

# IL PUNTO DI VISTA DEL NEFROLOGO

## The nephrologist's point of view

Cristina Sarcina, Francesco Rastelli, Ilaria De Simone, Anna Krefta, Ivano Baragetti, Claudio Pozzi

Nefrologia e Emodialisi, Azienda Ospedaliera Istituti Clinici di Perfezionamento (ICP), Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo (MI)

### Keywords

Old patients  
CKD  
Progression to ESRD  
Survival  
Therapeutic options

### Abstract

Patients affected by chronic kidney disease (CKD) increased worldwide during last years due to longer life expectancy, older population, better prognosis of cardiovascular diseases, and increased episodes of acute kidney injury (AKI). This review has the aim to show how to identify old patients at risk of developing end stage renal disease (ESRD) and to analyse therapeutic options in both CKD to avoid progression of the disease in ESRD.

Glomerular Filtration Rate (GFR), calculated with as MDRD formulas and the Cockcroft-Gault one, is the best way to estimate the real GFR considering patient characteristics. Old patients with CKD stage 4 need to be evaluated by nephrologists. The best therapy for every single patient in terms of control of anaemia, calcium-phosphorus metabolism, dyslipidaemia, and hypertension must be offered to reduce risk of renal disease progression.

In older population, drugs side effects can be very dangerous so therapeutic targets must be adapted to each individual patient. Moreover, patient early referral allows the nephrologist to identify the correct therapeutic option for ESRD: haemodialysis is often not well tolerated by older patients and the possibility of a peritoneal dialysis conducted at home with the help of health visitors could be consider. The management of patients who presents a very low performance status could be a conservative treatment with low (0,6 g/Kg/d) or very low (0,3 g/kg/d) protein intake diet.

## Introduzione

L'insufficienza renale cronica (*Chronic Kidney Disease*, CKD) terminale è un problema di sanità pubblica di rilevanza sempre maggiore nei Paesi sviluppati: la sua incidenza è di 150 nuovi casi per milione di abitanti in Europa [1]. Negli USA la prevalenza dei dializzati è aumentata, passando da 507.146 pazienti nel 2006 a 553.165 nel 2008. Il 70% dei pazienti che entrano in dialisi sono diabetici e ipertesi. Tale incremento trova spiegazione nei seguenti fenomeni:

1. Il naturale declino del filtrato glomerulare (*Glomerular Filtration Rate*, GFR) con l'aumento dell'età media [2]. Infatti la prevalenza di CKD nella popolazione cinese varia dal 7,4% in soggetti con età compresa tra i 18 e i 39 anni, al 18-24,2% in soggetti tra i 60 e 69 anni [3]. Ogni 3 anni in Cina raddoppia la popolazione in dialisi. Negli USA un paziente su 4 che inizia la terapia sostitutiva ha più di 75 anni e dal 1996 al 2003 si è osservato un incremento di pazienti ultraottantenni incidenti in dialisi del 57% [4]. L'incidenza di insufficienza renale cronica aumenta esponenzialmente con l'età: è di 2500 casi per milione di abitanti per anno tra i 60-69 anni, di 6000 casi tra i 70 e 79 anni, di 11.000 casi in chi ha  $\geq 80$  anni [5].
2. Il cambiamento dell'eziologia e dell'epidemiologia delle nefropatie: mentre nei primi anni '80 le patologie renali prevalenti erano le glomerulonefriti e le nefropatie eredo-familiari, nell'ultimo decennio si è assistito ad un esponenziale incremento di complicanze renali correlate al diabete, alle patologie vascolari e all'ipertensione arteriosa (nefropatia diabetica, nefropatia ischemica e nefroangiosclerosi). Negli USA il 70% dei pazienti che entrano in dialisi sono diabetici e ipertesi, mentre

Corrispondenza: Ivano Baragetti, Nefrologia e Emodialisi, Azienda Ospedaliera Istituti Clinici di Perfezionamento (ICP), Ospedale Bassini, Via Gorki, 50 - 20092 Cinisello Balsamo (MI).  
E-mail: i.baragetti@libero.it

quelli che vi entrano per cause prettamente nefrologiche sono una minoranza: 2% per rene policistico, 6% per glomerulonefriti, 1% per uropatie congenite [6]. A questo riguardo dallo studio di Collins et al [7] si evince che il paziente a rischio di sviluppare una malattia renale è il paziente diabetico e anziano, con o senza ipertensione.

3. Il miglioramento delle cure per le malattie cardiovascolari (es. infarto miocardico) con conseguente miglior prognosi.
4. L'aumentata incidenza di insufficienza renale acuta (AKD) con nessun o parziale recupero della funzione renale.

Considerando la popolazione generale, dagli studi NHANES III [8] e PREVED [9] si evince che in America e in Europa la prevalenza di soggetti con filtrato renale inferiore a 30 mL/min è dello 0,2-0,4 % (CKD grave). Essa rappresenta la punta di un iceberg. Infatti, se valutiamo i soggetti con filtrato renale compreso tra i 60 mL/min e i 30 mL/min, essi rappresentano il 4,3-4,9% della popolazione generale (CKD moderata), mentre quelli con filtrato renale tra 90 mL/min e 60 mL/min sono il 31-44 % della popolazione generale (CKD lieve).

Nello Studio di Go et al. [10], condotto su 1.120.000 persone della baia di San Francisco, si osserva un esponenziale incremento del rischio cardiovascolare con il progredire della disfunzione renale. Posto 1 il rischio relativo di avere un evento cardiovascolare fatale di un paziente con filtrato renale tra 90 e 60 mL/min, tale rischio aumenta del 40% nei pazienti con filtrato renale tra 60 e 45 mL/min, del 200% in quelli con filtrato renale tra 45 e 30 mL/min, del 280% in quelli con filtrato renale tra 30 e 15 mL/min e del 340% nei pazienti con filtrato renale <15 mL/min. Da questi dati si evince che le patologie nefrologiche che conducono alla dialisi non sono solo un problema di ordine renale, bensì cardiovascolare.

Un fattore importantissimo che condiziona l'elevato rischio cardiovascolare di questi pazienti, che va ad aggravare quelli già presenti come la dislipidemia, l'ipertensione arteriosa, il fumo, l'obesità e il diabete e anche quelli più peculiari dell'insufficienza renale cronica, come l'anemia, l'alterato metabolismo calcio-fosforo, lo stress ossidativo, l'infiammazione e la malnutrizione, è l'età avanzata dei soggetti nefropatici.

Lo scopo di questa revisione è quello di illustrare come:

- 1) Effettuare un'appropriate diagnosi precoce di CKD nei pazienti anziani:
  - a. Stadiare appropriatamente la CKD.
  - b. Dare un significato clinico/prognostico alla diagnosi di CKD nell'anziano.
- 2) Gestire adeguatamente la CKD in tali soggetti, minimizzando gli effetti collaterali dovuti alla somministrazione di farmaci nefroprotettivi/cardioprotettivi.
- 3) Migliorare la prognosi a medio-lungo termine del paziente anziano affetto da disfunzione renale in stadio pre-dialitico, massimizzando contemporaneamente la qualità di vita, soprattutto in soggetti che richiedono un trattamento emodialitico.

## Stadiazione della CKD

Oltre a condizionare un elevato rischio cardiovascolare, la CKD si caratterizza generalmente per un declino più o meno veloce della funzione renale, che arriva sino all'intossicazione uremica e alla necessità di emodialisi (HD) o dialisi peritoneale (DP). Il paziente anziano con CKD presenta un rischio di progressione verso la dialisi particolarmente elevato [11]. Data la disponibilità di strategie farmacologiche e dietetiche che riducono la progressione delle malattie renale e cardiovascolare, è particolarmente importante effettuare uno screening di popolazione per la diagnosi precoce di CKD [12]. Se però le strategie di screening sono universalmente accettate nei pazienti giovani o adulti, non così universale è il riconoscimento della loro utilità nei soggetti anziani, soprattutto se si considerano benefici a lungo termine. Questo rende particolarmente difficile giustificare strategie farmacologiche relativamente costose in pazienti anziani con ridotta aspettativa di vita, soprattutto perché le evidenze scientifiche a favore di un beneficio in termini di sopravvivenza e di qualità di vita di tali interventi sono scarse e sparse in questa popolazione.

Tale problema diventa ancor più evidente quando la CKD progredisce ed è necessario iniziare un trattamento dialitico. Le comorbilità del paziente anziano da una parte comportano (per l'aterosclerosi e i ricoveri frequenti con ripetute venipunture) la

compromissione del patrimonio vascolare necessario per l'allestimento di una fistola artero-venosa per emodialisi, e dall'altra rendono difficoltosa (per problemi cardiovascolari e instabilità emodinamica) la gestione delle sedute emodialitiche per frequenti ipotensioni.

Del resto anche l'alternativa della dialisi peritoneale è poco percorribile: capita frequentemente che il paziente anziano non sia autosufficiente, né adeguatamente supportato dalla famiglia, che viva in residenze sanitarie assistenziali o al proprio domicilio in condizioni igieniche non adeguate, che non possa permettersi una badante o che presenti problemi fisici (ad esempio gravi deformazioni artrosiche/artriche alle dita delle mani, deficit visivi, ecc.) che gli impediscano di praticare in modo autonomo la dialisi al domicilio. Solo ultimamente alcune Aziende Ospedaliere propongono, in collaborazione con i familiari, un trattamento di dialisi peritoneale assistita, che prevede la domiciliazione del paziente anziano uremico con il supporto domiciliare di personale sanitario addestrato per la gestione del trattamento dialitico.

In ultima analisi, spesso in questa popolazione di pazienti l'inizio del trattamento emodialitico rappresenta un reale e grave peggioramento della qualità di vita; è per questo che a volte si ritiene la scelta migliore quella di non proporre alcuna alternativa dialitica e di utilizzare un approccio conservativo costituito da una dieta ipo- o aproteica, che pare essere efficace in termini di qualità di vita e di sopravvivenza [13].

La CKD si definisce in linea generale attraverso almeno uno dei seguenti criteri:

1. Danno renale che perdura per più di 3 mesi, definito da alterazioni strutturali del rene con o senza riduzione del filtrato glomerulare, manifestatosi attraverso:
  - a. alterazioni istopatologiche (biopsia renale);
  - b. evidenza di marcatori di danno renale, comprese anomalie di parametri biochimici ematici o delle urine o di *imaging* (ecografia, urografia, TAC, RMN, ecc.).
2. Filtrato glomerulare  $\leq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> perdurante per almeno 3 mesi.

Le linee guida Internazionali (KDIGO) [14], le linee guida americane (KDOQI) [15], quelle europee (EBPG) [16] nonché quelle della Società italiana di Nefrologia [17] affermano che il modo più valido per valutare la funzione renale è quello della misurazione del filtrato glomerulare (GFR).

Il GFR può essere misurato in modo diretto con indicatori specifici esogeni (inulina ecc.) che risultano poco adattabili alla pratica clinica, o endogeni (creatinina), suscettibili di errori di misurazione oppure in modo indiretto tramite l'impiego di formule, che ne forniscono una stima attendibile. Per misurare il filtrato glomerulare non è sufficiente il valore della sola concentrazione ematica di creatinina, in quanto essa non dipende esclusivamente dal grado di funzione renale ma anche dalla produzione endogena che, a sua volta, è correlata all'età, al sesso e alla massa muscolare del paziente. Pertanto, per valutare in modo adeguato la funzione renale si deve ricorrere alla stima del filtrato glomerulare con formule che tengano conto non solo della creatinina plasmatica, ma anche delle caratteristiche antropometriche del paziente.

Le formule più usate sono quella di Cockcroft-Gault [18] e quella derivata dal MDRD-study semplificata a 4 variabili [19]:

#### **Cockcroft-Gault formula**

$$\text{GFR} = 140 - \text{età (anni)} * \text{peso corporeo (kg)} / 72 * \text{creatinina serica (mg/dL)} * 0,85 [\text{se F}]$$

#### **MDRD formula**

$$\text{GFR} = 186 * (\text{creatinina serica (mg/dL)}^{-1,154}) * (\text{età (anni)}^{0,203}) * 0,742 [\text{se F}] * 1,21 [\text{se etnia afro-americana}]$$

L'equazione di Cockcroft-Gault va rapportata ad 1,73 mq di superficie corporea, mentre quella MDRD lo è già. Ambedue le equazioni danno stime clinicamente accettabili in presenza di filtrato glomerulare inferiore a 60 mL/min e in soggetti non gravemente malnutriti o gravemente obesi.

L'equazione derivata dal MDRD-study appare attualmente quella che stima in modo più corretto il GFR rispetto a una misurazione diretta in un range da 10 mL/min fino a 60 mL/min e che richiede il minor numero di informazioni. Essa però sottostima il filtrato reale quando questo supera i 60 mL/min. La formula di Cockcroft-Gault tende invece a sovrastimare il filtrato specie quando questo è molto ridotto.

**Tabella 1** Stadi dell'insufficienza renale cronica

Stadio	Descrizione	GFR (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )
I	Danno renale (proteinuria e/o ematuria o alterazioni morfologiche) con VFG normale	>90
II	Danno renale (proteinuria e/o ematuria o alterazioni morfologiche) con lieve riduzione del GFR	89-60
IIIa	Moderata riduzione del GFR	59-45
IIIb	Moderata riduzione del GFR	44-30
IV	Severa riduzione del GFR	29-15
V	Insufficienza renale terminale	<15 o dialisi

La malattia renale cronica, in rapporto alla definizione esposta, è classificata in diversi stadi (**Tabella 1**) [20].

È da segnalare che spesso nel paziente anziano il GFR può essere influenzato negativamente dalla presenza di un'uropatia ostruttiva misconosciuta e asintomatica, frequentemente dovuta a ipertrofia prostatica [21] che va sempre indagata in quanto facilmente correggibile da interventi urologici; il ritardo diagnostico e terapeutico può portare a una progressione fino alla malattia terminale (causa di dialisi nel 22% dei pazienti con più di 75 anni) [22].

Ai fini clinici, nel soggetto anziano, conviene dividere la CKD come segue:

- pazienti con stadio 1-2: a basso rischio di progressione verso l'uremia terminale;
- pazienti con stadio 3-4: a rischio significativo di progressione;
- pazienti in stadio 5: ad alto rischio di dialisi o comunque in stadio pre-dialitico.

La presenza di albuminuria nelle urine, in qualunque stadio di CKD, aumenta significativamente il rischio di progressione [23]. Riguardo a quest'ultimo punto, l'albuminuria viene generalmente ritenuta patologica se >30 mg/mmol di creatininuria su tre campioni [20], anche se le linee guida più recenti [14] affermano che anche livelli di albuminuria sopra i 3 mg/mmol di creatininuria potrebbero essere ritenuti un fattore di rischio di progressione renale e/o cardiovascolare.

### Come interpretare il GFR stimato nell'anziano

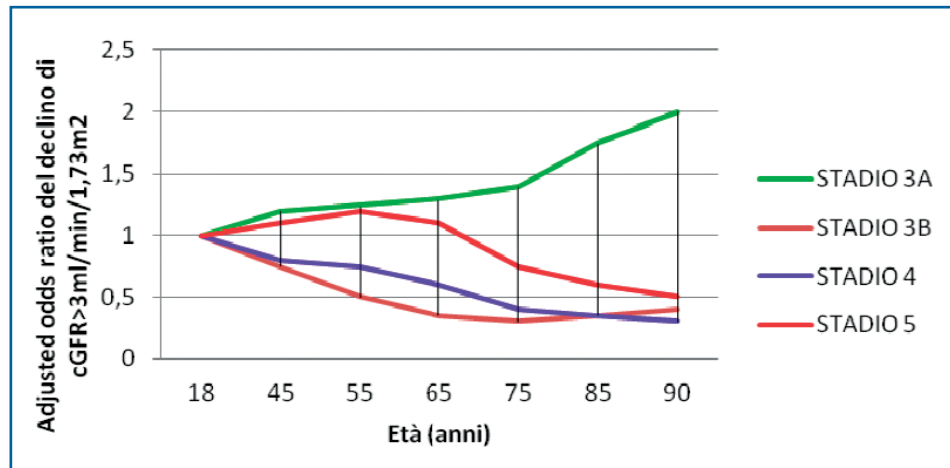
La stima del GFR è senz'altro utile nella pratica clinica, quando si voglia effettuare uno screening della CKD nel paziente ambulatoriale anziano, soprattutto se si considera che ci sono dei software di calcolo che possono essere facilmente scaricati da internet e che per il suo calcolo sono richiesti, nelle formule più semplificate, semplicemente l'età, il sesso, la razza e la creatininemia del paziente. Tuttavia il GFR può essere influenzato da fattori particolarmente importanti nell'anziano, come lo stato nutrizionale o la disidratazione, che frequentemente (soprattutto in pazienti in terapia diuretica o con bloccanti del sistema renina-angiotensina) riducono il GFR. Le linee guida raccomandano quindi che il calcolo venga effettuato almeno tre volte in 3 mesi, in un adeguato stato di idratazione da almeno 24 ore e in astensione dall'assunzione di carne da almeno 12 ore [14, 20].

Una volta che è stato individuato il paziente con CKD si apre un'importante questione: tutti i pazienti sopra i 40 anni di età sperimentano una caduta del GFR annuale di 1 mL/min. Tale riduzione si verifica in un contesto di generale processo di invecchiamento dell'organismo, con calo di funzione di vari organi, tra cui il rene. Sarà quindi altamente probabile individuare soggetti anziani con un GFR stimato <60 mL/min, e quindi etichettabili con CKD. Inoltre le formule di stima del GFR sono state validate in studi condotti su popolazioni di soggetti con CKD ma con età <75 anni: esse perdono significativamente di attendibilità in soggetti >75 anni, in cui possono sottostimare il GFR anche del 20% in soggetti con GFR (calcolato con la clearance dello iotalamato o dell'inulina) ≥60 mL/min, portando quindi ad una falsa diagnosi di CKD. A questo problema ha parzialmente ovviato la formula CKD-EPI, peraltro derivante dall'MDRD e anch'essa tarata su una popolazione di soggetti di età <75 anni. Sono in corso di validazione altre formule, appositamente create per i soggetti con più di 75 anni di età, non ancora raccomandate per la pratica clinica.

Un'erronea diagnosi di CKD è particolarmente pericolosa, in quanto il trattamento

**Figura 1**

Tasso di cambiamento di cGFR in funzione dell'età e del cGFR basale.  
(Modificato da O'Hare et al. [24])



di questa condizione necessita di target pressori più bassi rispetto al soggetto senza CKD, raggiunti con una terapia antiipertensiva spesso complessa, non scevra da effetti collaterali anche pesanti, e costosa per la sanità pubblica. L'optimum sarebbe quello di identificare i veri pazienti anziani ad alto rischio di progressione verso l'uremia terminale [24] e cioè:

- quelli con GFR <45 mL/min
- quelli con albuminuria  $\geq 3$  mg/mmol di creatininuria
- quelli che annualmente presentano una caduta del GFR  $\geq 5$  mL/min.

Nei pazienti a rischio di progressione il monitoraggio nefrologico dovrebbe avvenire ogni sei mesi [20].

C'è un consenso diffuso in merito al fatto che gli ultrasettantacinquenni senza albuminuria e con filtrato stabile  $\geq 45$  mL/min possono essere considerati "non nefropatici", e quindi non necessitano di alcuna strategia preventiva farmacologica (Figura 1). Semmai, avendo comunque una ridotta riserva funzionale renale, devono essere praticate strategie volte a prevenire peggioramenti acuti della funzione renale, in quanto sia la severità del singolo episodio di danno renale acuto (AKI), sia il numero degli episodi sono predittivi di progressione della CKD [25]. Tali strategie prevedono: evitare farmaci antinfiammatori non steroidei, eseguire adeguata preparazione in previsione di esami contrastografici (idratazione, acetilcisteina, sodio bicarbonato, sospensione della metformina), evitare antibiotici nefrotossici e prestare attenzione alle possibili cause di disidratazione (febbre alta, calure ambientali, sforzi fisici, assunzione di diuretici). Quest'ultima è ancora più dannosa per il rene se in contemporanea si stanno assumendo diuretici da soli o in associazione a farmaci antipertensivi, ACE inibitori o sartani, e metformina.

Quand'anche si riscontrasse un soggetto a rischio di progressione, la gestione farmacologica dovrebbe tenere conto delle comorbilità e della prognosi a breve termine del paziente: non appare sensato trattare vigorosamente un paziente con demenza senile, scarsa qualità di vita, un tumore avanzato con prognosi severa a breve termine.

## Gestione del trattamento dei pazienti con CKD

### Iperensione arteriosa

Lo stretto controllo della pressione arteriosa nel paziente affetto da CKD è sicuramente uno dei cardini della nefroprotezione. In caso di CKD o diabete le linee guida raccomandano generalmente un target pressorio <130/80 mmHg [26]. Va però rimarcato che mancano studi di prevenzione renale nel paziente anziano; pertanto in tale categoria di soggetti non ci sono indicazioni definitive. La gestione del paziente anziano con CKD stadio 1-3 dovrebbe avvenire prevalentemente da parte del medico di medicina generale, in quanto è improbabile che il paziente in questo stadio possa progredire. Solo la CKD in stadio 4 dovrebbe essere inviata al nefrologo. In tal senso bisogna:

1. Rassicurare il paziente che il suo grado di CKD non influenzerà la sua sopravvivenza, né probabilmente lo condurrà alla dialisi.

**Tabella 2** Target pressori in presenza di Insufficienza Renale Cronica

GFR <60 mL/min e	
NON diabete, NON proteinuria	120-140/90 mmHg
Diabete o Albuminuria/Creatininuria >70	120-130/80 mmHg

2. Controllare la pressione arteriosa, considerando però che:
  - a. I soggetti anziani presentano valori pressori ampiamente variabili e risentono molto della cosiddetta “sindrome da camice bianco”. È quindi importante raccomandare al paziente e ai parenti un monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa con registrazione in diario, o in alternativa un Holter pressorio delle 24 ore. Isolate sfuggite oltre target di valori pressori sistolici o diastolici non devono allarmare.
  - b. L'ipertensione sistolica isolata è particolarmente frequente in questa popolazione. In tali casi l'intensificazione del trattamento antipertensivo mirato ad un ottimale controllo della pressione sistolica potrebbe produrre ipotensioni diastoliche, particolarmente dannose se <50 mmHg.
  - c. L'ipertensione arteriosa nell'anziano è particolarmente difficile da gestire [27]. I soggetti anziani sono particolarmente prone a ipotensioni sintomatiche, sincope o lipotimie, che richiedono frequenti revisioni della terapia antiipertensiva.

I target pressori da considerare nel soggetto anziano con CKD, raccomandati dal *National Institute of Health and Care Excellence* 2008, sono illustrati nella **Tabella 2** [20]. Se si dovessero verificare effetti collaterali, o si ritenesse che il paziente mal tollerebbe i target suggeriti, nell'anziano sono accettabili anche valori pressori di 140-150/80-90 mmHg.

I farmaci di prima linea raccomandati in caso di CKD, soprattutto se in presenza di albuminuria, sono i bloccanti del sistema renina-angiotensina [20, 28], in quanto presentano un effetto nefroprotettivo, praticato sia tramite la riduzione della pressione glomerulare che tramite la correzione dello stress ossidativo e dell'infiammazione. A dispetto di tale effetto nefroprotettivo, essi devono essere usati con cautela, soprattutto in pazienti anziani con nefropatia ischemica (stenosi dell'arteria renale su base aterosclerotica): possono infatti causare peggioramenti della funzione renale, soprattutto se associati a diuretici e in corso di disidratazione. Di fatto le linee guida raccomandano la loro sospensione in caso di elevazione della creatininemia >25% rispetto ai valori pre-trattamento [20]. L'inizio di una terapia con bloccanti del sistema renina angiotensina richiede quindi il controllo della creatininemia a breve termine.

## Dislipidemia

La nefroprotezione si basa anche sullo stile di vita. Da questo punto di vista è cardinale il controllo del peso corporeo, dell'assetto glicometabolico e lipemico. Per quanto riguarda in particolare la dislipidemia, essa non dovrebbe essere trattata diversamente da un soggetto non nefropatico: le linee guida KDIGO raccomandano l'uso di statine in paziente affetti da CKD  $\geq 50$  anni. Si fa eccezione per i soggetti in dialisi, dove i vari studi non hanno dimostrato un'efficacia clinica degli ipolipemizzanti in termini di prevenzione cardiovascolare [29]. Riguardo all'assetto glicometabolico va sottolineato come, a fronte di raccomandazioni per uno stretto controllo glicemico [30-32] per una efficace nefroprotezione, anche le ipoglicemie possono esporre il paziente ad una più elevata mortalità [31]. Dato che l'ipoglicemia è relativamente frequente in pazienti anziani con CKD (soprattutto se grave), i livelli accettabili raccomandati di emoglobina glicata sono del 7% (KDIGO 2012) [33]. Inoltre per il controllo della glicemia andrebbero evitate la clorpropamide e la gliburide, per il rischio di accumulo e di gravi ipoglicemie, e la metformina se il GFR <40 mL/min, soprattutto in soggetti anziani, per il rischio di acidosi lattiche spesso fatali [34].

## Anemia

L'anemia è di frequente riscontro in soggetti anziani con CKD dallo stadio 3. Essa è dovuta a un deficit di produzione di eritropoietina da parte del rene disfunzionante, spesso associato a una carenza marziale. In generale, in base alle evidenze della letteratura, è ritenuto ragionevole che il target dell'emoglobinemia in caso di disfunzione

renale cronica sia di almeno 11 g/dL. In particolare l'ultima edizione delle Linee Guida della SIN differenzia prudenzialmente il target di emoglobina a seconda del rischio cardiovascolare del paziente: livelli di emoglobina sotto i 9 g/dL o sopra i 13 g/dL o dosi eccessive di eritropoietina espongono il paziente a un elevato rischio cardio/cerebrovascolare, soprattutto se anziano [35]. Il target è di 11,0-11,5 g/dL, in assenza di elevato rischio cardiovascolare, mentre in caso contrario è preferibile mantenere livelli di emoglobina di 10-10,5 g/dL. Non dovrebbero mai essere intenzionalmente mantenuti livelli pari o maggiori a 13 g/dL. Per quanto riguarda l'assetto marziale, le linee guida SIN raccomandano il raggiungimento di livelli di ferritina 300 e 400 ng/mL e di saturazione della transferrina tra 30 e 40%, evitando di oltrepassare i 500 ng/mL e il 50%, rispettivamente. Nel caso dell'anziano tuttavia la gestione dell'anemia deve tenere conto della qualità di vita del paziente, oltre che del rischio cardiovascolare. Spesso i soggetti anziani diventano sintomatici con livelli di emoglobina <10 g/dL. Accertata la medesima efficacia dei vari tipi di eritropoietina, non esistono studi su vasta scala di tipo farmaco-economico, con analisi di costo-efficacia, QALY e costo beneficio, soprattutto dopo l'uscita in commercio dei biosimilari. Nel caso del paziente anziano bisogna tuttavia tenere presente che la gestione della terapia è domiciliare tramite iniezioni sottocutanee ed il paziente spesso non è autosufficiente: in quest'ottica risulteranno più comodi agenti eritrostimolanti come la metossipoliethylglicole-epoietina beta (che può essere somministrata 1 volta al mese) oppure la darbepoietina alfa (che può essere somministrata 1 volta ogni 15 giorni). Anche se le linee guida scaturite dall'analisi dei trial suggeriscono target di emoglobina ben definiti, il clinico non dovrebbe dimenticare di avere comunque la diretta responsabilità del paziente: il reale obiettivo della gestione dell'anemia del paziente anziano con disfunzione renale non è tanto quello di rispettare alla lettera le linee guida, quanto quello di garantirgli una adeguata qualità di vita, a discapito di una disfunzione renale severa.

## Metabolismo calcio-fosforo

La CKD è caratterizzata da un alterato metabolismo del calcio, che è una delle cause di elevata mortalità cardiovascolare [36]. Le alterazioni del metabolismo del calcio-fosforo in corso di CKD sono caratterizzate da [37]:

1. ridotto assorbimento intestinale di ergosterolo
2. ridotta produzione cutanea di colecalciferolo dal 7 deidrocolesterolo (questo legato anche ad una scarsa esposizione al sole)
3. ridotta produzione renale di 1-25  $\alpha$  dididrossicolecalciferolo per riduzione della massa nefronica funzionante
4. ritenzione di fosforo per ridotta *clearance* renale
5. bilancio renale negativo del calcio, legato ad una ridotta produzione renale di vitamina D. La carenza di vitamina D è associata ad una ridotta espressione renale di Klotho (proteina renale di membrana che interagendo con il recettore dell'FGF-23, prodotto dall'osso, promuove il riassorbimento renale di calcio, secondario alla riduzione della massa nefronica funzionante)
6. ridotto assorbimento intestinale di calcio dovuto a carenza di vitamina D.

Tutte queste alterazioni stanno alla base di quello che si osserva comunemente in un paziente anziano con CKD avanzata non adeguatamente trattato: ipocalcemia, iperfosforemia, elevazione dei livelli di FGF-23 e successivamente del PTH (iperparatiroidismo secondario) per stimolo sulle paratiroidi praticato dall'iperfosforemia e dalla mancata inibizione da parte della vitamina D.

Tutte queste alterazioni sono alla base delle calcificazioni arteriose che assai spesso si riscontrano nel paziente anziano in CKD avanzata o in dialisi. È in particolare l'iperfosforemia ad accelerare la calcificazione delle arterie [38-40], che spesso esclude il paziente anziano dall'iscrizione alla lista di attesa per il trapianto renale, mentre la carenza di vitamina D [41-43] e la riduzione dei livelli circolanti di Klotho esitano in un incrementato rischio cardiovascolare [44-47]. Il ruolo del PTH è ancora in discussione.

A livello osseo l'osteoporosi tipica dell'anziano, associata all'iperparatiroidismo secondario e alla carenza di vitamina D, espongono il soggetto ad un elevato rischio di fratture ossee.

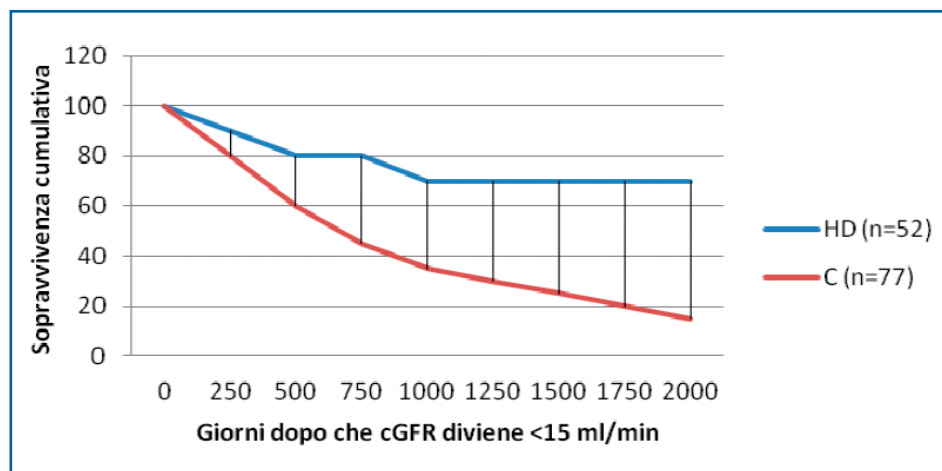
Il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario nel paziente anziano con CKD non differisce molto da quello dei soggetti più giovani. Esso si basa sull'inibizione dell'assorbimento intestinale di fosforo tramite l'uso di chelanti, preferibilmente non contenenti calcio, da assumersi ai pasti (calcio acetato, calcio carbonato, idrossido di alluminio, sevelamer, carbonato di lantanio), sull'inibizione della produzione di PTH tramite calcio mimetici (cinacalcet) o calcitriolo e derivati (paracalcitolo) e infine sulla supplementazione di colecalciferolo per la carenza di vitamina D, quest'ultima particolarmente frequente nell'anziano per scarsa esposizione cutanea al sole e per carenze alimentari [48, 49].

## CKD stadio 5

È stato stimato che solo l'1% dei soggetti anziani affetti da CKD in stadio 3 raggiunge l'*end stage renal disease* (ERSD) [50]. Questo vuol dire che la maggior parte dei soggetti oltre i 75 anni d'età decede per cause cardiovascolari [24, 51]. Ciò nondimeno qualche paziente giunge all'uremia terminale. In questi casi la decisione di iniziare o meno la dialisi deve basarsi su considerazioni non solo cliniche, ma anche sociali e deve in prima battuta prendere in considerazione la qualità di vita, a differenza di quanto accade per il paziente giovane, ove la decisione di iniziare il trattamento dialitico sostitutivo è mandatoria [52]. Almeno la metà dei pazienti con più di 75 anni d'età che giungono all'ERSD ha qualche comorbilità, soprattutto cardiovascolare, che interferisce notevolmente con la qualità di vita. Dai dati DOPPS (*Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*) dei pazienti ultra75enni in dialisi il 50% è affetto da coronaropatia, il 50% da scompenso cardiaco, il 25% da malattia cerebrovascolare, il 40% è incapace di camminare senza assistenza [53]. Soprattutto questi pazienti presentano un'elevata mortalità cardiovascolare dopo l'inizio del trattamento sostitutivo: negli USA la sopravvivenza mediana di un dializzato con età di 80-84 anni è di 16 mesi e solo di 12 mesi tra i soggetti dializzati incidenti tra 85-89 anni [4]. Ovviamente si parla di sopravvivenza mediana, con varie deviazioni: ci sono pazienti che muoiono dopo 6 mesi dall'inizio della dialisi ed altri che sopravvivono per anni. Il numero di comorbilità influenza notevolmente la sopravvivenza dell'anziano in dialisi: nel Regno Unito non si è osservata un'aumentata sopravvivenza con la dialisi in pazienti sopra i 75 anni d'età con 2 o più comorbilità [13, 54] (**Figure 2 e 3**). Negli USA si è osservata una maggior mortalità in soggetti  $\geq 65$  anni d'età rispetto a pazienti più giovani a parità di comorbilità, il cui numero influenzava comunque la sopravvivenza indipendentemente dall'età [4]. Inoltre gli ultra75enni hanno un tasso annuale di ritiro dalla dialisi di 44,9 per 1000 pazienti [55].

Nella decisione di iniziare o meno la dialisi riveste un'importanza cruciale lo stato funzionale del paziente: quando esso è basso dall'inizio è facile prevedere un ulteriore declino dopo l'inizio della dialisi. Kurella et al [56] hanno dimostrato che su 3702 soggetti che hanno iniziato la dialisi con basso stato funzionale, il 58% moriva entro 12 mesi e l'87% mostrava un ulteriore declino dello stato funzionale. La scarsa pro-

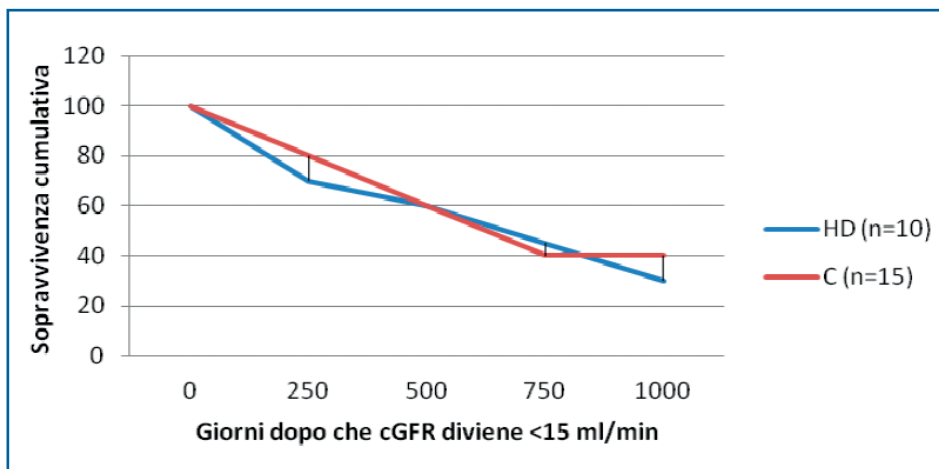
**Figura 2**  
Confronto di sopravvivenza di pazienti  $\geq 75$  anni con IRCV in emodialisi (HD) o in conservativa (C) – popolazione complessiva.  
(Modificato da Murtagh et al. [54])





**Figura 3**

Confronto di sopravvivenza di pazienti  $\geq 75$  anni con IRCB in emodialisi (HD) o in conservativa (C) – gruppi ad alta comorbidità.  
(Modificato da Murtagh et al. [54])



gnosi sperimentata nei pazienti con più comorbidità e scarso stato funzionale basale dimostra chiaramente che la dialisi non necessariamente migliora l'outcome clinico in tutti i pazienti anziani. Occorre un profondo giudizio clinico da parte del nefrologo e una forte condivisione della decisione di iniziare o meno il trattamento dialitico, che cerchi di mediare le aspettative dei parenti e del paziente con il giudizio prognostico dovuto all'esperienza clinica del nefrologo. Da quest'ultimo punto di vista risulta particolarmente importante nella decisione la valutazione del *multidimensional prognostic index* (MPI) [57].

Se l'indicazione all'inizio del trattamento sostitutivo renale è condivisa, vi sono diverse opzioni:

#### 1. Emodialisi

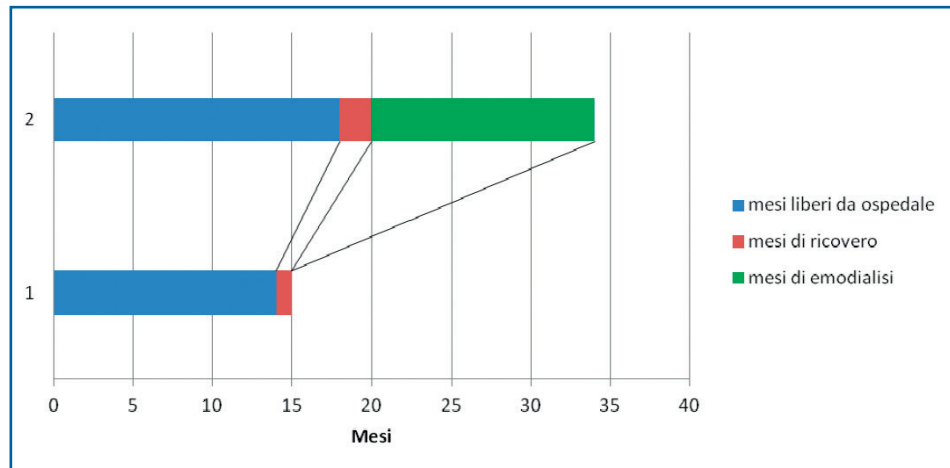
- Generalmente effettuata tre volte alla settimana in ospedale per 3-4 ore a seduta, tramite un circuito extracorporeo. Il paziente è affidato interamente al personale sanitario.
- Richiede un totale sovvertimento delle abitudini di vita del paziente, tra cui quelle dietetiche: è assolutamente necessaria una dieta ipofosforica e ipopotassica con severa restrizione idrica.
- Costa al sistema sanitario nazionale circa 50000 euro a paziente/anno.
- Le sedute possono essere complicate da episodi ipotensivi, soprattutto in soggetti emodinamicamente instabili per problemi cardiaci.

#### 2. Dialisi peritoneale

- Effettuata a domicilio in pazienti che vivono con un familiare o vengono gestiti da una badante.
- Può essere effettuata tutte le notti, mentre il paziente dorme, tramite apparecchi automatizzati, oppure con 3-4 scambi diurni.
- Essendo una metodica più continua rispetto all'emodialisi, essa è anche più dolce dal punto di vista emodinamico e richiede meno sacrifici in termini di restrizioni dietetiche e di qualità di vita.
- Richiede ambienti domiciliari adeguati e puliti.
- Il costo annuo è di circa 30.000 euro a paziente/anno.
- Richiede una sufficiente collaborazione da parte del paziente ed un addestramento alla pratica, a cui può eventualmente sopperire un'altra persona. Questo rappresenta una significativa limitazione alla diffusione della metodica come prima scelta, ancor più della indicazione clinica [58]. In casi particolari in cui il soggetto, poco collaborante, non abbia persone che possano gestire il trattamento, si propone la dialisi peritoneale assistita, dove personale sanitario del centro dialisi provvede alla gestione della metodica alla sera (inizio dialisi) e al mattino (a fine dialisi) [59]. Il servizio è limitato dai costi sanitari.
- Il rischio maggiore è quello di peritonite.

Quando l'opzione più adeguata sembra essere quella del trattamento conservativo, si propone una dieta molto restrittiva, ipoproteica (0,6 gr/kg/die) o apoteica

**Figura 4**  
Distribuzione dei mesi di sopravvivenza tra approccio conservativo (1) ed emodialisi (2).  
(Modificato da Carson et al. [60])



(0,3 gr/kg/die) con supplementazione di aminoacidi cheto-analoghi. La restrizione proteica riduce la sintomatologia uremica e rallenta la progressione della disfunzione renale. Inoltre la restrizione è marcata anche per l'assunzione di alimenti contenenti potassio e fosforo, al fine di prevenire aritmie cardiache, prurito e calcificazioni arteriose. Questa possibilità è da considerare in pazienti anziani quando non sono proponibili né la dialisi peritoneale né l'emodialisi, in quanto garantisce una miglior qualità di vita. Peraltro recenti trial clinici hanno dimostrato anche una sopravvivenza nel paziente anziano paragonabile a quella ottenuta con l'emodialisi: nello studio di Carson [60] la terapia dialitica prolunga la sopravvivenza del paziente anziano di circa 2 anni, ma i pazienti che scelgono il trattamento conservativo ottengono uno stesso numero di giorni liberi da ospedalizzazione dei pazienti in HD (**Figura 4**). La condizione necessaria per il buon esito clinico di un trattamento conservativo è che il paziente venga preso in carico precocemente [61].

Affinché si verifichi una corretta scelta condivisa delle opzioni terapeutiche in nostro possesso, è necessario che pazienti con un filtrato stimato <20 mL/min siano presi in carico presso ambulatori di secondo livello all'interno delle divisioni di Nefrologia. Tale decisione richiede ripetute valutazioni ambulatoriali volte sia all'inquadramento clinico e sociale globale del soggetto, che alla pianificazione chirurgica in caso di ingresso in dialisi (fistola artero-venosa piuttosto che catetere peritoneale). Per questi motivi le linee guida del *National Institute of Health and Care Excellence* 2008 [20] suggeriscono l'invio allo specialista nefrologo dei pazienti anziani con CKD in stadio 4.

## Bibliografia

- [1] ERA-EDTA Registry. Annual Report 2008. [www.era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2008.pdf](http://www.era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2008.pdf)
- [2] Davies DF, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest.* 1950; 29:496-507.
- [3] Zhang L, Wang F, Wang L et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey. *Lancet.* 2012; 379:815-22.
- [4] Kurella M, Covinsky KE, Collins AJ et al. Octogenarians and nonagenarians starting dialysis in the United States. *Ann Intern Med.* 2007; 146:177-83.
- [5] Drey N, Roderick P, Mullee M et al. A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42:677-84.
- [6] Collins AJ, Foley RN, Herzog C et al. US Renal Data System 2011 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis.* 2012; 59:A7, e1-420.
- [7] Collins AJ, Foley RN, Herzog C et al. Excerpts from US Renal Data System 2009 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis.* 2010; 55:S1-420, A6-7.
- [8] Coresh J, Selvin E, Stevens L et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA.* 2007; 298:2038-47.
- [9] Diercks GF, Janssen WM, van Boven AJ, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a trial of prevention of cardiovascular and renal disease with fasinopril and pravastatin in nonhypertensive, nonhypercholesterolemic subjects with microalbuminuria (the Prevention of RENal and Vascular ENdstage Disease Intervention Trial [PREVEND IT]). *Am J Cardiol.* 2000; 86:635-8.
- [10] GO AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Eng J Med.* 2004; 351:1296-05.
- [11] Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15:1307-15.
- [12] National Institute for Health and Care Excellence (2013a) About the quality and Outcomes Framework (QOF). Disponibile al sito [www.nice.org.uk/aboutnice/qof/qof.jsp](http://www.nice.org.uk/aboutnice/qof/qof.jsp). Ultimo accesso luglio 2014.

- [13] Chandna SM, Da Silva-Gane M, Marshall C et al. Survival of elderly patients with stage 5 CKD: comparison of conservative management and renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26:1608-14.
- [14] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013; 3:1-150
- [15] Clinical Practice Guidelines For Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. [http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/pdf/ckd\\_evaluation\\_classification\\_stratification.pdf](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/pdf/ckd_evaluation_classification_stratification.pdf).
- [16] European Renal Best Practice. Disponibile al sito <http://www.european-renal-best-practice.org/>. Ultimo accesso luglio 2014.
- [17] Identificazione, prevenzione e gestione della malattia renale cronica nell'adulto. [http://www.snlg-iss.it/cms/files/LGrenale\\_finaleL.pdf](http://www.snlg-iss.it/cms/files/LGrenale_finaleL.pdf). 2012.
- [18] Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16:31-41.
- [19] 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; 130:461-70.
- [20] National Institute for Health and Care Excellence. Chronic Kidney Disease: early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. Clinical guideline 73, NICE, London. 2008.
- [21] Lewis R. An overview of chronic kidney disease in older people. *Nurs Older People*. 2013; 25:31-8
- [22] Renal Association UK Renal Registry 15th Annual Report 2012. Disponibile al sito [www.renalreg.com/Reports/2012.html](http://www.renalreg.com/Reports/2012.html). Ultimo accesso luglio 2014.
- [23] Hillege HL, Fidler V, Diercks GF et al. Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation*. 2002; 106:1777-82.
- [24] O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D et al. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18:2758-65.
- [25] Chawla LS, Amdur RL, Shaw AD, et al. Association between AKI and long-term renal and cardiovascular outcomes in United States veterans. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9:448-56.
- [26] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; 289:2560-72.
- [27] Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM et al. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2010; 28:1366-72.
- [28] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the management of blood pressure in Chronic Kidney Disease. *Kid Int Suppl*. 2012; 2: 1-85.
- [29] Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011; 377:2181-92.
- [30] Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 360:129-39.
- [31] Gerstein HC, Swedberg K, Carlsson J et al. The hemoglobin A1c level as a progressive risk factor for cardiovascular death, hospitalization for heart failure, or death in patients with chronic heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Arch Intern Med*. 2008; 168:1699-704.
- [32] Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 ; 358:2560-72.
- [33] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kid Int Suppl*. 2013; 3:1-163.
- [34] Abbatecola AM, Paolisso G, Corsonello A et al. Antidiabetic oral treatment in older people: does frailty matter? *Drugs Aging*. 2009; 1:53-62.
- [35] Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY et al. A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2009; 361:2019-2032.
- [36] United Nations Department of Economic and Social Affairs Population Division: New York. World Population Prospects: The 2010 Revision, Volume I: Comprehensive Tables. 2011. pp. 1-463.
- [37] Tejwani V, Qian Q. Calcium regulation and bone mineral metabolism in elderly patients with chronic kidney disease. *Nutrients*. 2013; 5:1913-36.
- [38] Ix JH, De Boer IH, Peralta CA et al. Serum phosphorus concentrations and arterial stiffness among individuals with normal kidney function to moderate kidney disease in MESA. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4:609-15.
- [39] Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16:520-8.
- [40] Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med*. 2007; 167:879-85.
- [41] Autier P, Gandini S. Vitamin D. Supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2007; 167:1730-7.
- [42] de Boer IH, Levin G, Robinson-Cohen C et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and risk for major clinical disease events in a community-based population of older adults: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012; 156:627-342.
- [43] Teng M, Wolf M, Lowrie E et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med*. 2003; 349:446-56.
- [44] Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD et al. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. *Science*. 2005; 309:1829-33.
- [45] Yamamoto M, Clark JD, Pastor JV et al. Regulation of oxidative stress by the anti-aging hormone klotho. *J Biol Chem*. 2005; 280:38029-342005.
- [46] Maekawa Y, Ishikawa K, Yasuda O et al. Klotho suppresses TNF-alpha-induced expression of adhesion molecules in the endothelium and attenuates NF-kappaB activation. *Endocrine*. 2009; 35:341-6.
- [47] Sugiura H, Yoshida T, Shiohira S et al. Reduced Klotho expression level in kidney aggravates renal interstitial fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012; 302:F1252-64.
- [48] MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest*. 1985; 76:1536-8.
- [49] Ebeling PR, Sandgren ME, DiMaggio EP et al. Evidence of an age-related decrease in intestinal responsiveness to vitamin D: relationship between serum 1,25-dihydroxyvitamin D3 and intestinal vitamin D receptor concentrations in normal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 75:176-82.
- [50] Johnson ES, Thorp ML, Platt RW, Smith DH. Predicting the risk of dialysis and transplant among patients with CKD: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2008; 52:653-60.

- [51] Keith DS, Nichols GA, Gullion CM et al. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med.* 2004; 164:659-63.
- [52] Isles C, Robertson S, Almond A et al. The challenges of renal replacement therapy and renal palliative care in the elderly. *J R Coll Physicians Edinb.* 2011; 41:238-43.
- [53] Canaud B, Tong L, Tentori F, Akiba T, Karaboyas A, Gillespie B, Akizawa T, Pisoni RL, Bommer J, Port FK. Clinical practices and outcomes in elderly hemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6:1651-62.
- [54] Murtagh FE, Marsh JE, Donohoe P et al. Dialysis or not? A comparative survival study of patients over 75 years with chronic kidney disease stage 5. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22:1955-62.
- [55] United States Renal Data System. Disponibile al sito <http://www.usrds.org/atlas09.aspx>. Ultimo accesso luglio 2014.
- [56] Kurella Tamura M, Covinsky KE, Chertow GM et al. Functional status of elderly adults before and after initiation of dialysis. *N Engl J Med.* 2009; 361:1539-47.
- [57] Pilotto A., Panza F et al. Usefulness of the multidimensional prognostic index (MPI) in the management of older patients with chronic kidney disease. *J Nephrol.* 2012; 25:S79-84.
- [58] Brown EA, Johansson L, Farrington K et al. Broadening Options for Long-term Dialysis in the Elderly (BOLDE): differences in quality of life on peritoneal dialysis compared to haemodialysis for older patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25:3755-63.
- [59] Oliver MJ, Quinn RR, Richardson EP et al. Home care assistance and the utilization of peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2007; 71:673-8.
- [60] Carson RC, Juszczak M, Davenport A et al. Is maximum conservative management an equivalent treatment option to dialysis for elderly patients with significant comorbid disease? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4:1611-9.
- [61] Chan MR, Dall AT, Fletcher KE, Lu N, Trivedi H. Outcomes in patients with chronic kidney disease referred late to nephrologists: a meta-analysis. *Am J Med.* 2007; 120:1063-70.