

## L'insufficienza renale cronica nell'ambulatorio di nefrologia: valutazione della progressione

### Chronic renal insufficiency in the office of nephrology: evaluation of a disease progression

#### Summary

**BACKGROUND:** The aim of this study was to evaluate the glomerular filtration rates decline (GFRD) in a cohort of patients with Chronic Renal Failure (CRF), referred to the Outpatients' ward of our Division. **METHODS:** The GFR of 156 patients followed-up for at least one year was estimated by Levey's simplified formula, and GFRD was calculated as difference between initial and final GFR divided by the number of years of follow-up (mL/min/year). Then, GFRD was estimated in subgroups of patients divided according to age, gender, K/DOQI stage of CKD, background nephropathy. Statistical analysis was performed by *t* test. **RESULTS:** Average GFRD was 1,2 mL/min/year, but in 27% of patients it was 5,5. We were unable to find any significant difference between patients, subdivided as described above, although we observed a trend towards a higher GFRD in males, in diabetic patients, in patients older than 70, and in patients in K/DOQI Stage 4. **CONCLUSIONS:** It is necessary to standardize the methods to compare the outcomes and to define the standard GFRD values in specific groups of patients.

Russo D, Di Paolo S. Chronic renal insufficiency in the office of nephrology: evaluation of a disease progression. *Trends Med* 2008; 8(3):185-188.

© 2008 Pharma Project Group srl

**Domenico Russo, Salvatore Di Paolo**

S.C. di Nefrologia e Dialisi  
Ospedale "Monsignor Di Miccoli"  
Barletta (BA)

Key words:

**progression of renal disease  
outpatients  
GFR**

#### Introduzione ed obiettivi

Il numero dei pazienti in dialisi raddoppia in un arco di dieci anni<sup>1</sup>, con un pesante impatto sulla mortalità e sui costi dell'assistenza sanitaria<sup>2</sup>. Per ridurre il numero di ingressi in dialisi è essenziale realizzare interventi preventivi sull'insorgenza e la progressione dell'IRC, coinvolgendo la Medicina di Base e potenziando l'assistenza nefrologica ambulatoriale<sup>3,4</sup>. Gli ambulatori di nefrologia devono poi fornirsi di strumenti di monitoraggio dell'efficacia del trattamento, come appositi indicatori. Nell'ottica della prevenzione, uno degli indicatori più importanti è la progressione dell'insufficienza renale cronica (IRC). Dal confronto tra velocità di progressione misurata in un dato gruppo di pazienti e standard pre-definiti, può scaturire un giudizio su eventuali criticità del processo assistenziale e la elaborazione di misure correttive<sup>5</sup>. Scopo di questo lavoro era misurare la velocità di progressione dell'IRC nei pazienti afferenti al nostro ambulatorio di nefrologia e confrontarla tra sottogruppi di pazienti distinti per sesso, età, nefropatie di base e stadi di IRC secondo la classificazione Kidney

 **Domenico Russo**

S.C. di Nefrologia e Dialisi  
Ospedale "Monsignor Di Miccoli"  
Viale Ippocrate, 15  
70051 Barletta -BA-

Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) della National Kidney Foundation (NKF), per verificare se questi caratteri fossero associati ad una maggiore velocità di progressione.

## Pazienti e metodi

Abbiamo eseguito uno studio retrospettivo sui pazienti afferenti all'ambulatorio di nefrologia dell'Ospedale "Monsignor Di Miccoli" di Barletta dal 2000 al 2006, ed in follow-up per un periodo non inferiore ad un anno. Sono stati raccolti i dati su età, sesso, stadio di IRC e nefropatia di base. Le nefropatie di base sono state distinte in tre tipi: diabete mellito (DM), nefroangiosclerosi (NFS) ed altre nefropatie (AN). Il tasso di filtrazione glomerulare (GFR) è stato calcolato con la formula di Levey semplificata e la IRC stadiata secondo la classificazione K/DOQI. Il declino del filtrato (DGFR) è stato calcolato in mL/min/anno, dividendo per gli anni di follow-up la differenza tra filtrato all'inizio (GFR<sub>i</sub>) e quello al termine del follow-up (GFR<sub>f</sub>). Poiché il valore di DGFR è per definizione una riduzione di filtrato, esso è espresso in valori assoluti. L'analisi statistica è stata eseguita con il test *t* di Student.

## Risultati

Nel nostro studio sono stati inclusi 156 pazienti: 68 maschi ed 88 femmine, di età media pari a 68,7 anni ( $\pm 14,4$ ). La durata media del follow-up è risultata pari a 2,4 anni (tabella 1).

La nefropatia di base più frequentemente osservata è risultata essere la Nefroangiosclerosi (39,1%) seguita da Altre Nefropatie (36,5%) e da Diabete Mellito (24,4%). Oltre il 70% dei pazienti presentava insufficienza renale in stadio K/DOQI 3-4. Il DGFR medio registrato nella popolazione in studio è risultato pari a 1.2 mL/min/anno. A fronte di questo declino medio della filtrazione glomerulare, il 27% dei pazienti presentava un

**Tabella 1.** Caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione studiata.

Pazienti n°	156
Sesso M (%)	68 (43,6)
Età anni (m $\pm$ ds)	68,7 $\pm$ 14,4
Follow-up anni (m $\pm$ ds)	2,4 $\pm$ 1,3
DM n° (%)	38 (24,4)
NFS n° (%)	61 (39,1)
AN n° (%)	57 (36,5)
GFRi (m $\pm$ ds)	41,4 $\pm$ 27,1
GFRf (m $\pm$ ds)	39,3 $\pm$ 27,6
DGFR (mL/min/a)(m $\pm$ ds)	1,2 $\pm$ 6,8
Pazienti con DGFR >media (%)	27
<b>Stadio K/DOQI</b>	<b>Pazienti n° (%)</b>
Stadio 2	21 (13,5)
Stadio 3	59 (37,8)
Stadio 4	55 (35,3)
Stadio 5	12 (7,7)

DGFR sensibilmente superiore (5,59 $\pm$ 5,19). Abbiamo quindi eseguito un ricalcolo del DGFR stratificando i pazienti in cinque sottogruppi: sesso (M, F) età (< 70, > 70), diabete mellito (presente, assente), nefropatia di base (NFS, DM, AN), stadiazione K/DOQI (tabella

**Tabella 2.** Declino del GFR dopo stratificazione dei pazienti per fattori di rischio potenzialmente sensibili.

Variabile	DGFR (mL/min/anno)	p
<b>Sesso</b>		0.83
-M	1.31 $\pm$ 6.3	
-F	1.08 $\pm$ 7.2	
<b>Età (anni)</b>		0.81
<70	1.05 $\pm$ 8.81	
>70	1.30 $\pm$ 4.26	
<b>Diabete mellito</b>		0.66
-presente	1.59 $\pm$ 6.08	
-assente	1.04 $\pm$ 7.03	
<b>Nefropatia di base</b>		p
-DM (1)	1.59 $\pm$ 6.08	1 vs 2= 0,9
-NFS (2)	1.46 $\pm$ 4.24	2 vs 3= 0.45
-AN (3)	0.49 $\pm$ 9.11	1 vs 3=0.51
<b>Stadio K/DOQI</b>		p
Stadio 2	0.63 $\pm$ 6.55	2 vs 3=0,94
Stadio 3	0.72 $\pm$ 4.58	3 vs 4=0,21
Stadio 4	1.68 $\pm$ 3.59	2 vs 4=0,37
Stadio 5	0.91 $\pm$ 1.75	4 vs 5=0,47

**Tabella 3.** Declino del filtrato glomerulare registrato in vari studi clinici utilizzando differenti criteri di valutazione.

Autore	DGFR (mL/min/anno)	n° pazienti	Età	Stadio	Metodo
Jones, 2006 (PA pre/post-referral)	5,4 / 0,35	726	72	3-5	Levey
Tonelli, 2005 (PT)	0,67	3.402	63	3	Levey
Hemmelgarn, 2006 (PG)	1,75	10.184	> 66	1-5	Levey
Djamali, 2003 (PA)	6,6	872	54	1-5	Cockroft
Shoda, 2005 (PT non diabetici)	6,7	68	50	3	Cockroft

Legenda: PA pre-/post-referral: pazienti ambulatoriali prima e dopo il referral al nefrologo; PT: pazienti sottoposti a trial; PG: popolazione generale

2). La stratificazione dei pazienti sulla base di questi parametri non ha evidenziato differenze nel decadimento del GFR statisticamente significative, ma variazioni tendenziali che trovano riscontro in studi sulla progressione condotti da altri Autori<sup>6,7</sup>.

## Discussione

Poiché non esiste una metodologia standard di misurazione della caduta del GFR, si trovano in letteratura studi, che hanno utilizzato numerosi criteri di valutazione della progressione della IRC (tabella 3); gli studi inoltre si riferiscono a pazienti a diverso grado di selezione, come la popolazione generale (PG), o nefropatici ambulatoriali (PA), o sottoposti a trial controllati (PT)<sup>6-17</sup>. Non esistono, quindi, neanche standard pre-definiti, verso cui confrontare il DGFR di una popolazione di nefropatici ambulatoriali, per valutare l'outcome del trattamento in termini di rallentamento della progressione. Tenuto conto di queste considerazioni, lo standard più vicino alla nostra realtà operativa è il DGFR medio della popolazione in studio, mentre il parametro più idoneo a definire l'outcome è l'incidenza cumulativa (IC) dei pazienti con DGFR superiore alla media, secondo la metodologia dell'Audit clinico, vista anche l'ampiezza della deviazione standard<sup>5</sup>. Nella nostra popolazione ambulatoriale l'IC è del 27%, ma, anche per questo parametro, non viene riportata in letteratura una percentuale soglia,

al di sotto della quale, il trattamento dei pazienti può definirsi condotto in maniera ottimale.

Nella nostra casistica i fattori di rischio maggiormente coinvolti nella progressione della IRC sono risultati, oltre al sesso maschile e l'età avanzata (> 70 anni), soprattutto il diabete mellito ed il 4° stadio K/DOQI, per quanto, analogamente a quanto osservato in altri studi, l'effetto di tali variabili non ha mai raggiunto una sufficiente significatività statistica. Si può ipotizzare che l'influenza esercitata da tali parametri non raggiunga la significatività grazie all'efficacia dei trattamenti somministrati, oppure che esistono effettivamente dei fattori di rischio non modificabili dalla terapia, per dimostrare i quali sono però necessari studi prospettici e casistiche più ampie.

## Conclusioni

Nonostante l'adozione di misure mediche "ottimali" l'insufficienza renale cronica rimane a tutt'oggi una malattia progressivamente ingravescente. Nella popolazione ambulatoriale da noi studiata il DGFR medio è risultato pari a  $1.2 \pm 6.8$  mL/min/anno; tuttavia, nel 27% dei pazienti tale valore è stato di  $5.5 \pm 5.1$ . Il tasso di declino è risultato maggiore nei maschi rispetto alle femmine e nei pazienti con età più avanzata (> 70 anni) rispetto alla controparte più giovane. Allo stesso modo i pazienti al 4° Stadio K/DOQI vanno incontro ad una più rapida caduta del GFR, come

pure i pazienti diabetici rispetto ai non diabetici, ma in nessun caso queste variazioni hanno raggiunto la significatività statistica. Rimane aperto il quesito se esistano ulteriori misu-

re mediche da adottare in quella quota di pazienti, nel nostro caso oltre il 25%, che progredisce in misura sensibilmente più rapida verso gli stadi terminali della malattia. **TiM**

## Bibliografia

1. **USRDS 2000** Annual Data Report, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes, and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2000.
2. **Jungers P, Zingraff J, Albouze G, et al.** Late referral to maintenance dialysis: detrimental consequences. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8:1089-1093.
3. **Buccianti G, Baragetti I, Alberghino E, et al.** La presa in carico precoce nell'IRC: un nuovo approccio. *G Ital Nefrol* 2005; 22:134-139.
4. **Russo D, Vico A, Monterisi F, et al.** Integrazione ospedale-territorio in nefrologia: epidemiologia "preventiva" della nefropatia diabetica. *G Ital Nefrol* 2007; S38:83-86.
5. **Zoccali C.** La qualità professionale e l'audit clinico in nefrologia. *Baselife nephrology* 2003; 5:3.
6. **Hemmelgarn BR, Zhang J, Manns BJ, et al.** Progression of kidney dysfunction in the community-dwelling elderly. *Kidney Int* 2006; 69:2155-2161.
7. **Djamali A, Kendzioriski C, Brazy PC, et al.** Disease progression and outcomes in chronic kidney disease and renal transplantation. *Kidney Int* 2003; 64:1800-1807.
8. **Fehrman-Ekholm I, Skeppholm L.** Renal function in the elderly (> 70 years old) measured by means of iohexol clearance, serum creatinine, serum urea and estimated clearance. *Scand J Urol Nephrol* 2004; 38:73-77.
9. **Fontserè N, Salinas I, Bonal J, et al.** Are prediction equations for glomerular filtration rate useful for the long-term monitoring of type 2 diabetic patients? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2152-2158.
10. **Jones C, Roderick P, Harris S, et al.** 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; 21:2133-2143.
11. **Shoda J, Kanno Y, Suzuki H.** A five year comparison of the renal protective effects of Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with non-diabetic nephropathy. DOI: 10.2169/internalmedicine.45.1515.
12. **Bjorck S, Mulec H, Johnsen SA, et al.** Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *BMJ* 1992; 304:339-343.
13. **Tonelli M, Isles C, Craven T, et al.** Effect of Pravastatin on rate of kidney function loss in people with or at risk for coronary disease. *Circulation* 2005; 112:171-178.
14. **Beauvieux MC, Le Moigne F, Lasseur C, et al.** New predictive equations improve monitoring of kidney function in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2007 May 29; [Epub ahead of print]
15. **Clark WF, Macnab JJ, Chen SJ, et al.** Evaluation of GFR estimating equations in the general community: implications for screening. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:787-795.
16. **Yamamoto T, Nakagawa T, Suzuki H, et al.** Urinary Angiotensinogen as a marker of intrarenal angiotensin II activity associated with deterioration of renal function in patient with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1558-1565.
17. **Yang YS, Peng CH, Lin CK, et al.** Use of serum Cystatin C to detect early decline of glomerular filtration rate in type 2 diabetes. *Intern Med* 2007; 46:801-806.







