SOTTOPROGETTO DELLA “HEALTH EXAMINATION SURVEY-PROGETTO CUORE”

COMITATO SCIENTIFICO

Luca De Nicola, Roberto Minutolo, Bruno Cianciaruso, Loreto Gesualdo, Giuseppe Conte
Cattedra di Nefrologia della Seconda Università e Università Federico II di Napoli
Cattedra di Nefrologia della Università di Foggia
Per la Società Italiana di Nefrologia, SIN (Gruppo di Studio “Terapia Conservativa dell’IRC”).

Paolo Chiodini, Ciro Gallo
Cattedra di Statistica Medica della Seconda Università di Napoli

Simona Giampaoli (*Coordinatore Progetto CUORE*),
Diego Vanuzzo, Luigi Palmieri, Salvatore Panico
Istituto Superiore di Sanità, ISS
Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, CNESP
Centro Prevenzione Cardiovascolare ASS4 di Udine
Centro per il Controllo e Prevenzione delle Malattie del Ministero della Salute, CCM

RESPONSABILE SCIENTIFICO:

Prof. Luca De Nicola
Cattedra di Nefrologia, Seconda Univ. di Napoli
Dip. Geriatria-Gerontologia-Mal. Metab
P.zza Miraglia, 80138 Napoli
Tel/Fax: 081 2549409
Cell: 3485228503
e-mail: luca.denicola@unina2.it

RAZIONALE SCIENTIFICO

Dati epidemiologici in USA e Europa

Negli USA, la Malattia Renale Cronica (Chronic Kidney Disease, CKD) è ormai riconosciuta come una reale emergenza sanitaria (CDC, *Weekly Morbidity and Mortality Report, March 2nd 2007*). Circa il 13 % degli americani ha evidenza di danno renale o di insufficienza renale e circa il 6% ha un filtrato glomerulare (GFR) inferiore a 60 ml/min, che rappresenta il valore soglia per la definizione di CKD franca (1) (in Tabella è riportata la stadiazione della CKD). La prevalenza aumenta sino al 15-30% negli anziani e supera il 50% nei soggetti affetti da malattie circolatorie e metaboliche. E' atteso, inoltre, un raddoppio nei prossimi anni dei pazienti nefropatici secondario alla crescente incidenza di ipertensione, diabete mellito di tipo 2 e sindrome metabolica (2). Una analoga prevalenza di CKD è stata stimata in Olanda, Gran Bretagna, Belgio e Norvegia (3-6).

Stadi della CKD secondo Linee Guida USA K/DOQI

STADIO	DESCRIZIONE
I	GFR > 90 + albuminuria >30 mg/24 ore
II	GFR 89-60 + albuminuria > 30 mg/24 ore
III	GFR 59-30
IV	GFR 29-15
V	GFR < 15

GFR: filtrato glomerulare stimato con eq. MDRD (mL/min/1.73 m²)

Malattia Renale Cronica e Rischio Cardiovascolare

Le dimensioni "epidemiche" della CKD non rappresentano però l'unico dato allarmante. Studi epidemiologici effettuati in coorti di popolazione generale di USA e Nord Europa (6-13), hanno infatti dimostrato che nei pazienti con CKD in fase non dialitica, la mortalità, prevalentemente da cause cardiovascolari (CV), aumenta in maniera esponenziale fino a sei volte con il ridursi del GFR rispetto ai soggetti con normo-funzione renale. L'elevato rischio CV in tali pazienti comporta che l'incidenza di morte sia da 2 a 50 volte maggiore dell'incidenza di *end-stage* CKD (ESRD).

In realtà, un recente studio prospettico, condotto in popolazione generale Norvegese, ha evidenziato che l'aggiunta non solo dei valori di GFR ma anche di albuminuria al tradizionale modello prognostico per il rischio CV comporta la riclassificazione del 6.6% dell'intera popolazione e, in particolare, del 39% dei soggetti considerati a rischio intermedio, definito da una mortalità CV 5-10/1000 persone/anno (14). La rilevanza del ruolo indipendente e additivo dei valori di GFR e albuminuria nel predire gli eventi CV in campioni di popolazione generale è stata confermata dal PREVEND in Olanda (15), e FRAMINGHAM OFFSPRING e NHANES III in USA (16,17).

Il più elevato rischio CV del paziente nefropatico rispetto alla popolazione generale è stato attribuito ad una maggiore prevalenza dei principali fattori di rischio tradizionali (ipertensione, dislipidemia, obesità) nonché alla presenza di fattori specifici della malattia renale (albuminuria, anemia, iperparatiroidismo secondario, fosforemia) (7). **A tal riguardo, è importante notare che ad oggi manca una valutazione epidemiologica di questi fattori modificabili nell'ambito della stessa popolazione.** L'assenza di tali dati diventa ancora più importante se si considera che i fattori menzionati, sia tradizionali che non tradizionali, possono rendere conto non solo del rischio CV ma anche della progressione verso la fase dialitica delle malattie renali (7). Pertanto, l'intervento terapeutico effettuato, nelle fasi precoci della CKD, sui fattori modificabili del rischio CV potrebbe

verosimilmente migliorare la prognosi globale, ossia cardio-renale, del paziente nefropatico, diminuendo sia il rischio CV che ritardando l'ingresso in dialisi, e quindi, l'elevata mortalità, le gravi complicanze CV e non, nonché i costi drammatici che caratterizzano la terapia dialitica.

Epidemiologia della CKD in Italia

In Italia, come nel resto della Europa del Sud, sono tuttora assenti dati su scala nazionale di prevalenza e prognosi nei pazienti nefropatici in fase non-dialitica. Tali informazioni sono invece essenziali. Le informazioni raccolte nella popolazione Nord-Americana e Nord-Europea, infatti, potrebbero non essere applicabili alla realtà italiana in quanto la mortalità annua dei dializzati in Italia è di circa il 10%, ossia la metà di quanto riportato dall'analogo registro USA. Inoltre, analoghe differenze sono state osservate nel confronto sulla mortalità sia della popolazione generale che nella popolazione di uremici in dialisi tra Nord e Sud Europa (18-20). La popolazione dei nefropatici verosimilmente differisce tra USA, Nord Europa e Italia per numerosi aspetti, sia di natura etnica che di stili di vita, abitudini alimentari, e, infine, per i differenti atteggiamenti prescrittivi che sono espressione della politica sanitaria propria di ciascun paese. E' noto, infatti, che i paesi dell'area Mediterranea rappresentano una specificità non assimilabile ad altri contesti.

E' importante notare come la mancanza in Italia di dati nazionali sul problema "CKD in fase non-dialitica" abbia avuto una ricaduta negativa sul nostro servizio sanitario. In Italia, il rapporto ISTAT del 02/03/ 2007 (*Condizioni di salute, fattori di rischio e ricorso ai servizi sanitari*. 2005) non cita infatti in alcun passaggio questo rilevante problema sanitario. Nel nostro paese sono infatti disponibili solo poche informazioni parziali ottenute su campioni di piccole dimensioni e in singole realtà non rappresentative della popolazione generale italiana (21-23). A ciò si deve aggiungere la scarsa consapevolezza del problema da parte della Medicina Generale. Un recente studio della Società Italiana di Nefrologia (SIN), condotto in collaborazione con la Società Italiana di Medicina Generale (24), ha evidenziato che **i Medici di Medicina Generale (MMG) Italiani richiedono il dosaggio della creatininemia (essenziale per la stima della funzione renale) in solo il 17% degli assistiti; di tali soggetti il 16% circa risulta affetto da CKD franca (filtrato glomerulare <60 mL/min) ma solo 1 paziente su 8 è correttamente identificato e riconosciuto dal MMG come paziente nefropatico. Ciò comporta un inaccettabile ritardo nel loro invio allo specialista Nefrologo, compromettendo, quindi, la possibilità di realizzare una efficace azione di prevenzione. In base ai dati del nostro studio (24), in Italia una consulenza nefrologica è richiesta dal MMG solo nel 5% dei pazienti con CKD franca in fase conservativa (GFR 60-30); sorprendentemente, il riferimento nefrologico non supera neanche il 50% dei casi di malattia in fase pre-dialitica (GFR 30-15).** Risulta quindi essenziale l'identificazione di una strategia di screening per CKD con ottimale rapporto costo-efficacia da implementare negli ambulatori di MMG italiani come già suggerito in altri paesi Europei (4). L'importanza di questo argomento è accresciuto dai risultati dello studio osservazionale trasversale del nostro gruppo di ricerca (TARget Blood Pressure LEvels in patients with Chronic Kidney Disease, TABLE-CKD) al quale hanno partecipato oltre 1200 pazienti di 26 Centri di Nefrologia del territorio nazionale (25-28). Questo studio multicentrico italiano ha evidenziato che una elevata percentuale di pazienti con CKD in fase non-dialitica non raggiunge i goals terapeutici per la prevenzione del rischio CV, suggeriti dalle Linee Guida nazionali ed internazionali. Ciò era dovuto, almeno in parte, ad una "inerzia terapeutica", ossia l'assenza di modifiche di terapia nonostante il mancato raggiungimento dei goals terapeutici.

Il fenomeno del sotto-trattamento della CKD è drammaticamente amplificato nei pazienti seguiti esclusivamente da MMG e specialisti non-nefrologi (23,29,30). D'altra parte, un adeguato follow-up nefrologico è efficace nel migliorare la sopravvivenza, come evidenziato in due recenti studi americani che dimostravano che il riferimento ad un nefrologo modifica drasticamente la storia naturale della malattia renale riducendo drammaticamente il rischio di morte fin dalle fasi più

precoci della malattia (31,32). Analogamente, il precoce riferimento nefrologico permette di rallentare la progressione della CKD verso la fase dialitica (33).

Risulta pertanto evidente la necessità di realizzare in Italia, come già effettuato nell'Europa del Nord (34), studi, di rilevanza nazionale, che siano finalizzati a definire le dimensioni del problema CKD ed a valutare, nella popolazione generale, l'efficacia di modelli di rischio CV che includano anche il danno renale tra le variabili tradizionalmente esaminate. Tali studi devono inoltre fornire una stima della prevalenza, nell'ambito dei soggetti identificati come affetti da CKD, dei principali fattori di rischio CV modificabili (stili di vita ed abitudini alimentari, pressione arteriosa, lipidi, albuminuria, emoglobina, e livelli di PTH e Ca-P) al fine di identificare le strategie terapeutiche, non farmacologiche e farmacologiche, da implementare in questa sottopopolazione di pazienti ad alto rischio. E' altresì essenziale favorire, mediante una capillare attività formativa, la diffusione tra MMG e specialisti non nefrologi dei corretti strumenti diagnostico-terapeutici per l'identificazione e trattamento della CKD, creando nel contempo modelli di gestione integrata con i nefrologi.

PROTOCOLLO

Lo studio CARHES della Società Italiana di Nefrologia (Gruppo di Studio sulla Terapia Conservativa dell'Insufficienza Renale Cronica) è un sottoprogetto integrativo della Health Examination Survey (HES 2008-Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità). L'HES 2008, la cui fase pilota è iniziata ad aprile 2008, è uno studio osservazionale che ha l'obiettivo principale di definire in un campione rappresentativo della popolazione generale italiana adulta (35-79 anni) la prevalenza dei fattori di rischio CV, raccolti attraverso intervista ed esame diretto dei soggetti partecipanti, e la loro relazione con lo sviluppo di malattia CV nell'arco dei successivi 10 anni di follow up.

La precedente edizione (conosciuta come *Progetto CUORE*) è stata in questi anni il punto di riferimento italiano per le malattie CV grazie alle metodologie e procedure standard adottate nella raccolta dei dati, i cui dati, per singole regioni, macro-aree e per l'Italia nel suo complesso, pubblicati e resi disponibili su sito web (www.cuore.iss.it), hanno permesso la stesura delle "carte del rischio CV" (35,36). Rispetto alla precedente, questa seconda edizione è stata arricchita dalla valutazione di parametri relativi alla funzionalità respiratoria, densitometria ossea, e consumo di sale. E' prevista infine un'analisi a parte per i fattori di rischio e la prevalenza delle malattie per le donne in menopausa e per le persone di età 65-79 anni avendo incluso un quinquennio in più (75-79 anni) rispetto alla precedente edizione.

L' HES 2008 si basa su un esame da condurre su un campione statistico stratificato per decenni di età e sesso di 9.020 persone, estratto in modo random dalle liste elettorali per ogni area di riferimento e per ogni combinazione di fascia di età e sesso. I soggetti saranno esaminati presso 20 Centri, uno per regione ed all'interno o nei pressi di un presidio ospedaliero, da personale medico e paramedico adeguatamente addestrato.

L'HES prevede i seguenti rilievi:

1. misurazione della pressione arteriosa;
2. prelievo di sangue a digiuno da 12 ore per l'esecuzione di colesterolemia totale e HDL, trigliceridemia e glicemia; le misurazioni vengono effettuate in un centro unico, pertanto i sieri vengono congelati a -20°C ed inviati in ghiaccio secco al Laboratorio di Epidemiologia Genetica e Ambientale dell'Università Cattolica di Campobasso;
3. esecuzione di misure antropometriche (peso, altezza, circonferenza vita e fianchi);
4. elettrocardiogramma a riposo;
5. spirometria;
6. densitometria ossea;

7. raccolta delle urine delle 24 ore per valutare: escrezione 24 ore di sodio, potassio e creatinina;
8. misurazione di glicemia, colesterolemia e trigliceridemia a livello locale per il referto immediato degli esami di laboratorio alla persona esaminata;
9. questionario comprendente informazioni anagrafiche, abitudini e stili di vita, anamnesi per patologia CV, terapie CV in atto, ricorso ai servizi sanitari con particolare riguardo ai ricoveri ospedalieri, familiarità per malattia CV;
10. questionario alimentare con quantificazione introito medio dei nutrienti.

I dati verranno raccolti su supporto magnetico; tutte le procedure seguono le linee guida internazionali. I Campioni biologici saranno conservati (siero, plasma, buffy coat ed emazie impacchettate) presso la banca di campioni biologici del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute dell'ISS. L'ISS coordinerà l'attività di formazione e di standardizzazione, di controllo di qualità, di supporto e realizza l'analisi dei dati.

La popolazione arruolata verrà seguita prospetticamente per raccogliere, con cadenza biennale per i successivi 10 anni, i dati su mortalità totale e specifica per causa e sugli eventi coronarici e cerebrovascolari fatali e non fatali. Per realizzare gli obiettivi della registrazione degli eventi si raccoglieranno le seguenti informazioni: popolazione residente nell'area in studio per uomini e donne per quinquenni di età, certificati di morte specifici per causa per tutti i soggetti residenti nell'area di studio, schede di dimissione ospedaliera degli ospedali e case di cura a cui affluiscono i soggetti. Ciò permette di identificare gli eventi, che vengono classificati secondo le categorie diagnostiche dei maggiori studi epidemiologici condotti a livello internazionale (Progetto MONICA, WHO).

Il progetto è stato approvato dal Comitato Etico dell'ISS (11 marzo 2008) ed è inserito nell'ambito del programma Guadagnare Salute -rendere facili le scelte salutari- del Ministero della Salute.

Lo Studio CARHES

Studio osservazionale in un campione rappresentativo della popolazione generale italiana adulta (35-79 anni) articolato in due fasi successive:

- 1) **Fase TRASVERSALE della durata di 36 mesi (2009-2011), mirata alla stima della prevalenza in Italia della CKD, e delle complicanze ad essa correlata, nonché alla diffusione, mediante attività formativa volta a nefrologi e MMG italiani, delle Linee Guida nazionali ed internazionali su identificazione e trattamento della CKD**
- 2) **Fase PROSPETTICA della durata di 10 anni (termine previsto 2020) su incidenza di morte, eventi CV e ESRD**

Obiettivi

PRIMARI:

- Stima della prevalenza, nazionale e per macro aree geografiche, di stadio CKD 1-5 nella popolazione generale italiana.
- Stima della frequenza delle principali complicanze CV e metaboliche nella CKD (Ipertensione, Anemia, Dislipidemia, Alterazioni del Metabolismo Minerale, Ipertrofia Ventricolare Sinistra) e loro relazione con gli introiti alimentari di sale e proteine
- 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

SECONDARI:

- Identificazione della strategia di screening migliore per CKD
- Stima della consapevolezza dello stato di malattia renale e del tipo di malattia renale
- Valutazione della relazione tra CKD e sindrome metabolica

Parametri clinico-laboratoristici

Il CARHES si basa sulla raccolta di dati già prevista dalla HES 2008, sia nella fase trasversale che per la valutazione dell'incidenza di eventi nella successiva fase longitudinale, con l'aggiunta di variabili specifiche per la CKD:

- Valutazione su siero (punto 2 dell'HES 2008) della concentrazione di:
 - **Creatinina (in tutti i soggetti)** per la stima del filtrato glomerulare (GFR). Per la misurazione della creatininemia sarà utilizzata la metodica enzimatica direttamente calibrata nei confronti del metodo di riferimento (spettrometria di massa a diluizione isotopica – IDMS). Ciò consente la stima accurata del GFR mediante specifica formula (*IDMS-traceable MDRD study four-variable equation*): $eGFR [mL/(min \times 1.73 m^2)] = 175 \times (s-Creatinina)^{-1.154} \times (età)^{-0.203} \times (0.742 \text{ se femmina}) \times (1.210 \text{ se di razza nera})$ (37).
 - **Calcio, Fosforo e Paratormone (nel solo sottogruppo CKD)**. Queste misurazioni saranno effettuate a posteriori, dopo identificazione dei soggetti CKD. Entrambi i dosaggi saranno effettuati su una provetta di siero conservata per le valutazioni nefrologiche presso il Laboratorio di Epidemiologia Genetica e Ambientale dell'Univ. Cattolica di Campobasso (Prof.ssa Licia Iacoviello)
- Misurazione su raccolta urine 24 ore (punto 7 dell'HES 2008) di:
 - **Creatininuria e Albuminuria (in tutti i soggetti)**, quantificate mediante valutazione del volume urinario e delle concentrazioni urinarie. La concentrazione urinaria di creatinina sarà valutata con la metodologia descritta per la creatininemia; la concentrazione urinaria di albumina sarà misurata con la tecnica di immunoturbidimetria (14,15,22). Entrambi i dosaggi saranno effettuati su una provetta di siero conservata per le valutazioni nefrologiche presso il Laboratorio di Epidemiologia Genetica e Ambientale dell'Univ. Cattolica di Campobasso (Prof.ssa Licia Iacoviello)
- Misurazione su sangue a livello locale per il referto immediato (punto 8 dell'HES 2008) di:
 - **Livelli di emoglobina (in tutti i soggetti)**. Tale misurazione sarà effettuata su provetta a parte (emocromo) nei singoli centri territoriali di raccolta dati
- Questionario generale (punto 9 dell'HES 2008):
 - Informazione sulla **consapevolezza dello stato di malattia renale** ("*E' a conoscenza di essere affetto da malattia renale ?*" *SI/NO*)
 - Informazione sulla **diagnosi di malattia renale** in caso di risposta positiva alla precedente domanda (*Insufficienza Renale Cronica, Calcolosi Urinaria, Glomerulonefrite, Nefropatia Interstiziale/Pielonefrite, Rene Policistico*)
- Nella fase prospettica si raccoglieranno i dati di **incidenza ESRD** dai registri regionali di dialisi e trapianto

Analisi dei dati

In aggiunta all'analisi standard di prevalenza CKD, frequenza delle complicanze di CKD e del rischio di eventi nella fase longitudinale, sarà effettuata un'analisi per individuare l'efficacia di differenti strategie di screening mirate all'identificazione di pazienti con CKD; a tal fine, si esaminerà inizialmente il modello di screening su soggetti con una sola delle seguenti condizioni: diabete mellito, ipertensione, età >65 anni, cardiopatia ischemica, fumo, obesità (BMI >30 kg/m²). Saranno quindi elaborati modelli che includono soggetti con diverse combinazioni delle condizioni descritte. Per ciascuna strategia, si riporterà la percentuale dei pazienti con CKD e il numero di soggetti da sottoporre a screening per trovare un caso di CKD (NNTS). Tale parametro sarà calcolato come $1/(prevalenza \text{ in } \%/100)$ e il rispettivo intervallo di confidenza al 95% (95% IC) come inverso del 95%IC della stima di prevalenza. La strategia di screening più idonea sarà quella caratterizzata da più basso NNTS e più alta prevalenza di CKD.

Attività formativa per il triennio 2009-2011

L'attività formativa (titolo generale: "*Epidemiologia e Gestione Clinica della Malattia Renale Cronica in Italia: Lo studio CARHES*"), parte essenziale del progetto, prevede incontri nazionali e locali che hanno come obiettivo primario il miglioramento della gestione clinica della CKD mediante:

- A. Incremento, nel corso del triennio della fase trasversale di studio, del riferimento dei pazienti CKD dagli ambulatori di MMG alle Nefrologie,
- B. Riduzione del fenomeno del sottotrattamento dei pazienti seguiti in Nefrologia.

L'attività formativa sarà articolata in diversi eventi accreditati ECM:

- Evento nazionale a Roma, periodo: fine gennaio 2009, durata: ore 15.00-18.00 in I giornata e ore 9.00-13.00 in II giornata, destinatari: 45 Nefrologi provenienti da tutta Italia e con esperienza nel campo del trattamento conservativo della CKD (elenco in allegato). Il programma prevede la consegna ad ogni partecipante di uno slide kit su supporto informatico. Sarà inoltre somministrato un questionario per valutare numero e caratteristiche dei pazienti incidenti e prevalenti nell'ambulatorio di Nefrologia. Obiettivo specifico di tale evento è di fornire un aggiornamento puntuale su: (a) epidemiologia della CKD, (b) strumenti diagnostici per l'identificazione precoce della CKD, (c) prevenzione e cura delle complicanze CV e metaboliche della CKD, (d) modelli di gestione integrata Nefrologi-MMG della CKD.
- Eventi regionali, in numero di 40 (due per regione), nel corso dei quali i nefrologi partecipanti all'evento nazionale di Roma, a loro volta, in qualità di docenti, provvederanno a fornire a 100 Medici di Medicina Generale della loro regione le informazioni essenziali su diagnosi e terapia della CKD. Tale attività formativa potrà essere, a giudizio dei singoli Nefrologi, integrata con quanto appreso nel corso dell'evento nazionale (slide kit). Gli eventi regionali saranno tenuti nel corso del 2009 (date da definire con i relatori locali) e prevedono un solo pomeriggio di attività formativa (15.00-19.00) con tre relazioni. Gli obiettivi specifici saranno di: (a) fare acquisire conoscenze teoriche e aggiornamenti su diagnostica delle malattie renali croniche, gestione del rischio CV nel paziente nefropatico, targets terapeutici nella CKD; (b) fare acquisire abilità manuali, tecniche o pratiche in tema di trattamento non-farmacologico e farmacologico dell'ipertensione arteriosa, anemia e alterazioni del metabolismo minerale; (c) fare migliorare le capacità relazionali e comunicative in tema di cambiamento dello stile di vita nel paziente nefropatico; terapia non farmacologica delle nefropatie; consapevolezza del rischio cardiovascolare.
- L'evento nazionale, descritto al punto 1, sarà ripetuto con le stesse modalità a Novembre 2011 con lo scopo di diffondere i risultati della fase trasversale del CARHES e verificare mediante questionario il risultato dell'attività formativa (variazione del numero e caratteristiche dei pazienti CKD afferenti agli ambulatori di Nefrologia)
- Simposio satellite nel corso del Convegno nazionale della Società Italiana di Medicina Generale SIMG a Novembre 2009, durata 1.5-2.0 ore con 4 relatori, e destinato a 200 Medici di Medicina Generale. Il simposio ha l'obiettivo di aumentare la consapevolezza del problema CKD nell'ambito della Medicina Generale.
- Workshop nel corso del Convegno nazionale della Federazione Italiana dei Medici di Medicina Generale FIMMG a ottobre 2009, durata 1.5-2.0 ore con 4 relatori, destinato a 200 Medici di Medicina Generale. Il workshop ha l'obiettivo di aumentare la consapevolezza del problema CKD nell'ambito della Medicina Generale.
- Simposi per 200 nefrologi durante i Congresso nazionali della SIN del 2009, 2010 e 2011. Nel corso di questi simposi, si provvederà alla descrizione dello stato dell'arte sulla CKD in Italia ed alla rappresentazione di protocollo/risultati del progetto CARHES.

Risultati Attesi /Output

FASE TRASVERSALE (termine previsto: 2011):

- Stima della prevalenza di CKD a livello nazionale e per macro aree, utile per una corretta programmazione sanitaria nel campo delle malattie renali
- Definizione della strategia di screening CKD caratterizzata da maggiore capacità di identificazione e minore NNTS (numero di soggetti da sottoporre a screening per trovare un caso di CKD)
- Conoscenza della relazione esistente tra CKD e complicanze CV e metaboliche nella realtà Italiana
- Diffusione di una maggiore consapevolezza del “problema CKD” nella realtà sanitaria italiana.
- Creazione di modelli di gestione integrata MMG-Nefrologi della CKD
- Riduzione del “late referral” e della “inerzia clinica” per i pazienti CKD

FASE LONGITUDINALE (termine previsto: 2020):

- Quantificazione del ruolo della CKD, e delle complicanze ad essa correlate, nella definizione del rischio CV nella popolazione generale italiana

Rilevanza per il Servizio Sanitario Nazionale

Questo progetto di ricerca permetterà di conoscere, per la prima volta in Italia la prevalenza della CKD su scala nazionale, regionale e per macro aree, nonché la frequenza dei principali fattori di rischio cardio-renale in pazienti CKD rispetto ai soggetti senza malattia renale. Queste informazioni, integrate dai dati di *outcome*, sono essenziali per la corretta programmazione delle risorse umane ed economiche da destinare alla popolazione con CKD e per lo sviluppo di strategie terapeutico-preventive volte a ridurre complicanze e costi economico-sociali della CKD. Inoltre, i dati derivanti dallo studio e l'attività formativa, diffondendo le conoscenze epidemiologiche sulla CKD tra i MMG, favoriranno l'implementazione di un corretto approccio diagnostico-terapeutico alla CKD integrato tra Nefrologi e MMG con importanti ricadute sullo stato di salute degli Italiani.

Cronogramma delle attività



BIBLIOGRAFIA

(Le pubblicazioni del gruppo di ricerca SIN inerenti all'argomento sono evidenziate in neretto)

1. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al.: Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298:2038-47.
2. El Nahas AM, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 2005;365:331-340.
3. Verhave JC, Hillege HL, Burgerhof JGM et al. for the PREVEND study group: The association between atherosclerotic risk factors and renal function in the general population. *Kidney International* 2005;67: 1967-1973.
4. 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;18:1047-1052.
5. Stevens PE, O'Donoghue DJ, de Lusignan S, et al.: Chronic kidney disease management in the United Kingdom: NEOERICA project results. *Kidney Int* 2007;72:92-99.
6. Van Biesen W, De Bacquer D, Verbeke F, Delanghe J, Lameire N, Vanholder R. The glomerular filtration rate in an apparently healthy population and its relation with cardiovascular mortality during 10 years. *Eur Heart J* 2007;28:478-83.
7. 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: 2154–2169.
8. Go SA, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-1305.
9. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith TH: Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164:659-663.
10. Peralta CA, Shlipak MG, Fan D, et al.: Risks for end-stage renal disease, cardiovascular events, and death in Hispanic versus non-Hispanic white adults with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2892-2899.
11. McCullough PA, Jurkovitz CT, Pergola PE, et al., for the KEEP Investigators: Independent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk state results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Arch Intern Med* 2007;167:1122-1129.
12. Weiner DE, Tabatabai S, Tighiouart H, et al.: Cardiovascular outcomes and all-cause mortality: exploring the interaction between CKD and cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2006;48:392-401.
13. Meisinger C, Döring A, Löwel H; KORA Study Group: Chronic kidney disease and risk of incident myocardial infarction and all-cause and cardiovascular disease mortality in middle-aged men and women from the general population. *Eur Heart J* 2006;27:1245-50.
14. Hallan S, Astor B, Romundstad S, et al.: Association of kidney function and albuminuria with cardiovascular mortality in older vs younger individuals: The HUNT II Study. *Arch Intern Med* 2007; 167:2490-2496.
15. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, et al.: Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106:1777-1782.
16. Foster MC, Hwang SJ, Larson MG, et al.: Cross-classification of microalbuminuria and reduced glomerular filtration rate: associations between cardiovascular disease risk factors and clinical outcomes. *Arch Int Med* 2007; 167:1386-1392.
17. Astor BC, Hallan SI, Miller ER 3rd, Yeung E, Coresh J. Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population. *Am J Epidemiol* 2008; 167:1226-34.

18. Menotti A, Lanti M, Puddu PE, Kromhout D. Coronary heart disease incidence in Northern and Southern European populations: a reanalysis of the seven countries study for a European coronary risk chart. *Heart* 2000; 84:238-244.
19. van Dijk PC, Zwinderman AH, Dekker FW, et al. Effect of general population mortality on the North-South mortality gradient in patients on replacement therapy in Europe. *Kidney Int* 2007;71:53-59.
20. Yoshino M, Kuhlmann MK, Kotanko P, et al.: International Differences in Dialysis Mortality Reflect Background General Population Atherosclerotic Cardiovascular Mortality. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3510–3519.
21. Cirillo M, Laurenzi M, Mancini M et al.: Low glomerular filtration in the population: Prevalence, associated disorders, and awareness. *Kidney Int* 2006;70:800-806.
22. Cirillo M, Lanti MP, Menotti A, et al.: Definition of kidney dysfunction as a cardiovascular risk factor: use of urinary albumin excretion and estimated glomerular filtration rate. *Arch Intern Med* 2008; 168:617-24.
23. **Minutolo R, De Nicola L, Zamboli P, et al.: Management of hypertension in patients with CKD: differences between primary and tertiary care settings. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:18-25.**
24. **Minutolo R, De Nicola L; Mazzaglia G, et al.: Detection and awareness of moderate to advanced chronic kidney disease in Italian primary care offices: a cross sectional study. *Am J Kidney Dis* (in press).**
25. **De Nicola L, Minutolo R, Bellizzi V, et al.: Achievement of target blood pressure levels in chronic kidney disease: a salty question ? *Am J Kidney Dis* 2004;43:782-795.**
26. **De Nicola L, Minutolo R, Zamboli P, et al.: Italian audit on therapy of hypertension in chronic kidney disease: the TABLE-CKD study. *Semin Nephrol* 2005; 25:425-430.**
27. **De Nicola L, Minutolo R, Gallo C, et al.: Management of hypertension in chronic kidney disease: the Italian Multicentric Study. *J Nephrol* 2005; 18:397-404.**
28. **De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, et al.: Global approach to cardiovascular risk in chronic kidney disease: reality and opportunities for intervention. *Kidney Int* 2006; 69:538-545.**
29. **Minutolo R, Sasso FC, Chiodini P, et al.: Management of cardiovascular risk factors in advanced type 2 diabetic nephropathy: a comparative analysis in Nephrology, Diabetology and Primary Care settings. *J Hypertens* 2006; 24:1655-61.**
30. **Sasso FC, De Nicola L, Carbonara O, et al.: Cardiovascular risk factors and disease management in type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2006; 29:498-503.**
31. Tseng CL, Kern EFO, Miller DR et al. Survival benefit of nephrologic care in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Arch Intern Med.* 2008;168(1):55-62
32. Menon V, Wang X, Sarnak MJ et al. Long-term outcomes in nondiabetic chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008; 73:1310-1315
33. Jones C, Roderick P, Harris S, Rogerson M. Decline in kidney function before and after nephrology referral and the effect on survival in moderate to advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:2133-43.
34. de Jong PE, van der Velde M, Gansevoort RT, Zoccali C: Screening for chronic kidney disease: where does Europe go? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:616-23.
35. Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare Italiano. *Ital Heart J* 2004; 5 (Suppl 3): 49S-92S.
36. Giampaoli S, et al. per CCM e AIFA: Uso e applicazione della carta del rischio cardiovascolare. Il Pensiero Scientifico Editore (Roma), 2 edizione, Giugno 2007, pp 1-125.
37. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al.: Expressing the Modification of Diet in Renal Disease study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 2007; 53:766-72.