



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Sede Amministrativa: Università degli Studi di Padova

Dipartimento di : SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN : SCIENZE MEDICHE, CLINICHE E
SPERIMENTALI

INDIRIZZO: SCIENZE NEFROLOGICHE

CICLO: XXIV°

INCIDENZA DELLE NEFROPATIE E CONFRONTO CON LA LORO
PREVALENZA NELLA POPOLAZIONE VENETA: STUDIO
EPIDEMIOLOGICO

Direttore della Scuola : Ch.mo Prof. GAETANO THIENE

Coordinatore d'indirizzo: Ch.ma Prof.ssa ANGELA D'ANGELO

Supervisore :Ch.ma Prof.ssa LUCIANA BONFANTE

Dottorando : ALESSANDRO GEMELLI

Sommario

RIASSUNTO	3
ABSTRACT	4
INTRODUZIONE.....	5
EPIDEMIOLOGIA	6
MATERIALE E METODI.....	13
RISULTATI.....	15
DISCUSSIONE.....	21
CONCLUSIONI	36
BIBLIOGRAFIA	37

RIASSUNTO

L'insufficienza renale cronica terminale (End Stage Renal Disease, *ESRD*) rappresenta in Italia una importante voce in termini di spesa socio-sanitaria e di numerosità di pazienti. Gli individui affetti da tale malattia cronica sono in costante aumento anche nel resto del mondo, con modalità peculiari delle diverse aree geografiche. Le principali cause di malattia renale cronica (Chronic Kidney Disease, *CKD*) sono attualmente l'ipertensione arteriosa ed il diabete mellito.

Durante un intero anno solare sono state reclutate tutte le prime visite nefrologiche effettuate presso l'ambulatorio divisionale di un Reparto di Nefrologia e Dialisi di un ospedale del Veneto. Sono stati raccolti i dati antropometrici, anamnestici, clinici, laboratoristici e strumentali. Per il calcolo del eGFR si è applicata la formula CKD-EPI per qualsiasi valore di creatinina, dal momento che la stessa era stata usata nello studio INCIPE, studio di prevalenza di riferimento condotto sulla popolazione della stessa regione geografica.

Lo studio dimostra che l'incidenza della CKD è di 2360 pmp, cioè circa 1/53 della prevalenza; la diagnosi viene posta quando circa il 40% dei pazienti ha già subito un evento cardiovascolare, quindi ha già manifestato serie complicanze della nefropatia. Si rende a nostro avviso auspicabile una sensibilizzazione alla ricerca e diagnosi di CKD nelle popolazioni a rischio (diabetici, ipertesi, obesi, soprattutto maschi) da parte dei clinici, affinché la diagnosi e l'invio al nefrologo avvengano alla CKD III (eGFR<60 ml/min), in modo da porre in atto tutti gli accorgimenti terapeutici al fine di rallentare la progressione dalla malattia e la manifestazione delle complicanze. Infine l'acquisizione da parte dello specialista nefrologo della capacità di utilizzare la metodica ultrasonografica può aumentare l'accuratezza diagnostica.

ABSTRACT

End Stage Renal Disease (ESRD) is one of the most expensive and frequent disease in Italy. Patients with renal disease are constantly growing all over the world, with some geographic peculiarity. Major causes of CKD are hypertension and diabetes.

We have considered all first nephrologic evaluation done in 2010 in a Nephrology and Dialysis Unit of a Veneto Hospital. We take antropometric, anamnestic, clinical, biochemical and imaging record. We used CKD-EPI formula for the evaluation of estimated GFR, in reason to compare the dates with the INCIPE study, an epidemiologic study who determined prevalence of chronic renal disease in Veneto population and used CKD-EPI too.

The study demonstrate that CKD incidence is 2360 pmp, about 1/53 of the prevalence; diagnosis is made after a cardiovascular event in about 40% of cases, that it means that serious complications of disease have yet established. We think is of great importance to screen population at risk for nephropathies (people with diabetes, hypertension, obesity, males in particular) and make early referral to nephrologist with eGFR <60 ml/min (CKD III). At this time of natural history of the renal disease is possible to start pharmacological and lifestyle measures to delay progression and complications. Then the nephrologist should have ultrasonografic competence, a skill that will improve diagnosis accuracy.

INTRODUZIONE

Come accade spesso in ambito medico, il clinico pone la sua attenzione non solo nella diagnosi e cura delle patologie, ma anche nella prevenzione delle stesse o, quando esse si sono già manifestate, nel procrastinare o attenuarne le complicanze. In quest'ottica anche il nefrologo può instaurare una serie di presidi comportamentali, dietologici o farmacologici atti a rallentare la progressione naturale di alcune malattie. Nel caso della malattia renale cronica risulta di fondamentale importanza quindi l'invio precoce del nefropatico presso l'ambulatorio specialistico, quando la malattia, se diagnosticata negli stadi iniziali, può essere ancora efficacemente contrastata (soprattutto per quanto riguarda le alterazioni del metabolismo calcio-fosforico, dell'equilibrio acido base, delle complicanze cardiovascolari). Perché ciò avvenga è necessario un percorso sanitario che si esplica fondamentalmente in due momenti distinti: l'esecuzione di esami diagnostici mirati a verificare la funzionalità renale ed il riconoscimento da parte del clinico non nefrologo delle eventuali alterazioni degli stessi (che corrisponde all'identificazione dei parametri che giustificano l'invio allo specialista).

Tale procedimento clinico pone alcuni fondamentali problemi procedurali:

1. Identificare la **popolazione a rischio** per nefropatie
2. Stabilire un pannello di esami strumentali-biumorali a cui sottoporre tale popolazione a scopo di **screening**
3. Rendere **consapevoli** i pazienti identificati della nefropatia incipiente (la consapevolezza della nefropatia deve essere parimenti importante di quella di altre patologie croniche es. diabete mellito, scompenso cardiaco cronico...)
4. Proporre una linea guida riconosciuta e riproducibile che stabilisca i **criteri di invio** al nefrologo dei pazienti con riconosciuta malattia renale.

Il numero dei nefropatici in Italia è sostanzialmente in crescita ed a ciò corrisponde un

aumento del costo sociale e sanitario che lo Stato (e quindi la comunità) deve sostenere per le cure. Le cause del progressivo incremento di pazienti affetti da malattia renale cronica sono molteplici ma sicuramente tra esse riconosciamo l'allungamento della vita media, della diffusione dei principali fattori di rischio (diabete mellito ed ipertensione arteriosa in primis), ma anche la larga diffusione che talvolta sfocia nell'abuso di farmaci a potenziale nefrotossico. Lo studio INCIPE ha evidenziato che la prevalenza della CKD nel Veneto è di 12.7% negli ultraquarantenni a fronte di una popolazione di quasi 5 milioni di abitanti. A questa importante patologia (che è cronica, quindi lega il paziente in modo permanente alla presa in carico nefrologica) si affiancano altre patologie di interesse nefrologico di larga diffusione quali le infezioni delle vie urinarie e la nefrolitiasi. Altre condizioni di interesse nefrologico sono le disionie e le alterazioni dell'equilibrio acido-base, l'ipertensione arteriosa sia nella forma reno vascolare che in quella essenziale, neoplasie renali e del tratto urinario. In particolare per quanto riguarda la CKD l'invio al nefrologo negli stadi iniziali della malattia è di fondamentale importanza per l'attuazione delle strategie di monitoraggio, rallentamento e prevenzione delle complicanze. L'applicazione di un modello articolato di follow up prevede la concertazione e sinergia di altri clinici, specialmente il medico di medicina generale ed altri specialisti (es. cardiologo, diabetologo).

EPIDEMIOLOGIA

L' insufficienza renale cronica terminale (End Stage Renal Disease, *ESRD*) rappresenta sia a livello mondiale che nel nostro Paese un elevato sforzo sanitario in termini di spesa sociale e di numerosità di pazienti. Il numero di soggetti affetto da tale malattia cronica aumenta progressivamente negli anni con ritmo variabile nelle diverse aree del mondo, ma costante^{1 2}. La principale causa di malattia renale cronica (Chronic Kidney Disease, *CKD*) era rappresentata qualche decennio fa dalle glomerulonefriti; attualmente esse rappresentano una causa minoritaria in termini di incidenza di nefropatia³, mentre le due principali cause di insufficienza renale cronica sono costituite dall' ipertensione arteriosa e dal diabete mellito⁴.

Nel 2002 la Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI), gruppo affiliato alla National Kidney Foundation, fornì la definizione e una classificazione per la *CKD*⁵, che successivamente vennero accettate da un board internazionale, il Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)⁶. La *CKD* venne suddivisa in 5 stadi, determinati dal valore del filtrato glomerulare e dalla presenza di marker di danno renale (proteinuria, alterazioni dell'imaging renale) (tabella 1).

TABELLA 1. Classificazione della *CKD*

<i>Stadio</i>	<i>Descrizione</i>	<i>GFR (ml/min/1,73m²)</i>
1	<i>Danno renale con GFR normale o aumentato</i>	≥ 90
2	<i>Danno renale con GFR lievemente ridotto</i>	60-89
3	<i>Moderata riduzione GFR</i>	30-59
4	<i>Severa riduzione GFR</i>	15-29
5	<i>Insufficienza renale</i>	<15 o dialisi

La classificazione proposta ha due caratteristiche sostanziali: facile applicabilità perché sono sufficienti due parametri per determinarla (creatinina serica e proteinuria) e trasversalità, essendo applicabile a qualsiasi tipo di CKD indipendentemente dall'eziologia. E' in pratica uno strumento di larga diffusione nella pratica clinica, che può trovare facile applicazione presso qualsiasi clinico anche non nefrologo.

Le attuali Linee Guida K/DOQI definiscono le nefropatie croniche come la presenza di danno renale (per esempio microalbuminuria o reni policistici) o di un $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ in due rilevazioni ad almeno tre mesi di distanza, a prescindere dalle cause sottostanti tali anomalie⁷.

La velocità di filtrazione glomerulare (Glomerular Filtration Rate, *GFR*) può essere, nella pratica clinica, stimata dalla misurazione della clearance della creatinina, molecola endogena la cui escrezione renale è simile a quella dell'inulina. Quest'ultima rappresenta il gold standard per la misurazione del filtrato in quanto completamente filtrata a livello glomerulare e non riassorbita nel comparto tubulare. La clearance della creatinina (in ml/min) è espressa dalla seguente formula: $U\text{-Cr} \times \text{volume urina} / S\text{-Cr} \times \text{minuti}$ (tempo della raccolta per ottenere quel volume di urina). L'accuratezza della clearance della creatinina nel rappresentare un marker del GFR è maggiore della concentrazione plasmatica della creatinina stessa, ma comporta due elementi di criticità: non tiene conto della quota di creatinina secreta a livello tubulare e presuppone scrupolosità e precisione nella raccolta delle urine da parte del paziente che non sempre vengono rispettate.

Le suddette Linee Guida consigliano di ottenere il GFR tramite l'applicazione di formule, tra cui l'equazione derivata dal Modification of Diet in Renal Disease Study. La versione originale della formula venne ottenuta da uno studio coinvolgente 1628 pazienti con nefropatia prevalentemente non diabetica. E' basata su 6 variabili: di tipo anagrafico (età, sesso, etnia) e biumorali (urea, creatinina, albumina). Attualmente viene di solito presa in considerazione la formula a 4 variabili (età, sesso, etnia, creatinina)⁸ $[186 \times Cr^{-1,154} \times età^{-$

$^{0,203} \times 0,742$ (se femmina) $\times 1,21$ (se afroamericano)]. Uno dei limiti di tale equazione deriva dal fatto che venne estrapolata da una popolazione prevalentemente costituita da individui con $GFR < 90$ ml/min, quindi sembra avere scarsa accuratezza per filtrati maggiori. Successivamente entrambe le formule sono state modificate e riespresse [MDRD-6: $161,5 \times Cr^{-0,999} \times età^{-0,176} \times BUN^{-0,17} \times albumina^{0,318} \times 1,18$ (se afroamericano) $\times 0,762$ (se femmina); MDRD-4: $175 \times Cr^{-1,154} \times età^{-0,203} \times 1,212$ (se afroamericano) $\times 0,742$ (se femmina); la creatinina si intende in mg/dl] (tabella 2). Alcuni Autori hanno concluso (utilizzando la stessa popolazione del MDRD Study e come gold standard il GFR misurato con ^{125}I -iotalamato) che la MDRD-4 riespressa ha una accuratezza e precisione uguale alla MDRD-6 e maggiore della formula di Cockcroft-Gault (anche corretta per $1,73m^2$ di BSA)⁹. Esistono comunque “zone d’ombra” in cui la MDRD sembra perdere di accuratezza, specie per elevati livelli di filtrato glomerulare. Uno studio recente evidenziava che in una popolazione di ipertesi con creatinina nella norma la clearance della creatinina misurata è preferibile alla MDRD ed alla Cockcroft-Gault per individuare alterazioni della funzionalità renale¹⁰. Di recente è stata validata una nuova formula (CKD-EPI), anch’essa basata su quattro variabili (sesso, razza, creatinina sierica ed età) e ritenuta più accurata della MDRD¹¹.

Nella tabella 2 sono espresse le formule di più comune utilizzo per la stima del filtrato glomerulare.

TABELLA 2. Alcune formule di più comune utilizzo per la stima del filtrato glomerulare

Cockcroft-Gault	$(140 - \text{età}) \times \text{peso corporeo} / \text{creatininemia} \times 72$ [x 0,85 se donna]																								
MDRD (abbreviata)	$175 \times \text{creatininemia}^{-1,154} \times \text{età}^{-0,203}$ [x 0,742 se donna] $175 \times \text{creatininemia}^{-1,154} \times \text{età}^{-0,203}$ [x 1,210 se afroamericano]																								
MDRD	$161,5 \times \text{Cr (mg/dl)}^{-0,999} \times \text{età}^{-0,176} \times (0,762 \text{ se donna}) \times (1,18 \text{ se afroamericano}) \times$ $\text{BUN (mg/dl)}^{-0,17} \times \text{Alb (g/dl)}^{0,318}$																								
Mayo Clinic	$\text{GFR} = \exp \left(1,911 + \frac{5,249}{\text{SCr}} - \frac{2,114}{\text{SCr}^2} - 0,00686 \times \text{Age} - 0,205 \text{ (if female)} \right)$ If SCr < 0.8 mg/dL, use 0.8 for SCr																								
EPI	<p>Black</p> <table> <tr> <td>Female</td> <td>≤62 (≤0.7)</td> <td>$\text{GFR} = 166 \times (\text{Scr}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{Age}}$</td> </tr> <tr> <td></td> <td>>62 (>0.7)</td> <td>$\text{GFR} = 166 \times (\text{Scr}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Age}}$</td> </tr> <tr> <td>Male</td> <td>≤80 (≤0.9)</td> <td>$\text{GFR} = 163 \times (\text{Scr}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{Age}}$</td> </tr> <tr> <td></td> <td>>80 (>0.9)</td> <td>$\text{GFR} = 163 \times (\text{Scr}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Age}}$</td> </tr> </table> <p>White or other</p> <table> <tr> <td>Female</td> <td>≤62 (≤0.7)</td> <td>$\text{GFR} = 144 \times (\text{Scr}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{Age}}$</td> </tr> <tr> <td></td> <td>>62 (>0.7)</td> <td>$\text{GFR} = 144 \times (\text{Scr}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Age}}$</td> </tr> <tr> <td>Male</td> <td>≤80 (≤0.9)</td> <td>$\text{GFR} = 141 \times (\text{Scr}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{Age}}$</td> </tr> <tr> <td></td> <td>>80 (>0.9)</td> <td>$\text{GFR} = 141 \times (\text{Scr}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Age}}$</td> </tr> </table>	Female	≤62 (≤0.7)	$\text{GFR} = 166 \times (\text{Scr}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{Age}}$		>62 (>0.7)	$\text{GFR} = 166 \times (\text{Scr}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Age}}$	Male	≤80 (≤0.9)	$\text{GFR} = 163 \times (\text{Scr}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{Age}}$		>80 (>0.9)	$\text{GFR} = 163 \times (\text{Scr}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Age}}$	Female	≤62 (≤0.7)	$\text{GFR} = 144 \times (\text{Scr}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{Age}}$		>62 (>0.7)	$\text{GFR} = 144 \times (\text{Scr}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Age}}$	Male	≤80 (≤0.9)	$\text{GFR} = 141 \times (\text{Scr}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{Age}}$		>80 (>0.9)	$\text{GFR} = 141 \times (\text{Scr}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Age}}$
Female	≤62 (≤0.7)	$\text{GFR} = 166 \times (\text{Scr}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{Age}}$																							
	>62 (>0.7)	$\text{GFR} = 166 \times (\text{Scr}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Age}}$																							
Male	≤80 (≤0.9)	$\text{GFR} = 163 \times (\text{Scr}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{Age}}$																							
	>80 (>0.9)	$\text{GFR} = 163 \times (\text{Scr}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Age}}$																							
Female	≤62 (≤0.7)	$\text{GFR} = 144 \times (\text{Scr}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{Age}}$																							
	>62 (>0.7)	$\text{GFR} = 144 \times (\text{Scr}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Age}}$																							
Male	≤80 (≤0.9)	$\text{GFR} = 141 \times (\text{Scr}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{Age}}$																							
	>80 (>0.9)	$\text{GFR} = 141 \times (\text{Scr}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Age}}$																							

Nell'ultimo decennio si sono moltiplicati gli studi epidemiologici finalizzati a stabilire la prevalenza della malattia renale cronica^{12 13}, grazie anche all'avvento della stadiazione CKD, ormai globalmente riconosciuta ed accettata e facilmente applicabile in studi di vasta scala¹⁴.

L'evoluzione della CKD comporta in prima istanza l'aumento del rischio cardiovascolare che rappresenta la causa di morte più frequente del nefropatico. Nella storia clinica ed evoluzione della nefropatia il rischio di decesso per cause cardiovascolari è maggiore rispetto al rischio di progredire verso ESRD¹⁵.

Uno studio americano ha evidenziato come negli anni sia aumentata la prevalenza della CKD, ma lo è proporzionalmente molto di più quella dell'ESRD. Gli autori concludono che i due fattori principali che giustificano tale squilibrio sono l'allargamento dei criteri di

inclusione per avviare un trattamento sostitutivo renale (sia esso dialisi o trapianto) e l'aumento della sopravvivenza dei nefropatici rispetto ad eventi potenzialmente letali (in primis eventi cardiovascolari)¹⁶. L'incidenza dell'ESRD varia dai 338 casi pmp degli Stati Uniti ai 90 per pmp della Finlandia, 170 pmp della Germania e 134 dell'Italia nel contesto europeo^{17 18}. Esiste non solo una differenza nell'incidenza dell'ESRD nelle diverse aree del mondo, ma è stata osservata anche una diversità nella storia clinica ed evoluzione della patologia; benchè Stati Uniti e Norvegia abbiano simili prevalenze di CKD (standardizzati per età e razza) la popolazione nefropatica statunitense ha un rischio di progredire verso l'ESRD 2.5 volte maggiore rispetto a quella norvegese¹⁹. E' possibile che subentrino fattori (comportamentali, terapeutici, ambientali) che influenzano la progressione della malattia e che non necessariamente coincidono con quelli che ne causano l'insorgenza.

A fronte di una prevalenza della CKD nel mondo occidentale di circa il 10-15%, è noto che la maggior parte dei pazienti sono ignari della loro nefropatia²⁰. La diagnosi tardiva di CKD (*late referral*) comporta ricadute cliniche riguardanti non soltanto le complicanze legate agli eventi cardiovascolari, all'iperparatiroidismo secondario, all'anemia ma anche all'inizio della terapia sostitutiva renale (*Renal Replacement Therapy, RRT*) con impossibilità di programmare trapianto da vivente prima dell'inizio della dialisi, problematiche legate all'accesso vascolare temporaneo, rischio di squilibri idroelettrolitici.

L'incidenza della CKD in uno studio di Dryen e coll. risultava essere di 1701 pmp, con una prevalenza del sesso maschile. Lo stesso studio nel follow up di 5.5 anni riportava un rischio di RRT del 4%²¹. La discrepanza tra i tassi di incidenza di CKD e RRT è giustificata in gran parte dal gap causato dalla mortalità, cardiovascolare in prima istanza, che è direttamente correlata al grado di CKD. L'aumento dell'incidenza delle patologie croniche (tradizionalmente diabete ed ipertensione) e l'allungamento della vita media sono le due condizioni principali, ma non esclusive, per cui anche l'incidenza e la prevalenza della

CKD sono in costante aumento. Ai sopramenzionati fattori di rischio tradizionali vanno aggiunti il costante aumento di patologie che comportano dolore cronico e di conseguenza il largo consumo, che talvolta sfocia nell'abuso, di farmaci ad azione analgesica potenzialmente nefrotossici, l'aumento delle metodiche radiodiagnostiche con mezzo di contrasto (sia iodato che gadolinio), l'incremento dell'obesità.

Uno studio condotto sulla popolazione giapponese riportava un'incidenza annua pari a 4000 pmp nel sesso maschile e 2000 pmp in quello femminile. Risultavano essere predittori di sviluppare proteinuria (e quindi CKD I e II) l'età, la presenza di ematuria, ipertensione arteriosa, ridotta tolleranza ai glucidi, diabete mellito, l'iperlipidemia, l'obesità, l'abitudine al fumo ed il consumo di alcol. L'incidenza di CKD III-V risultava essere di 8000 pmp nel sesso maschile e di 15000 pmp in quello femminile; come fattori predittori figuravano l'età, la proteinuria, l'ematuria, l'ipertensione, il diabete ed il fumo²².

MATERIALE E METODI

Durante un intero anno solare sono state reclutate tutte le prime visite nefrologiche effettuate presso l'ambulatorio divisionale della S.O.C. di Nefrologia e Dialisi di un ospedale del Veneto. Il bacino di utenza del distretto di riferimento è di 90642 abitanti. Sono stati raccolti i dati antropometrici, anamnestici, clinici, laboratoristici e strumentali. Per il calcolo del eGFR si è applicata la formula CKD-EPI per qualsiasi valore di creatinina, dal momento che la stessa era stata usata nello studio INCIPE, studio di prevalenza di riferimento condotto sulla popolazione della stessa regione geografica²³.

E' stato preso in considerazione il valore di creatinina più recente (massimo 6 mesi) anche se la corretta classificazione della CKD richiede la conferma con una ripetizione dell'esame a non più di 3 mesi di distanza. E' stata applicata la classificazione K/DOQI per la stadiazione della CKD, utilizzando come marker di danno renale la presenza di proteinuria o alterazioni ecografiche patologiche. La proteinuria era definita dalla presenza di micro-macroalbuminuria oppure in presenza di proteinuria delle 24 ore maggiore a 300 mg oppure in presenza di 30 o più mg/dl di proteinuria all'esame chimico – fisico standard delle urine. Sono state considerate alterazioni ecografiche significative di danno renale la presenza di reni policistici, la presenza di monorene. Anche in questo caso si è tenuto conto di esami laboratoristici e strumentali non più vecchi di 6 mesi.

Sono state indagate anamnesticamente alcune morbidità specifiche come il diabete mellito, la cardiopatia ischemica, l'ipertensione arteriosa, la vasculopatia cerebrale, epatopatie, eventuali neoplasie attive o pregresse. La diagnosi di ipertensione arteriosa era posta in presenza di dato anamnestico positivo o con P.A. > 140/90. Similmente la diagnosi di diabete mellito si evinceva da anamnesi positiva o con glicemia a digiuno \geq 126 mg/dl.

Quando disponibile, è stato preso in considerazione il referto della più recente ecografia

renale effettuata ed è stato standardizzato suddividendolo in alcuni parametri: morfologia (normale o no), posizione (normale o ectopia), volume (grandi, normali, piccoli), parenchima (ecogenicità), corticale (normale o ridotta), litiasi, cisti, dilatazione pelvica (presenza o assenza).

Abbiamo limitato la casistica all'attività di ambulatorio escludendo quella di ricovero e consulenza intraospedaliera, essendo casi in cui è presente presumibilmente una condizione patologica acuta con probabile presenza quindi di insufficienza renale in forma acuta e non cronica.

RISULTATI

Nel corso del periodo preso in considerazione sono state effettuate 317 prime visite; in 214 casi la diagnosi principale era di malattia renale cronica, comprendente tutti e 5 gli stadi della classificazione K/DOQI. Nella nostra indagine è emerso che nel 67.5% dei casi di invio al nefrologo per prima visita si trattava di diagnosi di CKD; il rimanente della casistica era composto in prevalenza da nefrolitiasi (5.6%), anomalie urinarie isolate (4.1%), ipertensione arteriosa (3.1%) ed infezioni urinarie (2.0%).

Il tasso di incidenza di CKD per il bacino di utenza di riferimento è risultato di 2360 pmp. Nel 44.3% dei casi si è trattato di soggetti di sesso femminile, mentre la fascia d'età più rappresentata è risultata quella dei 70-79 anni (vedi tabella 3). Nello studio di prevalenza INCIPE la maggioranza dei CKD era di sesso femminile (54%); si osservava inoltre una più significativa rappresentatività delle classi di età più giovani.

TABELLA 3. Confronto tra incidenza e prevalenza della CKD per sesso e fasce d'età

	Incidenza	INCIPE
Femmine	44.3%	54%
<40	2.8%	-
40-49	6.1%	6.1%
50-59	5.6%	15.3%
60-69	22%	28.8%
70-79	36.9%	34.5%
≥80	26.6%	15.3%

Lo stadio di CKD più ricorrente è risultato essere il III, che detiene la maggioranza assoluta con il 59.8% dei casi. Il I stadio era diagnosticato nello 0.9%, il II nel 11.2%, il IV nel 23.4% ed il V nel 4.7%.

Nello studio INCIPE erano in percentuale maggiormente rappresentati gli stadi iniziali rispetto a quelli terminali.

TABELLA 4. Confronto dei vari stadi di CKD tra casi incidenti e casi prevalenti

	incidenza	prevalenza (INCIPE)
CKD I	0.9%	13.4%
CKD II	11.2%	33.9%
CKD III	59.8%	50.4%
CKD IV-V	28.1%	2.4%

La maggioranza dei casi di CKD è risultata essere di sesso maschile (55.6%), ma la distribuzione fra i diversi stadi non è omogenea.

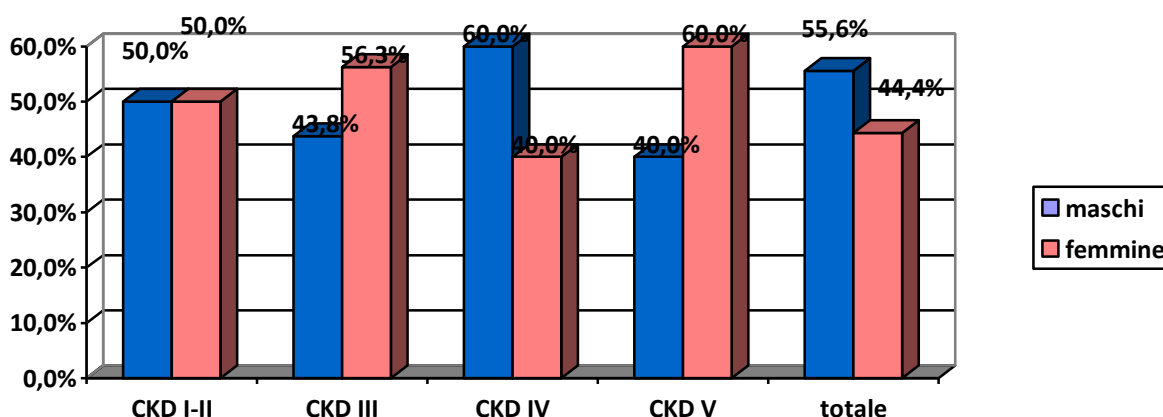


Figura 1- Distribuzione in base agli stadi di CKD del sesso

La distribuzione per sesso nelle fasce d'età mostra che le femmine predominano nella fascia intermedia (50-59) e in quella estrema avanzata (>80).

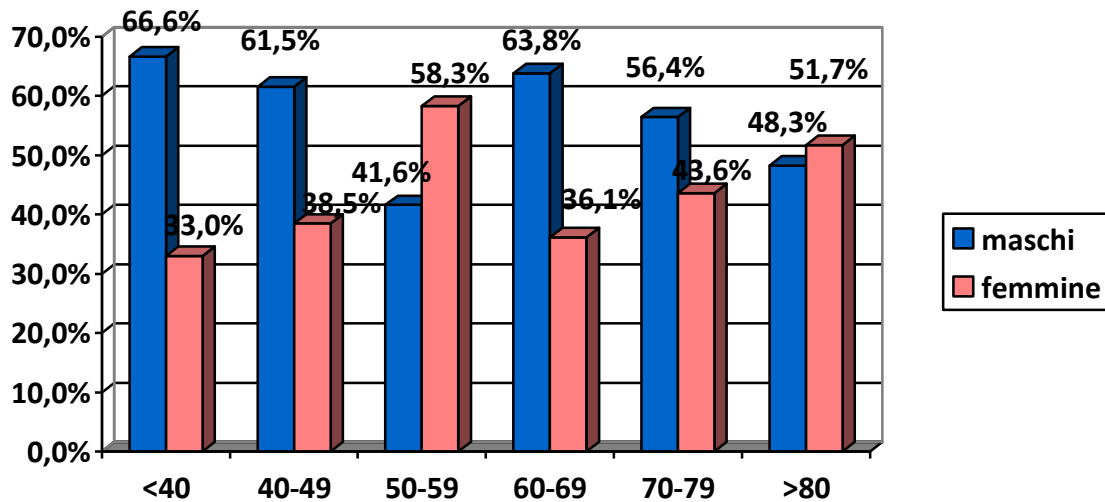


Figura 2- Distribuzione del sesso in base alle fasce d'età

Le comorbilità più presenti sono l'ipertensione arteriosa (80.8%) ed il diabete mellito (29.4%); altre condizioni patologiche riscontrate sono state obesità (22.9%), cardiopatia ischemica (26.2%), vasculopatia cerebrale (22.4%), epatopatia (9.3%) e patologia neoplastica (attiva o pregressa, 21.5%).

Nel 6.5% si poneva diagnosi di ipertensione arteriosa in soggetti con anamnesi negativa (8.0% del totale degli ipertesi); similmente accadeva per la diagnosi di diabete mellito nel 2.8% dei casi (9.5% del totale dei diabetici).

Globalmente negli incidenti la ricorrenza di ipertensione arteriosa, diabete mellito, pregressi eventi cardiovascolari ed obesità è di molto maggiore rispetto ai prevalenti dello studio INCIPE (vedi tabella 5).

TABELLA 5. Confronto tra comorbidità tra incidenti e prevalenti

<i>Comorbidità</i>	<i>Incidenti</i>	<i>INCIPE</i>
Ipertensione arteriosa	74.3%	68.5%
Ipertensione arteriosa nuove diagnosi	6.5%	
Diabete mellito	26.6%	20.4%
Diabete mellito nuove diagnosi	2.8%	
Cardiopatía ischemica	26.2%	-
Vasculopatía cerebrale	22.4%	-
Eventi CV globali	39.3%	17.6%
BMI>30	25.4%	21.6%
Patologia neoplastica (attiva o pregressa)	21.5%	-
Epatopatía	9.3%	-

L'incidenza delle comorbidità principali (ipertensione arteriosa, diabete mellito) progredisce dagli stadi iniziali a quelli finali, mentre le complicanze cardiovascolari decrescono dallo stadio IV allo stadio V.

TABELLA 6. Distribuzione delle principali comorbidità nei diversi stadi CKD

	Ipertensione	Diabete mellito	Card. ischemica	Vasc. Cerebrale	Eventi CV (cardiaci e cerebrali)
CKD I-II	57.7%	30.8%	15.4%	7.7%	19.1%
CKD III	82.8%	24.2%	28.1%	22.7%	39.1%
CKD IV	86%	36%	30%	30%	52%
CKD V	90%	40%	10%	20%	30%

Nel gruppo dei CKD III i soggetti albuminurici riportavano nel 43.5% dei casi anamnesi positiva per eventi cardiovascolari mentre il gruppo dei normoalbuminurici riferiva eventi nel 34.5%; tale rapporto si invertiva negli stadi IV-V (26.3% vs. 48.3%).

Sono stati presi in considerazione i referti ecografici tenendo in considerazione diversi parametri descritti (morfologia, volume e posizione dei reni; ecogenicità della corticale, spessore parenchimale, presenza di litiasi, cisti o dilatazione pelvica). I pazienti presentavano un referto ecografico nel 73.4% (negli stadi I-II nel 69%, nello stadio III nel 76.6% e nello stadio IV-V considerati globalmente nel 68.3%). Negli stadi I-II erano presenti anomalie ecografiche patologiche correlate al grado di cronicità della nefropatia (es. spessore corticale od iperecogenicità o riduzioni del volume) nel 27.7% dei casi; tale percentuale passava a 29.6% nello stadio III, ed al 48.8% nei casi stadio IV-V. Nello studio INCIPE le alterazioni ecografiche si riscontravano nel 69.8% dei casi di CKD III e nel 50% degli stadi CKD I-II.

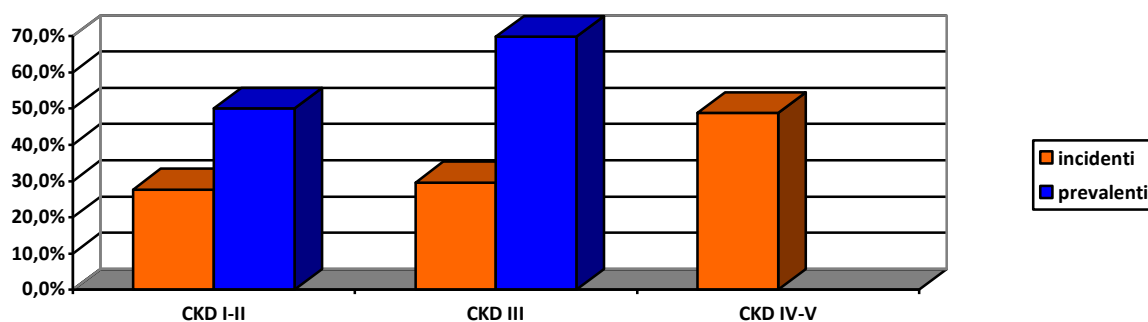


Figura 3- Alterazioni ecografiche in relazione al grado di CKD

L'anamnesi patologica o l'ecografia erano positivi per litiasi renale nel 12.6% dei casi CKD considerati globalmente; 15.4% negli stadi I-II, 14.8% dei CKD III e nel 13.3% dei CKD IV-V.

La motivazione dell'invio a consulto nefrologico era nel 77.1% per insufficienza renale cronica; nel 6.1% per anomalie urinarie, nel 6.1% per condizione di monorene (congenito o acquisito), nel 3.3% per anomalie ecografiche (cisti multiple, anomalie morfologiche), nel 3.3% per patologie correlate a rischio di nefropatia (ipertensione arteriosa, obesità, mieloma multiplo), nel 2.8% per litiasi renale e nel 1.4% per infezione delle vie urinarie.

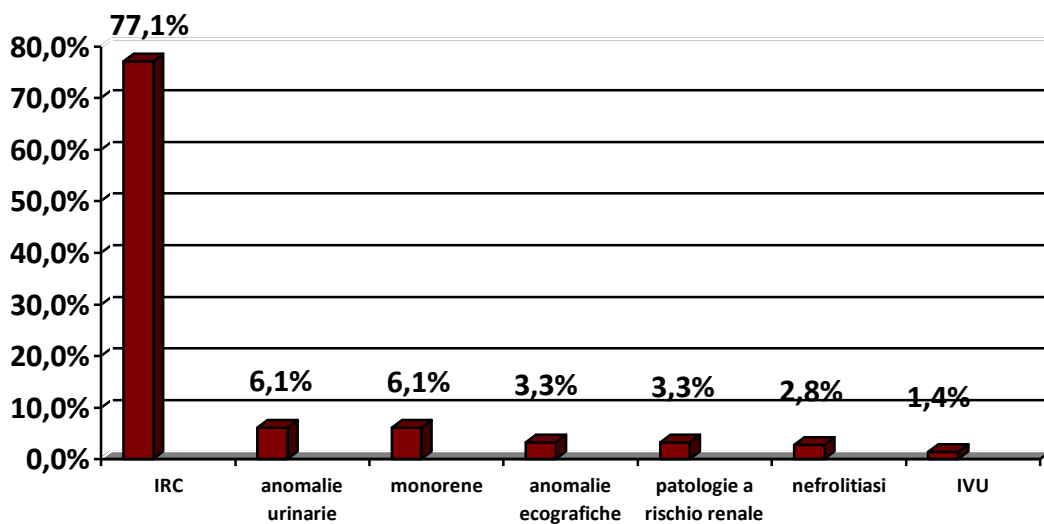


Figura 4- Motivazione dell'invio a consulto nefrologico

A distanza di un anno dall'indagine 2 pazienti avevano iniziato terapia renale sostitutiva, lo 0.9% della casistica.

DISCUSSIONE

Nel mondo occidentale l'allungamento dell'aspettativa di vita se, da un lato, comporta longevità, dall'altro espone la popolazione a sviluppare malattie croniche correlate all'avanzamento stesso dell'età; si aggiunga che paradossalmente tale innalzamento della vita media ci espone per un più lungo periodo di tempo a stili di vita, peculiari del mondo occidentale, "rischiosi", soprattutto per quello che concerne l'assetto metabolico in senso lato. Anche se in misura più ridotta tale ragionamento è applicabile anche ai Paesi cosiddetti in via di sviluppo, ove la comparsa di un relativo benessere si è accompagnata all'aumento della prevalenza di malattie tipicamente occidentali (diabete, ipertensione arteriosa in particolar modo).

Le nefropatie costituiscono, tra le malattie croniche, un gruppo eterogeneo di alterazioni strutturali e funzionali che però comportano outcomes in termini di morbilità e mortalità che possono essere raggruppati indipendentemente dal tipo di danno renale che li sottende. La vasta diffusione mondiale di questo gruppo di patologie e la sottodiagnosi che ne viene eseguita, hanno valso loro l'appellativo di epidemia silenziosa.

L'incidenza rilevata della CKD nella popolazione di riferimento è risultata di 2360 pmp, simile ad altri dati europei²⁴. Ben l'87.9% presentava un eGFR <60 ml/min, mentre tale percentuale nei prevalenti dello studio INCIPE era di 52.8%; è noto che per valori di filtrato inferiori ai 60 ml/min si innescano le alterazioni endocrino-metaboliche (emopoietiche, calcio-fosforiche) che sono tra le cause della mortalità del nefropatico. Queste conseguenze, aggiunte alla lenta progressione della malattia in taluni casi, potrebbero spiegare il ridotto numero di pazienti che raggiungono, come per selezione naturale, l'ESRD. Infatti solo lo 0.9% del campione necessitava entro 1 anno di terapia sostitutiva renale.

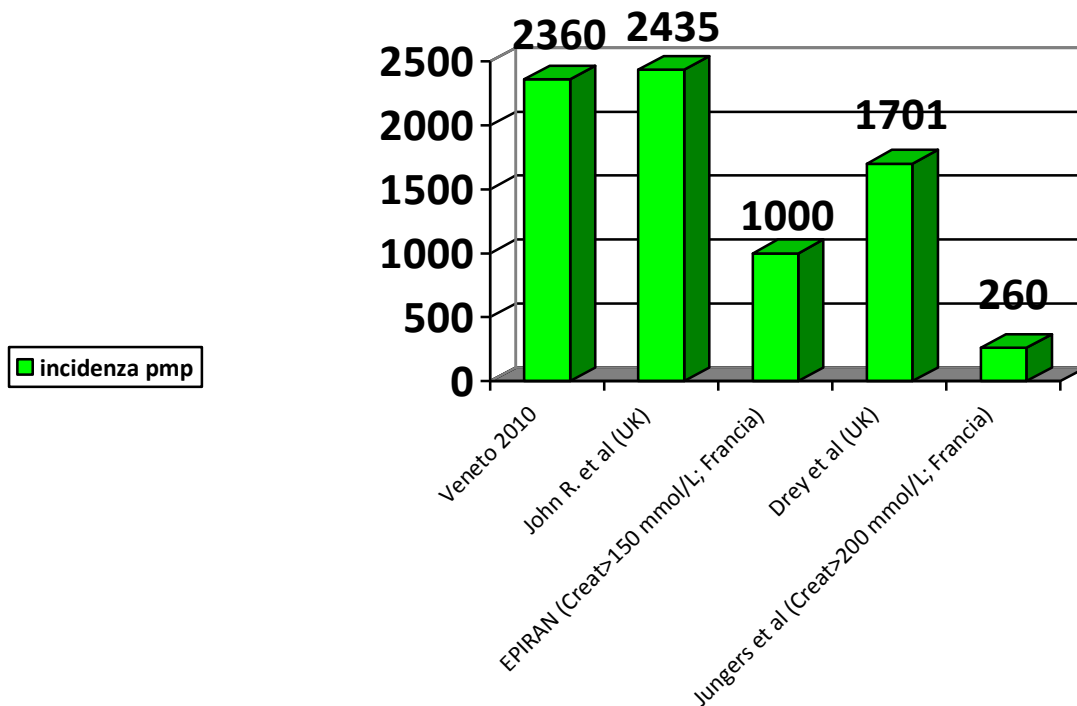


Figura 5- Incidenze CKD in diversi studi

Nella nostra casistica il 55.7% dei soggetti era di sesso maschile, mentre nello studio IN-CIPE il rapporto era invertito, essendo la maggioranza dei prevalenti di sesso femminile (54%). Tale apparente discordanza trova in realtà valido sostegno nella letteratura, dal momento che esistono evidenze che il sesso maschile sia un fattore di rischio per la progressione della CKD. Probabilmente esiste una protezione ormonale e/o genetica a favore delle donne. Inoltre è stato postulato che le formule che stimano il GFR non riescano sempre a correggere il fattore sesso nel calcolo, sebbene contemplino tale variabile; per tale motivo gli studi di prevalenza otterrebbero una percentuale di CKD maggiore nelle donne rispetto agli uomini²⁵. In pratica sia che le donne abbiano un maggior rischio di sviluppare nefropatia²⁶ sia che la formula dell' eGFR CKD-EPI sovrastimi la prevalenza nel sesso femminile, la malattia avrebbe in questo caso una evoluzione più lenta e rimarrebbe

quindi silente in misura più frequente rispetto al sesso maschile, rimanendo non diagnosticata.

L'età media dei casi incidenti è maggiore rispetto a quella dei prevalenti (71 vs. 69 anni), anche se in entrambi i casi la classe d'età più rappresentata è quella dei 70-79 anni. Infatti sintomi e segni di nefropatia sono tardivi ed in molti casi aspecifici, posticipando la diagnosi rispetto all'epoca della comparsa.

L'età è uno dei predittori più forti di sviluppo di nefropatia. La funzione renale, normalmente, rimane stabile fino ai 30 anni, momento in cui si osserva un progressivo calo del GFR che si assume essere di 1 ml/min/1.73m^2 anno (nei soggetti sani)²⁷, probabilmente per rimaneggiamento strutturale del parenchima renale età-correlato²⁸. L'aumento del rischio di sviluppare CKD nell'età avanzata (nell'INCIPE il 23.39% dei soggetti con ≥ 64 anni aveva una qualsiasi CKD) sembra essere in relazione alla presenza di comorbidità come il diabete e l'ipertensione, in cui la complicità renale è tempo-dipendente.

Il 29.4% era diabetico, contro il 20.4% dei prevalenti ed il 10% della popolazione generale dello studio INCIPE; simili percentuali negli incidenti sono riportate da casistiche francesi²⁹. Nei diabetici l'elevato rischio di complicanze vascolari e la comparsa di proteinuria rende possibile che la nefropatia si espliciti più facilmente rispetto ad altre condizioni a rischio di nefropatia. Dallo stadio III al IV si assiste ad un progressivo incremento dei diabetici, a conferma che il diabete è un fattore di rischio di progressione della insufficienza renale cronica.

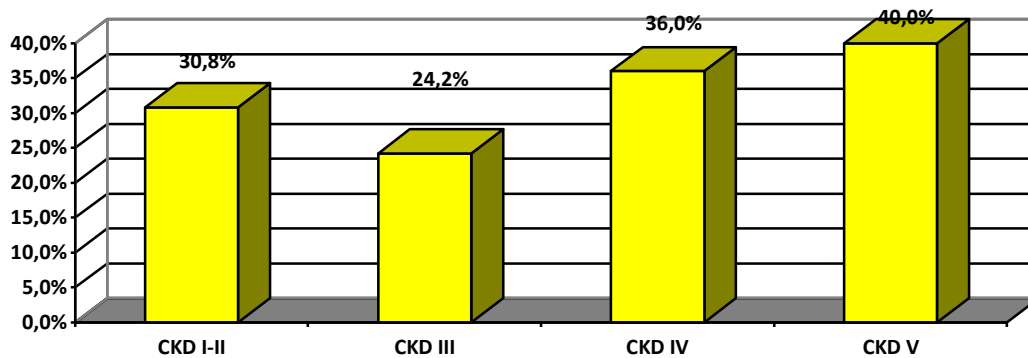


Figura 6- Prevalenza dei diabetici negli stadi CKD

L'ipertensione conferma avere una forte associazione con la progressione della nefropatia, passando dal 57.7% degli stadi I-II al 90% dello stadio V. In questo caso non è però possibile definire se l'ipertensione sia la causa dell'insufficienza renale o una sua complicanza dovuta alla ritenzione idrosalina. Il totale degli ipertesi era dell' 80.8% contro il 68.5% dello studio INCIBE.

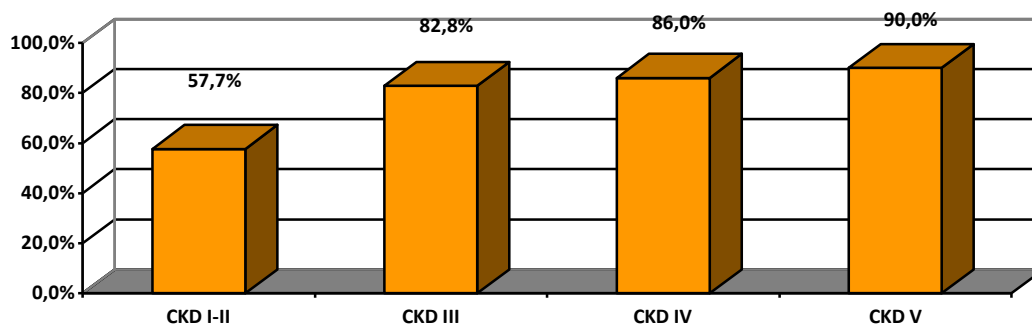


Figura 7 - Prevalenza dell'ipertensione arteriosa negli stadi CKD

Il 26.2% degli incidenti riportava anamnesi positiva per cardiopatia ischemica ed il 22.4% per vasculopatia cerebrale; nel complesso il 39.3% aveva già avuto un evento cardiovascolare maggiore mentre nei prevalenti tale percentuale era meno della metà, 17.6%. La

presenza di IRC rappresenta un importante fattore di rischio cardiovascolare³⁰. La mortalità cardiovascolare aggiunta alla lenta progressione della malattia, in taluni casi, spiega il fatto che solo il 2% dei soggetti con CKD raggiunga lo stadio di ESRD con necessità di terapia sostitutiva renale³¹.

E' noto che i fattori di rischio cardiovascolari (classicamente l'ipertensione arteriosa, l'ipercolesterolemia, il fumo di sigaretta, il sovrappeso ed il diabete mellito) comportano anche rischio di danno renale; a sua volta una nefropatia peggiora, in modo indipendente dalle altre variabili, la prognosi cardiovascolare. E' quindi evidente come l'optimum terapeutico in termini di prevenzione cardiovascolare deve rivolgersi ai ben noti fattori di rischio sia per le ricadute dirette che essi hanno sull'apparato cardiovascolare sia per quelle indirette, cioè il rischio di instaurare una insufficienza renale cronica. I marker della disfunzione renale, e quindi i target dell'intervento terapeutico, sono stati individuati nella misurazione del filtrato glomerulare e nella presenza di microalbuminuria.

Il legame fisiopatologico tra rene e cuore è intenso, dato che l'apparato emuntore è il principale regolatore dello stato volemico e pressorio, il cui equilibrio determina la stabilità emodinamica.

Il miglioramento delle tecniche sostitutive renali ha permesso di raggiungere migliori aspettative di vita per gli uremici, ma al contempo li ha esposti ad un elevato rischio di eventi cardiovascolari.

Tale rischio è significativamente aumentato non solo nella popolazione dei dializzati (50 volte maggiore rispetto alla popolazione generale), ma anche nei nefropatici in terapia conservativa, raggiungendo un valore 5 volte quello della popolazione generale.

La presenza di nefropatia comporta un rischio cardiovascolare non solo in gruppi di pazienti che già riconoscono condizioni sfavorevoli come lo scompenso cardiaco³², pregreso IMA³³, ipertensione arteriosa⁸, ma anche nella popolazione generale³⁴. Nonostante il drammatico impatto che l'IRC comporta sulla morbilità e mortalità cardiovascolare, attual-

mente non sono ancora ben identificati i meccanismi fisiopatologici che sottendono tale intreccio. È comunque ragionevolmente ipotizzabile che il calo del GFR sia associato a disregolazione neuroormonale, in particolar modo dell'asse RAA, e che quindi questo sia la chiave di volta anche degli obiettivi terapeutici. Una prova indiretta di ciò sarebbe l'evidenza che la terapia con ACE inibitori è più efficace nel prevenire scompenso cardiaco in pazienti con GFR bassi rispetto a coloro che hanno GFR normali³⁵.

Molteplici studi hanno riportato la stretta correlazione esistente tra albuminuria ed insorgenza di IRC³⁶ ed eventi cardiovascolari maggiori³⁷. È stato anche dimostrato che sussiste correlazione diretta tra albuminuria e mortalità anche per valori nel range della normalità, ad indicare che non esiste un cut off al di sotto del quale il rischio si annulla³⁸.

Va sottolineato ulteriormente come l'albuminuria sia un marker di danno renale e cardiovascolare non solo in pazienti già affetti da patologia cronica, ma anche nella popolazione generale.

E' noto che un calo del GFR al di sotto di 60 ml/min/1,73m² o la presenza di danno renale comporta un rischio indipendente di mortalità e morbilità per eventi di natura cardiovascolare; tale rischio non segue un andamento lineare con la progressione dell'IRC³⁹.

Uno dei primi lavori che hanno individuato la connessione tra calo del GFR e la comparsa di eventi cardiovascolari è il NHANES II⁴⁰, in cui gli Autori sottolineano che un filtrato al di sotto di 70 ml/min/1,73m² è associato ad un aumento del 51% di rischio di morte per cause cardiovascolari rispetto a coloro che raggiungevano GFR \geq 90.

Similmente, gli studi ARIC (Atherosclerosis Study In Communities) e CHS (Cardiovascular Health Study) evidenziavano aumenti del rischio di eventi cardiovascolari di 31 e 38% rispettivamente per GFR 15-59 ml/min rispetto a soggetti con GFR > 90^{41,42} (tabella 7).

TABELLA 7. Studi epidemiologici riguardanti nefropatie ed outcomes cardiovascolari

Studio	N° pz	Outcome	↑ rischio	GFR	GFR di controllo	Follow up	Età pazienti
NHANES II	14407 (4959)	Morte CV	51%	<70 ml/min	>90 ml/min	16 anni	30-74
CHS	4893 (1145) (2716)	Eventi CV	31% 10%	15-59 60-89	>90 ml/min	4,48 anni (media)	≥65
ARIC	15350 (444) (7665)	Eventi CV	38% 16%	15-59 60-89	>90 ml/min	6,2 anni (media)	45-64
Kaiser Permanente Renal Registry	1120295 (153426) (34275) (7085) (1373)	Eventi CV	40% 100% 180% 240%	45-59 30-44 15-29 <15	>60 ml/min	2,84 anni (media)	>20

NHANES National Health And Nutrition Examination Survey

ARIC Atherosclerosis Study In Communities

CHS Cardiovascular Health Study

Un recente studio ha superato le limitazioni di cui soffrivano i citati lavori (numero limitato di pazienti con CKD, unica misurazione della funzione renale, calibrazione della creatinina). Gli autori hanno osservato aumento degli eventi cardiovascolari (aggiustati per età) per cali progressivi del GFR, anche se la relazione non è di tipo lineare. Inoltre viene evidenziato come in pazienti con CKD sia più comune l'outcome cardiovascolare rispetto al raggiungimento dell'ESRD⁴³.

Attualmente non sono ancora completamente noti i meccanismi fisiopatologici che comportano un aumento del rischio di morte e malattia cardiovascolare in pazienti con CKD.

Sono stati individuati vari fattori che correlano la progressione del danno renale con l'aumento di malattia cardiovascolare: anemia, ipertrofia del ventricolo sinistro e rimodellamento miocardico⁴⁴, stiffness arteriosa⁴⁵, fattori infiammatori e protrombotici⁴⁶, ridotti li-

velli di albumina⁴⁷, iperparatiroidismo e disequilibrio calcio-fosforico, bassi livelli di fetuina A⁴⁸, stress ossidativo⁴⁹, anomalie dell'asse RAA, insulina resistenza⁵⁰.

La correlazione tra disfunzione renale e complicanze cardiovascolari va ricondotta alla presenza di fattori di rischio tradizionale ed emergenti⁵¹. Per quanto riguarda i primi, ricordiamo come la prevalenza di diabete mellito, ipertensione arteriosa, obesità sia maggiore nella popolazione dei nefropatici rispetto ai soggetti con normale funzione renale.

Rientrano tra i fattori di rischio non tradizionali l'iperomocisteinemia, la microinfiammazione e la disfunzione endoteliale.

L'omocisteina è in grado di promuovere il meccanismo aterosclerotico e trombotico a carico dell'apparato cardiovascolare, tramite la sua azione su cellule endoteliali, muscolari lisce, piastrine e sulla cascata coagulativa.

Inoltre recenti evidenze mettono in luce un possibile ruolo dell'omocisteina nel causare microalbuminuria⁵² e riduzione del filtrato glomerulare⁵³.

Per quanto riguarda la microinfiammazione e la disfunzione endoteliale, esse sono presenti già nei primi stadi di danno renale^{54 55}; attualmente è controverso il loro reale peso sulla promozione e progressione della disfunzione d'organo, ma i rispettivi markers (PCR e dimetilarginina asimmetrica) sono stati messi in relazione con la presenza di danno renale.

La creatinina è tutt'ora il marker più utilizzato per esprimere la funzionalità renale, ma esistono evidenze di come essa sia assolutamente inadeguata nell'individuare tutti i casi di insufficienza renale.

Poiché i valori di creatininemia sono in parte influenzati anche da variabili indipendenti dalla funzione renale (indice di massa corporea, catabolismo muscolare, farmaci), essi non costituiscono un accurato indicatore della filtrazione glomerulare. D'altra parte, la misura della clearance della creatinina dovrebbe essere abbandonata, poiché la raccolta delle urine delle 24 ore è gravosa per il paziente e pertanto soggetta a errori metodologici.

Una più accurata stima del filtrato glomerulare si ottiene con la misura della clearance renale di marcatori esogeni come l'inulina, lo iotalamato, l'acido etilenediamminotetraacetico, l'acido dietilenetriaminopentacetico e lo ioexolo.

Tuttavia, anche queste metodiche sono complesse, costose e difficili da realizzare nella pratica clinica.

Il metodo attualmente raccomandato per stimare il filtrato glomerulare è l'uso di formule a partire dai valori di creatininemia e dai dati antropometrici del paziente. La maggior parte delle organizzazioni scientifiche raccomanda l'uso di queste equazioni al fine di identificare il paziente con malattia renale cronica. Nei soggetti adulti le formule più comunemente utilizzate sono la formula di Cockcroft-Gault⁵⁶ e la formula "Modification of Diet in Renal Disease" (MDRD) nella sua versione normale⁵⁷ o semplificata⁵⁸. In ambito pediatrico si fa in genere riferimento alla formula di Schwartz⁵⁹.

La formula di Cockcroft-Gault, peraltro, a causa dell'inclusione a numeratore del peso corporeo come espressione della massa muscolare, tende a sovrastimare la clearance della creatinina in pazienti edematosi, sovrappeso e obesi. Inoltre, essa tende a sottostimare la clearance nei soggetti anziani con minori masse muscolari. Il risultato ottenuto è espresso in ml/min e non è corretto per superficie corporea. È pertanto necessario, dopo aver eseguito il calcolo, determinare la superficie corporea a partire dall'altezza e aggiustare per 1.73 m².

La formula (MDRD) fornisce un valore già espresso in ml/min/1.73 m². Nei pazienti con insufficienza renale, negli anziani e negli obesi questa equazione fornisce risultati più accurati rispetto alla formula di Cockcroft-Gault e alla clearance della creatinina misurata anche dopo correzione per superficie corporea. Tuttavia, per elevati valori di filtrato glomerulare, la formula MDRD sottostima sistematicamente la funzionalità renale^{60 61}.

Una ulteriore equazione, l'equazione quadratica della Mayo Clinic⁶², pur mostrando nel complesso un'accuratezza simile a quella della formula MDRD, permette di stimare la fun-

zionalità renale in maniera più precisa per alti valori di filtrato glomerulare⁶³. La CKD-EPI, infine, pur contemplando gli stessi parametri della MDRD, prevede diversi fattori esponenziali a seconda della razza, del sesso e del valore di creatinina plasmatica.

Nella nostra casistica, applicando la MDRD e la CKD-EPI, si individuavano rispettivamente 213 e 214 casi di CKD (191 con eGFR<60 la MDRD e 188 la CKD-EPI); la media dei filtri dei soggetti con CKD III-V era di 36.8 con MDRD e 36.6 con CKD-EPI. Le due formule sono quindi sovrapponibili per filtri <60 ml/min.

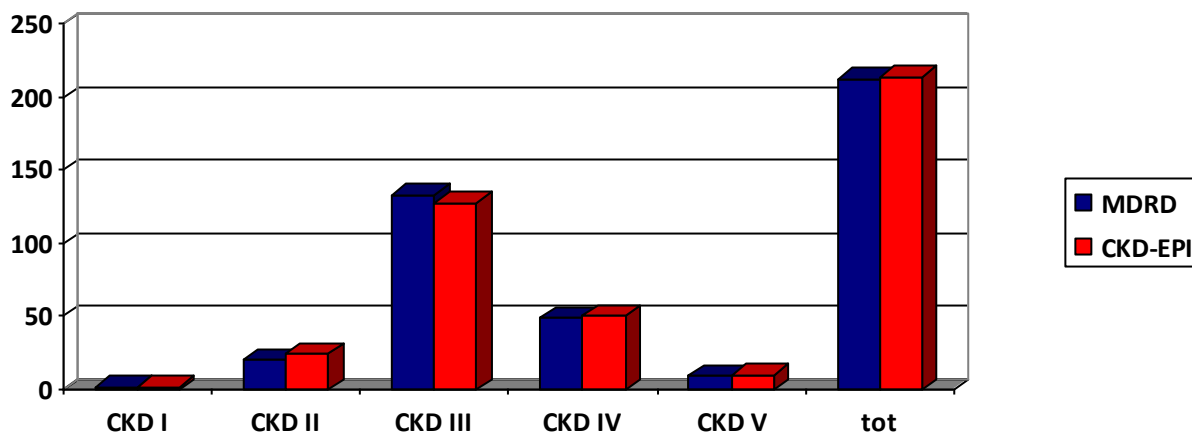


Figura 8 - Distribuzione per CKD con MDRD ed EPI

La percentuale di pazienti obesi è risultata essere del 25.4%; considerando i diversi stadi si osserva un graduale aumento dai primi stadi a quelli più avanzati.

Una recente metanalisi⁶⁴ metteva in stretta relazione l'aumento del BMI con il rischio di nefropatia.

BMI tra 25 e 30 comportavano un aumento della probabilità di sviluppare malattie renali del 40% rispetto alla popolazione di BMI normale.

Se l'indice di massa corporea era >30 tale probabilità aumentava addirittura dell'83%. Gli Autori inoltre notavano come l'obesità è associata nella donna ad un maggior aumento del rischio. Inoltre, secondo una loro stima, il 13,8% delle nefropatie dei maschi e il 24,9% del-

le donne sarebbero da correlare con l'obesità/sovrappeso nei paesi industrializzati (percentuali ancora più elevate in USA).

Tale metanalisi comprendeva studi con diversi outcomes, renali: CKD, ESRD, litiasi renali, neoplasie renali.

Numerosi studi osservazionali hanno messo in evidenza come l'obesità sia un fattore di rischio per lo sviluppo di CKD. Generalizzando in modo estremo, ma efficace, potremmo considerare l'obesità come una condizione in cui sussistono molteplici tossine renali.

Alcuni Autori hanno evidenziato come il rischio di CKD sia di 4,5% tra gli adulti con BMI >30 (vs. 2,9% per BMI tra 18,5 e 24,9) ed il rischio di ESRD aumenti proporzionalmente con il peso corporeo per BMI>30⁶⁵. Considerando che l'obesità sta assumendo nel mondo occidentale carattere di una vera e propria epidemia, è facile intuire le drammatiche ricadute che si avranno sull'incidenza delle malattie renali. A rendere più sfumato lo scenario contribuisce la constatazione che spesso diabete ed ipertensione (le due cause più frequenti di nefropatia) si sovrappongono sovente con la condizione di sovrappeso/obesità. E' oggi noto che l'obesità è un fattore di rischio indipendente per CKD. La già descritta glomerulopatia obesità-correlata è simile, da un punto di vista anatomopatologico, ad una glomerulosclerosi focale e segmentale (GFS), a cui si associa il riscontro di glomerulomegalia⁶⁶. Dal punto di vista clinico invece si discosta dalla classica GFS per l'andamento più lento. Infatti la probabilità di pazienti obesi con documentata GFS alla biopsia di sviluppare ESRD a 5 anni si aggira tra il 10¹⁶ ed il 23%⁶⁷. Nel soggetto obeso il rene e la sua unità funzionale sono soggetti a variazioni emodinamiche che comportano iperperfusioni glomerulare ed iperfiltrazione; tali variazioni sono reversibili dopo riduzioni del BMI⁶⁸. In particolare nei soggetti obesi si riscontrano aumento del GFR, del flusso plasmatico renale, della pressione glomerulare e della frazione di filtrazione⁶⁹. L'alterata natriuresi comporta un'attivazione del sistema renina angiotensina-aldosterone con conseguente vasodilata-

zione dell'arteriola glomerulare afferente ed iperfiltrazione; inoltre il sistema RAA, in modo sinergico con il sistema simpatico, contribuiscono alla ritenzione di sodio.

Il sistema RAA inoltre sfocia nell'attuazione di stati di stress ossidativi, infiammazione e condizioni di iperinsulimemia, substrati fisiopatologici, quest'ultimi della sindrome metabolica e del DM⁷⁰.

Un ruolo di primo piano va definendosi per la leptina, ormone endogeno la cui iperespressione che accompagna l'obesità sembra avere ricadute negative sull'equilibrio cardiovascolare e renale⁷¹.

La condizione di obesità comporta un sovraccarico emodinamico del nefrone; tale incremento della richiesta metabolica renale comporta un rischio per sviluppo del CKD⁷². L'ipertrofia glomerulare e l'aumentata pressione capillare sono noti fattori di rischio per la glomerulosclerosi⁷³.

Dal momento che i podociti non sono in grado di aumentare di numero, è evidente che nel contesto di una glomerulo ipertrofia diminuisce la densità dei podociti, con il conseguente distacco dei processi podocillari della membrana.

Il principale mediatore citochinico del processo fibrotico glomerulare è il TGF β 1, la cui sovraespressione è mediata da varie condizioni (aumento dell'angiotensina II e insulina circolanti, aumentato volume glomerulare e pressione capillare)^{74,75}.

Lo stato di carenza "relativa" di nefroni che si accompagna all'obesità è la chiave di lettura per capire e spiegare le alterazioni emodinamiche che conducono alla glomerulosclerosi.

Le evidenze attuali affermano che il calo ponderale negli obesi è da considerarsi alla stregua di una "terapia antiproteinurica"; tale dato è valido tanto per i diabetici di tipo 2 quanto per i nefropatici in cui la malattia di base non è legata all'iperfiltrazione⁷⁶.

Il calo ponderale attenua lo stato di multitossicità sovraesposto del paziente obeso, in quanto ha benefici effetti sul controllo pressorio, sulla glicemia e dislipidemia, miglioramen-

to della sensibilità all'insulina⁷⁷, diminuzione dei livelli di leptina⁷⁸, calo dell'iperfiltrazione⁷⁹ e dell'attivazione del sistema RAAS⁸⁰.

In alcune casistiche cali ponderali del 5% hanno comportato riduzioni della proteinuria fino al 30%, soprattutto in pazienti diabetici⁸³.

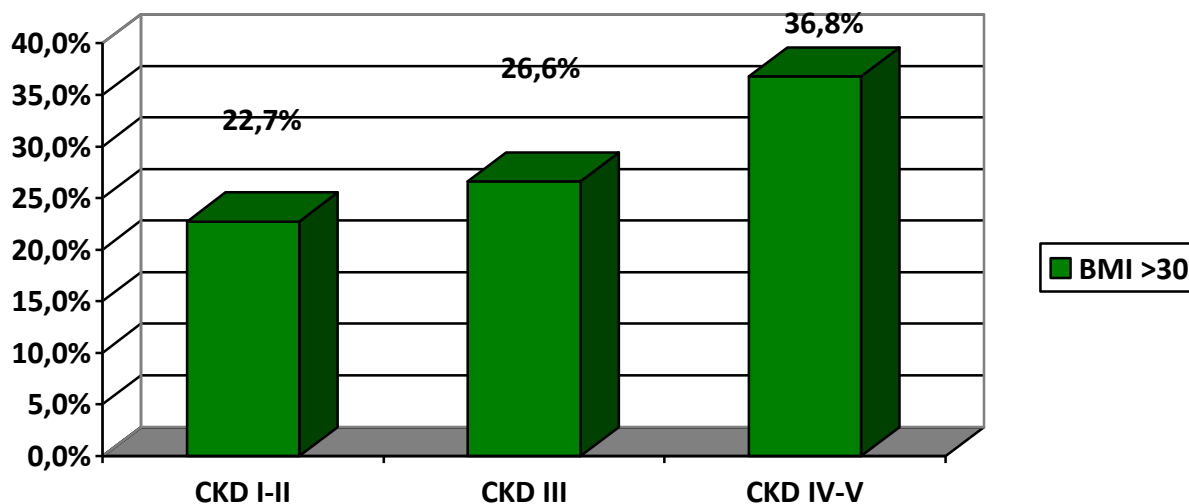


Figura 9 - Percentuale di obesi nella CKD

Vi è un consenso generale sulla necessità di un ricorso precoce al nefrologo (cosiddetto “early referral”) e sull'utilizzo di interventi terapeutici specifici in presenza di insufficienza renale, dal momento che questa strategia sembra prevenire la progressione (es. utilizzo di inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone, statine, dieta a basso contenuto proteico, cessazione del fumo) e ridurre le complicanze dell'uremia (ipertensione arteriosa, anemia, malnutrizione, osteodistrofia, acidosi)⁸¹. D'altronde si impongono programmi di screening data la relativa asintomaticità dei primi stadi di IRC e quindi il rischio che la malattia rimanga misconosciuta e progredisca senza alcuna possibilità di contrastarla. Un'adeguata educazione del paziente in fase pre-dialitica è inoltre di ausilio nell'orientare la scelta del trattamento sostitutivo (emodialisi, dialisi peritoneale, trapianto renale), miglio-

ra la qualità di vita e consente di confezionare precocemente l'accesso vascolare o il posizionamento del catetere per dialisi peritoneale. Ciononostante, nella pratica clinica, è ancora molto frequente che il paziente afferisca in ambito nefrologico quando l'insufficienza renale è già avanzata, anche a causa dell'ancora limitato utilizzo delle formule per calcolare il filtrato glomerulare (equazione MDRD, formula di Cockcroft-Gault) e dell'applicazione della classificazione K/DOQI⁸². Usando l'equazione MDRD, le linee guida K/DOQI raccomandano il ricorso al nefrologo quando il GFR è inferiore a 30 ml/min/1.73m². Il ricorso tardivo al nefrologo è un fattore di rischio indipendente per la mortalità in dialisi, ed è associato ad un uso più frequente di cateteri temporanei, soprattutto negli anziani; purtroppo ciò si verifica anche per pazienti già seguiti in ambito nefrologico. Questo sottolinea l'importanza di un approccio multidisciplinare al paziente uremico in quanto offre vantaggi aggiuntivi rispetto al solo "referral" al nefrologo, consentendo una riduzione dei tassi di ospedalizzazione ed una migliore sopravvivenza del paziente. Le già citate linee guida K/DOQI raccomandano di valutare i rischi ed i benefici del trattamento sostitutivo quando il paziente è in stadio V (GFR stimato <15 ml/min/1.73m²), anche se il momento ottimale per iniziare il trattamento sostitutivo rimane oggetto di dibattito, per cui si attendono i risultati di trial prospettici.

La principale motivazione dell'invio a consulto nefrologico era per insufficienza renale cronica (77.1%).

Una recente review analizzava i diversi criteri di invio al nefrologo riportati da linee guida nazionali o altre pubblicazioni scientifiche. L'articolo concludeva che non esisteva univocità in letteratura a riguardo anche se vi era quasi unanimità nel considerare necessaria la valutazione della creatinina plasmatica o dell'eGFR; altri parametri presi in considerazione erano la proteinuria, i valori pressori, gli elettroliti o la presenza di ematuria. Non vi era inoltre concordanza nell'indicazione timing dell'invio al nefrologo dal momento che alcune fonti sostenevano la presa in carico già al III stadio di CKD mentre altre al IV. Un altro

elemento di discordanza riguardava la valutazione della proteinuria, sia come livello assoluto che riguardo il tipo di quantificazione (dipstick, microalbuminuria, rapporto proteina/creatinina urinaria, rapporto albumina/creatinina urinaria, proteinuria 24 ore)⁸³. Lo studio non distingue tra la determinazione della funzione renale con creatinina plasmatica o con eGFR anche se è ben noto che la creatininemia sottostima le diagnosi di CKD.

CONCLUSIONI

Lo studio dimostra che l'incidenza della CKD è di 2360 pmp, cioè circa 1/53 della prevalenza; la diagnosi viene posta quando circa il 40% dei pazienti ha già subito un evento cardiovascolare, quindi ha già manifestato serie complicanze della nefropatia. Si rende a nostro avviso auspicabile una sensibilizzazione alla ricerca e diagnosi di CKD nelle popolazioni a rischio (diabetici, ipertesi, obesi, soprattutto maschi) da parte dei clinici, affinché la diagnosi e l'invio al nefrologo avvengano alla CKD III (eGFR<60 ml/min), in modo da porre in atto tutti gli accorgimenti terapeutici al fine di rallentare la progressione della malattia e la manifestazione delle complicanze.

Il sesso maschile detiene una maggior incidenza nonostante la prevalenza sia maggiore nelle donne; ciò comporta un ancor più rigido controllo, se possibile, dei valori pressori, compenso glicemico (nei diabetici), e degli altri noti fattori di progressione della nefropatia. Si ritiene opportuno inoltre che il nefrologo acquisisca la metodica ultrasonografica perché ciò permetterebbe maggior accuratezza nella valutazione nefrologica strumentale.

BIBLIOGRAFIA

-
- ¹ Jungers P. Screening for renal insufficiency: is it worth while? is it feasible? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2082–2084.
- ² Akiba T, Nakai S, Shinzato T et al. Why has the gross mortality of dialysis patients increased in Japan? *Kidney Int* 2000; 57(Suppl 74): S60–S65.
- ³ Barsoum RS. Chronic Kidney Disease in the developing world. *N Engl J Med* 2006, 354:997-999
- ⁴ Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC, Comstock GW, Klag MJ, Coresh J. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23534 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2934-2941
- ⁵ K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. Part 5. Evaluation of laboratory measurements for clinical assessment of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 76–110.
- ⁶ 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: 2089–2100.
- ⁷ Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139:137-147
- ⁸ Levey AS, Greene T, Kusek J, Beck G. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:155A
- ⁹ Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW, Van Lente F. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 145:247-254
- ¹⁰ Mazza A, Montemurro D, Piccoli A, Pagnan A, Pessina AC, Rampin L, Schiavon L, Zuin M, Rubello D, Zamboni S. Comparison of methods for determination of glomerular filtration rate in hypertensive subjects with normal creatinine. *Blood Pressure* 2010; 19:278-286
- ¹¹ Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro III AF, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150:604-612
- ¹² Chabdan SJ, Briganti EM, Kerr PG, Dunstan DW, Welborn TA, Zimmet PZ, Atkins RC. Prevalence of Kidney Damage in Australian Adults: The AusDiab Kidney Study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:S131-S138
- ¹³ Coresh J, Selvin E, Stevens LA et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298 (17):2038-2047
- ¹⁴ 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–S266
- ¹⁵ Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalisation. *N Engl J Med* 2004; 351:1296-1305
- ¹⁶ Hsu CY, Vittinghoff E, Lin F et al. The incidence of end-stage renal disease is increasing faster than the prevalence of chronic renal insufficiency. *Ann of Int Med* 141(2); 95-101
- ¹⁷ US Renal Data System: *2003 Annual Data Report. Healthy People 2010*, Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2005
- ¹⁸ *ERA-EDTA Registry 2003 Annual Report*, Amsterdam, The Netherlands, Academic Medical Center, 2005

-
- ¹⁹ Hallan SI, Coresh J, Astor BC, Asberg A, Powe NR, Romunstad S, Hallan HS, Lydersen S, Holmen J: International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and end-stage renal disease risk. *J Am Soc Nephrol* 17: 2275–2284, 2006
- ²⁰ Plantinga LC, Boulware LE, Coresh J, Stevens LA, Miller III ER, Saran R, Messer KL, Levey AS, Powe NR. Patient Awareness of Chronic Kidney Disease Trends and Predictors. *Arch Intern Med.* 2008;168(20):2268-2275
- ²¹ Drey N, Roderick P, Mullee M, Rogerson M A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003 Oct;42(4):677-84.
- ²² K Yamagata, K Ishida, T Sairenchi, H Takahashi, S Ohba, T Shiigai, M Narita and A Koyama Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study *Kidney International* (2007) 71, 159–166
- ²³ Prevalence of CKD in Northeastern Italy: results of the INCIPE study and comparison with NHANES. Gambaro G, Yabarek T, Graziani MS, Gemelli A, Abaterusso C, Frigo AC, Marchionna N, Citron L, Bonfante L, Grigoletto F, Tata S, Ferraro PM, Leganro A, Meneghel G, Conz P, Rizzotti P, D’Angelo A, Lupo A for the INCIPE study group. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Nov;5(11):1946-53. Epub 2010 Sep 2.
- ²⁴ John R, Webb M, Young A, Stevens PE. Unreferred chronic kidney disease: a longitudinal study. *Am J Kidney Dis.* 2004 May;43(5):825-35.
- ²⁵ Carrero JJ. Gender differences in chronic kidney disease: underpinnings and therapeutic implications. *Kidney Blood Press Res* 2010;33:383–392
- ²⁶ Silbiger SR, Neugarten J. The role of gender in the progression of renal disease. *Adv Ren Replace Ther* 2003; 10:3-14
- ²⁷ Snively CS, Gutierrez C. Chronic kidney disease: prevention and treatment of common complications. *Am Fam Physician* 2004; 70:1921-1928
- ²⁸ Lamb EJ, O’Riordan SE, Delaney MP. Kidney function in older people: pathology, assessment and management. *Clin Chim Acta* 2003; 334:25-40
- ²⁹ Loos-Ayav C, Briançon S, Frimat L, André JL, Kessler M; pour le comité de pilotage EPIRAN. Incidence of chronic kidney disease in general population, EPIRAN study. *Nephrol Ther.* 2009 Jun;5 Suppl 4:S250-5.
- ³⁰ Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001; 134:629-636
- ³¹ Gilbertson DT, Liu J, Xue JL, Louis TA, Solid CA, Ebben JP, Collins AJ. Projecting the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2015. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3736-3741
- ³² Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102:203-210
- ³³ Hillege HL, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ et al. CATS randomized trial. Accelerated decline and prognostic impact of renal function after myocardial infarction and the benefits of ACE inhibition: the cats randomised trial. *Eur Heart J* 2003; 24:412-420
- ³⁴ Hillege HL, Verhave JC, Bakker SJL et al. Cystatin C is superior to creatinine in prediction of mortality in the general population: data obtained from the PREVEND study. *J Am Soc Nephrol* 2003 abstract
- ³⁵ de Zeeuw D, Hillege HL, de Jong PE et al. The kidney, a cardiovascular risk marker, and a new target for therapy. *Kidney Int* 2005; 68:S25-S29
- ³⁶ Verhave JC, Gansevoort RT, Hillege HL et al. An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in the general population. *Kidney Int* 2004; 92:S18-S21
- ³⁷ Kannel WB, Stampfer MJ, Castelli WP, Verter J. The prognostic significance of proteinuria: the Framingham study. *Am Heart J* 1984; 108:1347-1352
- ³⁸ Romundstad S, Holmen J, Kvenild K et al. Microalbuminuria and all-cause mortality in 2089 apparently healthy

individuals: a 4.4 year follow up study. The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), Norway. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:466-473

³⁹ Go AS, Lo JC. Epidemiology of non-dialysis-requiring chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2006; 15:296-302

⁴⁰ Munter P, He J, Hamm L et al. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:745-753

⁴¹ Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int* 2003; 63:1121-1129

⁴² Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:47-55

⁴³ Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalisation. *N Engl J Med* 2004; 351:1296-1305

⁴⁴ Weiner DE, Tighiouart H, Vlagopoulos PT et al. Effects of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1803-1810

⁴⁵ Briet M, Bozec E, Laurent S et al. Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 69:350-57

⁴⁶ Muntner P, Hamm LL, Kusek JW et al. The prevalence of nontraditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004;104:9-17

⁴⁷ Menon V, Greene T, Wang X et al. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68:766-772

⁴⁸ Mehrotra J, Westenfeld R, Christenson P et al. Serum fetuin-A in nondialyzed patients with diabetic nephropathy: relationship with coronary artery calcification. *Kidney Int* 2005; 67:1070-77

⁴⁹ Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulter F et al. Strong association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55:1899-1911

⁵⁰ Chen J, Muntner P, Hamm LL et al. Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:469-477

⁵¹ Ratto E, Leoncini G, Viazzi F, Pontremoli R. Filtrato glomerulare e rischio cardiovascolare: implicazioni prognostiche e terapeutiche. *GIN* 2008; 1:21-31

⁵² Jager A, Kostense PJ, Nijpels G et al. Serum homocysteine levels are associated with the development of (micro)albuminuria : the Hoorn study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:74-81

⁵³ Ninomya T, Kiyohara Y, Kubo M et al. Hyperhomocysteinemia and the development of chronic kidney disease in a general population: the Hisayama study. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:437-45

⁵⁴ Stuveling EM, Hillege HL, Bakker sJ, Gans RO, De Jong PE, De Zeeuw D. C-reactive protein is associated with renal function abnormalities in a non-diabetic population. *Kidney Int* 2003; 63: 654-61

⁵⁵ Perticone F, Maio R, Tripepi G, Zoccali C. Endothelial dysfunction and mild renal insufficiency in essential hypertension. *Circulation* 2004; 110:821-5

⁵⁶ Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31-41

⁵⁷ Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130:461-470

⁵⁸ Levey AS, Greene T, Kusek J Beck G. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum

creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:155A

⁵⁹ Schwartz GJ, Haycock GB, Edelman CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58:259-263

⁶⁰ Bakris GL, Williams M, Dworkin L et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:646-661

⁶¹ The Sixth Report of the joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157:2413-2446

⁶² Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ et al. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004; 141:929-937

⁶³ Rigalleau V, Lasseur C, Raffaitin C et al. The Mayo Clinic quadratic equation improves the prediction of glomerular filtration rate in diabetic subjects. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:813-818

⁶⁴ Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, Cheskin LJ. Association between obesity and kidney disease : a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2008; 73:19-33

⁶⁵ Hsu CY, McCulloch CE, Iribarrena C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006; 144:21-8

⁶⁶ Kambham N, Markowitz G, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59:1498-509

⁶⁷ Praga M, Hernandez E, Morales E, Campos AP, Valero MA, Martinez MA et al. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1790-8

⁶⁸ Chagnac A, Weinstein T, Heramn M, Hirsh J, Gafter U, Ori Y. The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1480-6

⁶⁹ Henegar JR, Bigler SA, Henegar LK. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1211-7

⁷⁰ Bagby SP. Obesity-initiated metabolic syndrome and the kidney: a recipe for chronic kidney disease? *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (11):2775-2791

⁷¹ Correia ML, Haynes WG. Leptin, obesity and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertension* 2004; 13 (2) :215-223

⁷² Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, Ramadan E, Hirsch J, Gafter U. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol Renal* 2000; 278 (5):F817-822

⁷³ Brenner BM. Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int* 1983; 23(4):647-655

⁷⁴ Cortes P, Zhao X, Riser BL, Narins RG. Regulation of glomerular volume in normal and partially nephrectomized rats. *Am J Physiol* 1996; 270:F356-370

⁷⁵ Cortes P, Riser B, Narins RG. Glomerular hypertension and progressive renal disease : the interplay of mesangial cell stretch, cytokine formation and extracellular matrix synthesis. *Contrib Nephrol* 1996; 118:229-233

⁷⁶ Morales E, Valero MA, Leon M, Hernandez E, Praga M, Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies: *Am J Kidney Dis* 2003; 41(2):319-327

⁷⁷ Despres JP, Goaly A, Sjostrom L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipemia. *N Engl J Med* 2005; 353:2121-2134

⁷⁸ Wolf G, Hamann A, Han DC, Helmchen U, Thaiss F, Ziyadeh FN et al. Leptin stimulates proliferation and TGF- β

expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999; 56:860-872

⁷⁹ Henegar JR, Bigler SA, Henegar LK. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1211-1217

⁸⁰ Engeli S, Bohnke J, Gorzelniak K, Janke J, Schling P, Bader M et al. Weight loss and the rennin-angiotensin-aldosterone system. *Hypertension* 2005; 45:356-362

⁸¹ Locatelli F, Del Vecchio L, Pozzoni P. The importance of early detection of chronic kidney disease. *Lancet* 2001, 357: 1601-1608

⁸² National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis.* 2002; (2 Suppl):S1-S266

⁸³ De Coster C, McLaughlin K, Noseworthy TW. Criteria for referring patients with renal disease for nephrology consultation: a review of the literature. *J Nephrol* 2010; 23 (04): 399-407