

## ARTICOLI ORIGINALI

# Nefrologia geriatrica: an overview



Silvia Lai<sup>1</sup>, Gesualdo Campolo<sup>2</sup>, Flora Ferrazzoli<sup>3</sup>, Serena Bainotti<sup>4</sup>, Giorgia Russo<sup>5</sup>, Tania Gnerre Musto<sup>6</sup>, Daniela Mastroluca<sup>6</sup>, Marcello Amato<sup>2</sup>, Filippo Aucella<sup>7</sup>, Giuliano Brunori<sup>8</sup>, Anna Rita D'Angelo<sup>6</sup>, Gaspare Elios Russo<sup>6</sup>

(1) Dipartimento di Medicina Clinica, Sapienza Università di Roma, Roma, Italia

(2) Nefrologia e Dialisi, Nuovo Ospedale di Prato - Santo Stefano, Prato, Italia

(3) Nefrologia e Dialisi, Ospedale "Fabrizio Spaziani", Frosinone, Italia

(4) Nefrologia, Ospedale Carle di Cuneo, Cuneo, Italia

(5) U.O. Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, Ferrara, Italia

(6) Dipartimento di Scienze Ostetrico-Ginecologiche e Scienze Urologiche, Sapienza Università di Roma, Italia

(7) Nefrologia e Dialisi, IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo, Foggia, Italia

(8) Divisione di Nefrologia, Ospedale "S. Chiara", APSS, Trento

Corrispondenza a: Silvia Lai, MD; Assistant Professor of Nephrology Department of Clinical Medicine Sapienza University of Rome Viale dell'Università 37 00185 Rome, Italy; Tel: +39 393384094031; Fax: +39 0649972068; E-mail: [silvia.lai@uniroma1.it](mailto:silvia.lai@uniroma1.it)

## Abstract

**Introduzione:** La malattia renale cronica (MRC) è una condizione molto diffusa e la sua prevalenza è in aumento in tutto il mondo, soprattutto negli adulti di età  $\geq 70$  anni. Studi epidemiologici hanno dimostrato che ben il 20-54% degli adulti più anziani soffrono di MRC in stadio 3-5, ma la questione se questo eGFR inferiore è una conseguenza della malattia renale o se è il risultato di un fisiologico invecchiamento del rene è ancora discusso, anche se implica una riserva renale ridotta e una maggiore vulnerabilità al sovradosaggio farmacologico con un aumentato rischio di Insufficienza renale acuta (IRA).

**Materiali e metodi:** La ricerca su PubMed è stata condotta sulla letteratura inglese che descrive le attuali conoscenze su particolari e frequenti problematiche riscontrate nella malattia renale acuta e cronica negli adulti più anziani. Studi prospettici, retrospettivi, meta-analisi e le più recenti revisioni sistematiche sono stati inclusi.

**Risultati:** La maggior parte degli studi esaminati sono stati scartati per la popolazione errata o perché ritenuti non idonei, e solo 103 soddisfacevano i criteri di inclusione per la revisione. Gli studi inclusi nella revisione sono stati raggruppati in due aree: malattia renale acuta e cronica nei pazienti geriatrici e abbiamo analizzato i problemi peculiari e frequentemente riscontrati in questa popolazione.

**Conclusioni:** La popolazione geriatrica è in aumento in tutto il mondo, e bisognerebbe considerare alcuni particolari e frequenti problematiche riscontrate in questa popolazione, come la sarcopenia, la malnutrizione, il deficit psicologico e cognitivo, e il rischio aumentato di IRA, per consentire una buona qualità della vita, con un miglior rapporto medico/paziente, una maggiore aderenza alla terapia ed una riduzione dei costi di assistenza sanitaria, fino a concordare con il paziente e la sua famiglia, se possibile, un'adeguata "fine vita". Il raggiungimento di questi obiettivi richiede un lavoro organizzato in team multidisciplinari che valutano il paziente geriatrico nella sua completezza.

Parole chiave: anziani, insufficienza renale acuta, malattia renale cronica, malnutrizione, sarcopenia, terapie palliative

## Geriatric nephrology: an overview

**Introduction:** Chronic kidney disease (CKD) is a highly prevalent condition and its prevalence is increasing worldwide, particularly in adults aged  $\geq 70$  years. Epidemiological studies showed that as many as 20–54% of the older adults suffer from CKD in stages 3–5. Nevertheless the question whether this lower eGFR is a consequence of kidney disease or if it is the result of a physiological aging is still debated, even if it implies a reduced renal reserve and vulnerability to drugs overdose with increased risk of acute kidney injury (AKI).

**Materials and methods:** PubMed search was conducted for available English literature, describing the actual knowledge about specific and frequent issues reported in the acute and chronic kidney disease in older adults. Prospective and retrospective studies, as well as meta-analyses and latest systematic reviews were included.

**Results:** Most of the studies examined and reviewed were discarded for wrong population or intervention or deemed unfit. Only 103 met the inclusion criteria for the review. The studies included in the review were grouped into two areas: chronic and acute kidney disease in older adults and we have analysed the peculiar and frequently found issues in this population.

**Conclusions:** The geriatric population is increasing worldwide. We should consider peculiar aspects of this population, such as sarcopenia, malnutrition, psychological and cognitive deficits and increased risk of AKI, in order to reach a good quality of life, with improved doctor / patient relationship, a greater adherence to therapy, a reduction in health care costs, and if possible, adequate "end of life", as far as it is approved by the patient and his family. The achievement of these objectives requires an organized work in multidisciplinary teams that evaluate overall the geriatric patient.

Key words: sarcopenia, acute renal failure, chronic kidney disease, malnutrition, older adults, palliative therapy

## Introduzione

La malattia renale cronica (MRC) è una condizione diffusa con una prevalenza in aumento in tutto il mondo, in particolare nella popolazione adulta con età  $\geq 70$  anni, dove la prevalenza negli Stati Uniti, in Europa, e in Cina è del 47%, 35% e 28%, rispettivamente [1] (full text) [2]. In Italia lo STUDIO CARHES (Cardiovascular risk in Renal patients of the Health Examination Survey) ha riportato un valore di prevalenza nella popolazione generale di 7,5% per gli uomini e 6,5% per le donne [3]. L'attuale sistema di classificazione Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) per la MRC si basa principalmente sul grado di riduzione del tasso di filtrazione glomerulare stimato (eGFR), che dovrebbe essere costante per almeno 3 mesi ed è classificato in cinque stadi [4]. Gli studi epidemiologici che usano questa classificazione hanno evidenziato che ben il 10% degli adulti e il 20–54% degli adulti più anziani soffrono di MRC in stadio 3–5 KDOQI [5] (full text) [6] [7], anche se la questione riguardante il metodo più appropriato di valutazione della funzione renale nell'anziano e se la riduzione del eGFR sia una fisiologica involuzione del rene legata all'età o una patologia renale con un rischio di evoluzione verso la malattia renale terminale (ESRD) è ancora dibattuta.

Il rene senile è il risultato di un processo fisiologico e multifattoriale caratterizzato da un progressivo e irreversibile invecchiamento cellulare renale [8]. Le alterazioni legate alla condizione di senescenza del rene determinano una riduzione della sua riserva funzionale. Le modificazioni strutturali includono la sclerosi globale glomerulare, la fibrosi interstiziale e l'atrofia tubulare. La ialinosi e fibrosi intimale delle arterie e la ialinosi delle arteriole si associano alla presenza di shunt tra arteriole afferenti ed efferenti. La matrice mesangiale aumenta e la membrana basale si ispessisce [9]. Da un punto di vista funzionale l'involuzione senile del rene presenta una riduzione del filtrato glomerulare e del flusso ematico renale, un aumento delle resistenze vascolari e della frazione di filtrazione. Anche la risposta a stimoli vasoattivi risulta alterata [10] (full text) [11]. Queste anomalie, caratte-

rizzate da un'importante variabilità interindividuale, fanno sì che una risposta a stimoli fisiologici possa condurre a condizioni patologiche. Un filtrato glomerulare ridotto è legato ad un normale processo di invecchiamento renale o alla MRC? Le condizioni cliniche che frequentemente caratterizzano il paziente anziano, quali patologie cardiovascolari, ipertensione arteriosa e diabete mellito, possono avere un ruolo nello sviluppo della MRC, accelerando il processo para-fisiologico di senescenza renale ma resta incerto il ruolo patogenetico della senescenza cellulare renale davanti ad un caso di riduzione della funzione renale [12] (full text). Infatti, un ridotto ma stabile eGFR nei pazienti anziani può essere sufficiente a soddisfare le esigenze omeostatiche, con un corretto equilibrio idroelettrolitico e acido-base, con un buon controllo pressorio, in assenza di anemia e disordini del metabolismo minerale, anche se implica una ridotta riserva funzionale con una maggiore vulnerabilità verso un danno renale acuto. Le problematiche inerenti la valutazione della funzione renale nell'anziano e il significato di un ridotto eGFR nell'anziano esulano da questa review, che si pone come scopo di identificare alcune problematiche peculiari e/o particolarmente frequenti nei soggetti anziani sia nella malattia renale cronica che nel danno renale acuto.

## Materiali e metodi

### Disegno dello studio

Sono state valutate le attuali conoscenze su problematiche peculiari e/o particolarmente frequenti nella popolazione geriatrica con malattia renale acuta e cronica attraverso la valutazione di trials randomizzati e controllati (RCT) e quasi-RCT. Abbiamo incluso nella ricerca studi pubblicati in letteratura biomedica e abstracts provenienti da atti di convegni o da riviste nazionali e internazionali. Pubblicazioni in lingua non inglese e non italiana sono stati esclusi a causa della mancanza di disponibilità per la traduzione. Un secondo revisore indipendente ha esaminato i risultati della ricerca e le discrepanze sono state risolte attraverso una discussione.

### Motori di ricerca utilizzati

- Cochrane Renal Group's specialized register of RCTs
- PRISMA: rendicontazione delle reviews e metanalisi
- CONSORT statement: è stato utilizzato come base per la valutazione della qualità dei reporting
- ClinicalTrial.gov
- WHO International Clinical Trials
- Registry Platform
- MEDLINE
- Libri di testo di nefrologia, articoli di revisione, e altri studi.

## Risultati

Abbiamo esaminato gli studi clinici randomizzati e controllati (RCT) e quasi-RCT che valutano le attuali conoscenze su alcune problematiche peculiari e/o particolarmente frequenti nella popolazione geriatrica con malattia renale acuta e cronica. Un totale di 496 abstract e manoscritti sono stati identificati nella ricerca iniziale, di cui 257 sono stati esclusi perché ritenuti non idonei. Dopo la valutazione di qualità, 103 soddisfacevano i criteri di inclusione per la revisione. Gli studi inclusi nella revisione sono stati raggruppati in due aree: malattia renale acuta e cronica nella popolazione geriatrica e all'interno di queste macro

aree abbiamo analizzato le attuali conoscenze su alcune problematiche peculiari e/o particolarmente frequenti nei soggetti anziani.

## Discussione

Negli ultimi anni sono state sempre maggiormente indagate alcune problematiche peculiari e/o particolarmente frequenti nei soggetti anziani, sia nell'ambito della malattia renale cronica che del danno renale acuto.

## Sarcopenia, dinapenia, malnutrizione e fragilità

La sarcopenia, la dinapenia, la malnutrizione e la fragilità sono condizioni che si riscontrano con maggiore frequenza negli anziani, in particolar modo se affetti da MRC. La Sarcopenia è stata definita dal Gruppo di lavoro europeo sulla Sarcopenia negli anziani (EWGSOP) [13] [14] come perdita di massa muscolare e diminuzione della qualità funzionale con insufficienza contrattile e anomalie metaboliche ed endocrine, che interessano tutto il metabolismo, compresa la risposta immunitaria / infiammatoria [15] (full text) (Tabella 1). La Dinapenia è la perdita della forza muscolare, associata all'età, che non è causata da malattie neurologiche o muscolari ed è definita dalla ridotta forza di impugnatura [(hand-grip test) <30 kg (uomini) e <20 kg (donne)], mentre l'obesità sarcopenica può essere definita da un elevato rapporto tra contenuto di massa grassa/ massa magra (FM/FFM) [16] [17] [18].

La prevalenza di sarcopenia negli studi clinici varia a seconda della definizione utilizzata, considerando una perdita di massa muscolare di circa l'8% per decennio fino all'età di 70 anni, con un successivo aumento della perdita fino al 13-24% per decennio [19] [20] (full text) [21], raggiungendo il 50% nei pazienti dializzati, dove rimane spesso misconosciuta o sottodiagnosticata [22]. Nella MRC molte condizioni risultano in grado di accelerare il deperimento muscolare come l'acidosi metabolica, l'assunzione ridotta di proteine e l'inattività fisica associate ad insulino resistenza, osteoporosi e deficit di vitamina D [17] [18]. Un ruolo di primo piano è stato anche attribuito al basso grado di infiammazione cronica, elemento patogenetico importante nel determinare il quadro di aterosclerosi accelerata riscontrato nella MRC [23] (full text).

La malnutrizione proteico-energetica (PEW), è un'altra problematica frequentemente riscontrata (18 - 75%) nei pazienti anziani affetti da MRC, in particolar modo se sottoposti a terapia sostitutiva [24] (full text). La Società Internazionale di Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM) ha definito PEW come uno "stato di deplezione proteico-calorica", che viene diagnosticata attraverso vari criteri, clinici, ematochimici e strumentali (Tabella 2) [24] (full text). Le cause di PEW nella MRC sono molteplici (Tabella 3) e possono determinare

Tabella 1. Criteri diagnostici di Sarcopenia

### Criteri diagnostici di sarcopenia

ridotta massa muscolare (LMM), valutata dall'indice di massa muscolare scheletrica  $\leq 8.90\text{kg/m}^2$  (uomini) e  $\leq 6.37\text{kg/m}^2$  (donne)

ridotta forza muscolare (LMS), valutata attraverso l'hand grip con forza <30kg (uomini) e <20 kg (donne)

ridotte prestazioni fisiche (LPP) valutate con una ridotta velocità di camminata di  $\leq$  di 0,8 m/s

La diagnosi di sarcopenia richiede la presenza di LMM + LMS o LPP

**Tabella 2.** Criteri diagnostici di malnutrizione proteico-energetica (PEW)

Criteri diagnostici di malnutrizione proteico-energetica (PEW)
<b>Misure antropometriche</b>
BMI, Forza muscolare, Hand grip, MAMC
Composizione massa corporea: massa magra/massa grassa
Perdita peso non intenzionale
<b>Analisi ematochimiche</b>
Albumina, prealbumina, transferrinemia, linfociti, colesterolemia totale, trigliceridemia, emoglobina, proteine totali, proteina C reattiva, % saturazione della transferrina, azotemia, creatininemia
<b>Valutazione appetito e introito dietetico</b>
Subjective Global Assessment (SGA), Malnutrition Inflammation Score (MIS), Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI), Introito calorico (DEI), Introito proteico (DPI)
<b>Diagnosi di PEW</b>
BMI <23 Kg/m <sup>2</sup> , Albumina < 3,8 g/dL, Prealbumina <30 mg/dL, Colesterolo tot <100 mg/dL, DEI < 25 Kcal/Kg/die, DPI <0,8 g/kg/die, Perdita peso: 5% in tre mesi; 10% in 6 mesi, MAMC <10%; Massa muscolare: 5% in tre mesi; 10% in 6 mesi

Abbreviazioni: BMI, body mass index; MAMC, Circonferenza muscolare dell'avambraccio;

un quadro clinico denominato “Sindrome Complessa Malnutrizione-Infiammazione” (MICS) o Sindrome MIA (Malnutrizione-infiammazione-aterosclerosi) con una ridotta qualità della vita, e un aumento della morbilità e mortalità [25] [26] (full text). Pertanto la valutazione routinaria dello stato nutrizionale per la diagnosi e la gestione della MICS è raccomandata attraverso varie metodiche, come la soggettiva Global Assessment (SGA), lo score malnutrizione infiammazione (Malnutrition Inflammation Score) (MIS) costituito da quattro sezioni (storia nutrizionale, esame obiettivo, BMI ed esami laboratoristici), il cui score correla con lo stato nutrizionale, l'infiammazione e la mortalità nei soggetti dializzati [27], il Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI), che considera l'albumina e il rapporto tra peso attuale e peso teorico ideale secondo la formula di Lorentz ed è in grado di predire il rischio di complicanze e la mortalità legate ad uno stato di malnutrizione [27].

Un'altra condizione che può essere riscontrata nell'anziano è la fragilità (“Frailty”), una sindrome biologica con ridotta riserva e resistenza ai fattori di stress che deriva dal calo di più sistemi fisiologici e determina vulnerabilità ad eventi avversi. Il termine “anziano fragile” è stato utilizzato per la prima volta nel 1974 dal Consiglio Federale sull'invecchiamento, da

**Tabella 3.** Cause di malnutrizione proteico-calorica nella malattia renale cronica

Cause di malnutrizione proteico-calorica nella malattia renale cronica
Anoressia, insulino resistenza, diabete
Deficit vitamina d, iperparatiripoidismo
Infiammazione, acidosi metabolica, anemia
Eccessiva prescrizione dietetica
sovraccarico di volume
Fattori associati al trattamento dialitico (idiosincrasia ad alcuni componenti del circuito di dialisi, membrane di dialisi, fistola a-v)
Comorbidità: età, diabete mellito, malattie cardiovascolari, patologie neurologiche degenerative, patologie ematologiche, infezioni

allora sono state date molte definizioni di “fragilità” ma Fried et al. [28] sono stati i primi a definire un fenotipo di fragilità ed a distinguerlo dalla disabilità e dalle comorbilità (Tabella 4).

Fragilità, malnutrizione, sarcopenia e dinapenia si associano a ridotte prestazioni fisiche, disabilità, peggiore qualità di vita e ridotta sopravvivenza e possono essere causati dall'invecchiamento, dalla MRC o da entrambe le condizioni, infatti è probabile che alcuni aspetti della MRC come il metabolismo alterato delle proteine, l'infiammazione, lo stress ossidativo, e l'anemia accelerino l'invecchiamento portando ad un quadro di fragilità [29] (full text). In questi pazienti il supporto nutrizionale attraverso integratori alimentari ed altri interventi nutrizionali appare fondamentale [26] (full text), ma negli ultimi anni si è dato sempre maggiore importanza all'attività fisica raccomandando una valutazione routinaria dell'attività e della funzione fisica e incoraggiando l'utilizzo dell'attività fisica costante e moderata nella pratica clinica, considerando eventuali limitazioni ortopediche, cardiovascolari o neurologiche attraverso la somministrazione di questionari self report [(Short Form-36 (SF36), Patient Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS), Katz, Independence in Daily Living questionnaire (ADL), Lawton, Instrumental Activities of Daily Living (IADL)], l'utilizzo di valutazioni strumentali (test cardio-polmonare, valutazione muscolare) e di “field” test per valutare la mobilità e le capacità fisiche (Gait Speed, Walking Tests, Chair Stands etc) [30] (full text).

## Dialisi o terapia conservativa-palliativa

Il numero complessivo di pazienti molto anziani (> 79 anni di età) che necessitano di terapia sostitutiva renale è in aumento nelle società occidentali, costringendo ad una scelta nella gestione della ESRD tra emodialisi (HD), dialisi peritoneale (DP), e terapia conservativo-palliativa [31] (full text) [32]. La fragilità, la malnutrizione e la sarcopenia determinano un forte impatto negativo sullo stato generale di salute e sulla prognosi dei pazienti anziani, influenzando la scelta del trattamento sostitutivo renale [33] [34]. Il dilemma se intraprendere la dialisi o accettare un approccio conservativo sostenuto da cure palliative interessa non solo un gran numero di anziani ma anche le loro famiglie e le risorse sanitarie. Recenti evidenze suggeriscono che molti pazienti oltre i 75 anni di età con più comorbidità hanno una aspettativa di vita e una qualità della vita notevolmente ridotte con un trattamento sostitutivo [35] (full text) [36]. Una comparazione tra le due terapie appare complesso in

Tabella 4. Criteri diagnostici di Fragilità

### Criteri diagnostici di frailty

Dimagrimento: perdita di peso (non intenzionale) Sarcopenia (perdita di massa muscolare)

Baseline:>10 Kg perduti involontariamente nell'anno precedente o, al follow-up, dimagrimento  $\geq$  5% del peso corporeo rispetto al precedente anno (mediante misurazioni dirette del peso).

Debolezza: Forza misurata con l'hand Grip: più basso del 20% (per sesso e indice di massa corporea)

Scarsa resistenza: "Esaurimento" muscolare (self-report)

Lentezza: Tempo di percorrenza / 15 piedi: più lento del 20% (per sesso e altezza)

Attività bassa: Kcal / settimana: più bassi del 20%. Un punteggio ponderato di chilocalorie consumate a settimana è stato calcolato al livello basale per ogni genere (Maschi: <383 kcal / settimana; Femmine: <270 kcal / Settimana)

Presenza di Frailty

-Positiva:  $\geq$ 3 criteri presenti

-Intermedia o prefrailty: 1 o 2 criteri presenti

quanto è difficile indicare un inizio della terapia palliativa, ma utilizzando un eGFR fisso prima di iniziare la dialisi, alcuni studi hanno suggerito una eguale sopravvivenza dei pazienti anziani con comorbidità multiple o scarsa funzionalità fisica in terapia conservativa o in dialisi, mentre altri autori riportano addirittura una maggiore sopravvivenza con la terapia palliativa [37] [38] [39]. I pazienti anziani in terapia sostitutiva hanno comunque esigenze diverse rispetto ai pazienti più giovani, pertanto si dovrebbe pensare anche a terapie sostitutive personalizzate [40] (full text), come la home dialisi o la dialisi peritoneale assistita. La selezione delle alternative più adeguate dovrebbe essere su misura per soddisfare le esigenze individuali, considerando variabili come la scelta del paziente, lo stato psico-clinico, e il contesto sociale e familiare, analizzate dal punto di vista nefrologico, geriatrico e psicologico, che mira non solo a prolungare l'aspettativa di vita ma anche a migliorare la qualità della vita del paziente. La Pianificazione Preventiva della Cura (PCP) è un processo di discussione tra un individuo e il suo medico per quanto riguarda le preoccupazioni, gli obiettivi, le preferenze, la prognosi e la terapia futura [41] [42]. Pertanto risulta fondamentale una corretta informazione al paziente ed ai familiari riguardo alla prognosi, all'aspettativa di vita, alla qualità della vita, ai rischi, ai benefici ed agli oneri della terapia offerta. Per i pazienti in cui si decide di effettuare una terapia conservativa-palliativa è necessaria una attenta gestione del paziente che miri al trattamento dell'anemia, dell'acidosi metabolica, dell'ipertensione, con attenzione all'equilibrio dei fluidi, controllo dei sintomi, soprattutto il dolore, ma anche i problemi di salute mentale, come la depressione, tenendo sempre presente i bisogni spirituali del paziente, infatti la spiritualità e la religiosità svolgono un ruolo importante nel rapporto medico-paziente e nella qualità della vita, arrivando ad una adeguata "fine vita", spesso attraverso una collaborazione tra nefrologo e palliativista, in strutture chiamate *hospice* [43] [44] [45] (full text). La conoscenza prognostica dell'outcome del paziente anziano può indirizzare o influenzare le scelte terapeutiche, ma spesso dipende principalmente dalla natura personale del giudizio clinico. Uno strumento prognostico attualmente utilizzato si basa sulla presenza di cinque variabili quali l'età avanzata, la demenza, la malattia vascolare periferica, la diminuzione di albumina e la risposta 'no' a 'saresti sorpreso se il paziente morisse nei prossimi 6 mesi?' [46]. Negli ultimi anni si sono sviluppati indici come il Multidimensional Prognostic Index (MPI) [47] (full text) che è un indice prognostico di mortalità a breve (1 mese) e lungo-termine (1 anno) basato su informazioni ottenute da una Valutazione Multidimensionale (VMD) del soggetto anziano (Tabella 5), suddividendo in lieve-moderato-severo il rischio di mortalità di un soggetto anziano, aiutando pertanto notevolmente il medico in una così difficile scelta.

Tabella 5. Multidimensional Prognostic Index (MPI)

**L'MPI è calcolato da parametri che valutano i seguenti 8 domini della VMD**

- |   |
|---|
| 1. Activities of Daily Living (ADL)                   |
| 2. Instrumental Activities of Daily Living (IADL)     |
| 3. Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ) |
| 4. Mini Nutritional Assessment (MNA)                  |
| 5. Scala di Exton-Smith                               |
| 6. Comorbidity Index Rating Scale (CIRS)              |
| 7. numero di farmaci                                  |
| 8. stato abitativo                                    |

Abbreviazione: VMD, Valutazione Multidimensionale

## Disturbi neuro-psico-cognitivi

I deficit psicologico-cognitivi hanno un'elevata e crescente prevalenza nei pazienti anziani con MRC in terapia conservativa o sostitutiva (30-80% nei pazienti in HD) [48], anche se sono spesso sotto-diagnosticati [49] [50]. Il quadro clinico è caratterizzato da rallentamento esecutivo e motorio, deficit cognitivi di memoria e linguaggio, ed è attribuito a malattie della sostanza bianca cerebrale, a infarti cerebrali spesso clinicamente silenti [51], ad alterazioni ematochimiche, idroelettrolitiche ed acido base tipiche di questi pazienti [52]. Il deficit cognitivo può compromettere l'aderenza al trattamento interessando l'efficienza delle attività quotidiane, come l'assunzione corretta dei farmaci e le regole alimentari ed è un predittore significativo di elevata morbilità e mortalità nei pazienti in terapia sostitutiva. Inoltre i pazienti con MRC presentano un più elevato tasso di disturbi psicologici come la depressione associata al deficit di Vitamina D e ad una patogenesi infiammatoria [53] (full text). Queste patologie riducono notevolmente la qualità della vita e hanno un impatto negativo sulla compliance del paziente, sull'outcome clinico e quindi sulla spesa sanitaria [54] (full text). Inoltre nella pratica clinica corrente i fattori da misurare per valutare l'appropriatezza degli interventi non sono solo la semplice dicotomia vivo/morto ma interessano anche i sintomi, lo stato generale di salute e la soddisfazione della cura consentendo una buona compliance del paziente con notevole risparmio della spesa sanitaria nazionale. Per tale motivo può essere importante la valutazione delle capacità cognitive, dello stato di salute psicologica e della qualità della vita dei pazienti anziani con MRC attraverso la semplice somministrazione di test diagnostici, come il Mini-Mental State Examination (MMSE) [55], il Montreal Cognitive Assessment (MoCA) [56] (full text), il Geriatric Depression Scale (GDS) [57] e il Short Form 36 Health Survey (SF-36) (Tabella 6), che consentono un successivo invio se necessario a specialisti competenti come geriatri, neurologi, psicologi o psichiatri, infatti anche in questo ambito appare sempre più necessaria la collaborazione di un team multidisciplinare.

## Iperensione arteriosa nel paziente anziano

Più della metà dei pazienti anziani affetti da MRC soffre di ipertensione arteriosa, che può contribuire alla progressione della MRC e ad aumentare il rischio cardiovascolare. Le classificazioni dell'Iperensione Arteriosa, in passato, sia quella del World Health Organization-International Society of Hypertension (WHO-ISH) [58] che quella del Joint National Committee (JNC) [59] (full text), non hanno mai previsto, nessun criterio di differenziazione per età. Solo recentemente il Joint National Committee (Comitato Nazionale Congiunto, JNC) ha pubblicato l'ottava versione delle linee guida per la gestione dell'ipertensione negli adulti, dove per la prima volta vengono segnalati target differenti in base all'età [60], infatti l'American Society of Hypertension (ASH) / International Society of Hypertension (ISH) insieme con le linee guida canadesi, Hypertension Education Program utilizzano un cut-off di età maggiore di 80 anni per un target terapeutico di PA <150/90 mmHg. In Europa, la Società Europea di Cardiologia (ESC) e di Iperensione (ESH) aveva pubblicato lo scorso anno l'aggiornamento delle "Guidelines for the management of arterial hypertension" [61], che assegnavano particolare importanza al fattore età (con orientamenti anche per la classe degli over 80) fornendo specifici target di trattamento, ma a differenza delle raccomandazioni del gruppo JNC 8, hanno aggiunto la variabile della fragilità, raccomandando un approccio su misura per il paziente anziano fragile <80 anni di età utilizzando obiettivi individualizzati [62] (full text).

Particolarmente frequente e quasi caratteristica negli anziani, è l'ipertensione sistolica isolata, con pressione arteriosa sistolica superiore a 159 mmHg e diastolica inferiore a 90



mmHg, con una prevalenza che arriva fino al 23,6% all'età di 80 anni ed è ormai definitivamente accertato che non è un innocuo indice di invecchiamento ma aumenta il rischio cardiovascolare, indicando una ridotta compliance delle grandi arterie [63]. Ulteriori indici prognostici negativi nella popolazione anziana sono l'ipotensione ortostatica, sia sistolica che diastolica, valutata eseguendo determinazioni della pressione arteriosa dopo 1, 3 e 5 minuti di ortostatismo, la aumentata variabilità pressoria nelle 24 ore e le alterazioni del ritmo circadiano che rendono particolarmente indicato effettuare un Monitoraggio pressorio delle 24 ore (ABPM), per la ricerca di episodi di ipotensione, soprattutto ortostatica, post-prandiale e notturna, in quanto se prolungati o ripetuti nel tempo, possono provocare danni ischemici a livello cerebrale [64]. Nell'anziano bisogna inoltre tener conto di fattori come la pseudoipertensione che può sovrastimare i valori di pressione arteriosa alla tradizionale misura indiretta (sfigmomanometrica), in tal caso può essere presente il segno di Osler, ovvero la persistente palpabilità della arteria radiale sclerotica, che appare come un cordoncino rigido non pulsante [65] e la presenza del gap auscultatorio caratterizzato dalla normale comparsa dei toni di Korotkoff durante la desufflazione del manicotto, con successiva scomparsa prima del raggiungimento della pressione diastolica, e ricomparsa a valori inferiori, con sovrastima dei valori diastolici e/o sottostima di quelli sistolici [66]. Questi segni sono un indice di aumentata rigidità della parete arteriosa spesso in associazione con sclerosi e calcificazione dei vasi di medio e grande calibro e soprattutto con la mediocalcinosi di Monckeberg, patologia vascolare associata a calcificazione della tonaca media a livello delle arterie di piccolo calibro, riscontrata frequentemente nei pazienti affetti da MRC e diabete mellito [66]. Nel paziente anziano risulta particolarmente importante per una efficace gestione terapeutica, la stratificazione del rischio cardiovascolare globale, proprio a causa delle frequenti comorbidità. La terapia dell'ipertensione arteriosa con o

**Tabella 6.** Test psicodiagnostici per la valutazione dello stato neuro-psico-cognitivo e della qualità della vita

#### TEST NEURO-PSICO-COGNITIVI

##### Valutazione delle capacità cognitive

##### Montreal Cognitive Assessment (MoCA):

Il MoCA è stato progettato come strumento per un rapido screening del deterioramento cognitivo lieve. Valuta diversi domini cognitivi: attenzione e concentrazione, funzioni esecutive, memoria, linguaggio, abilità visuocostruttive, astrazione, calcolo e orientamento. Il tempo di somministrazione del MoCa è di 10 min. Il massimo punteggio possibile è 30 punti; un punteggio uguale o superiore a 26 è considerato normale.

##### Mini-Mental State Examination (MMSE):

MMSE è un test per la valutazione dei disturbi dell'efficienza intellettiva e della presenza di deterioramento cognitivo. Il MMSE è utilizzato come strumento di screening per la valutazione dei disturbi neuro-psico-cognitivi nei pazienti anziani con MRC. Il test è costituito da trenta item, che fanno riferimento a sette aree cognitive differenti: orientamento nel tempo, orientamento nello spazio, registrazione di parole, attenzione e calcolo, rievocazione, linguaggio, prassia costruttiva

#### VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DELLA VITA E DELLO STATO DI SALUTE

##### Short Form 36 Health Survey (SF-36)

SF-36 è un questionario sullo stato di salute del paziente che è caratterizzato dalla brevità (mediamente il soggetto impiega non più di 10 minuti per la sua compilazione) e dalla precisione (lo strumento è valido e riproducibile). Il questionario SF-36 può essere auto-compilato, o può essere oggetto di una intervista sia telefonica sia faccia-a-faccia.

#### VALUTAZIONE DELLO STATO PSICOLOGICO

##### Geriatric Depression Scale (GDS)

GDS è una tra le più diffuse scale per la valutazione dei sintomi depressivi nell'anziano, ma può essere usata anche nel soggetto con demenza lieve-moderata. È uno strumento composto da 30 elementi che esclude la rilevazione dei sintomi somatici e dei sintomi psicotici. Le risposte sono di tipo alternativo (sì/no) e questo rende lo strumento particolarmente indicato per i soggetti anziani con alterazioni cognitive. Il punteggio varia da 0 (non depresso) a 30 (massima gravità della depressione), con un livello soglia posto a 11, oltre il quale i sintomi depressivi sono clinicamente rilevanti.

senza MRC prevede l'adozione di misure comportamentali, quali una dieta salutare, esercizio fisico moderato, eventuale cessazione dell'abitudine al fumo, riduzione del consumo di alcolici e l'assunzione di farmaci specifici come gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) o i bloccanti del recettore per l'angiotensina (ARBS) nei pazienti con MRC, proteinuria e/o diabete [67]. Nella popolazione anziana, in particolare pazienti in ESRD in trattamento sostitutivo, ed altre categorie di pazienti affetti da patologie croniche, bisogna considerare anche il fenomeno "dell'epidemiologia inversa" o "fattore di rischio paradossale", per cui elevati livelli di BMI, colesterolo e pressione arteriosa sono associati ad un minor rischio di morte tra i pazienti anziani [68]. I meccanismi ipotizzati sono molteplici, migliore stabilità emodinamica negli obesi, protezione delle adipochine verso il TumorNecrosisFactor $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), protezione delle lipoproteine nei confronti delle endotossine, e tossine lipofile sequestrate nel tessuto adiposo. L'epidemiologia inversa dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolare può avere un impatto sulla gestione della popolazione geriatrica, quindi merita ulteriore attenzione e forse nuovi target di tali fattori di rischio dovrebbero essere valutati per la popolazione anziana. Un altro importante aspetto da considerare è il decadimento cognitivo, infatti negli anziani l'ipertensione arteriosa è associata ad un aumento dei tassi di incidenza di demenza, tra cui la malattia di Alzheimer e la demenza vascolare [69] (full text). Nagai et al. [70] hanno riportato una correlazione fra ipertensione arteriosa e demenza, e nello studio HYVET [71] l'indapamide, con o senza perindopril, ha ridotto significativamente non solo il rischio di morte e di eventi cardio e cerebrovascolari ma anche la demenza nel soggetto molto anziano, dato confermato anche dallo studio di Li et al [72] (full text) che ha mostrato come l'uso degli ARBS sia associato ad una significativa riduzione d'incidenza e progressione della malattia d'Alzheimer e della demenza. In caso di ipertensione resistente alla terapia farmacologica, che si verifica quando il target pressorio raccomandato non viene raggiunto in presenza di adeguate misure comportamentali e almeno tre classi di farmaci antipertensivi, compreso un diuretico, assunto alla dose massima raccomandata o massima tollerata [73], può essere utile il dosaggio dell'aldosterone plasmatico (PAC) e dell'attività reninina plasmatica (PRA) (rapporto Aldosterone/renin ratio (ARR) (PAC/PRA) <30-40 ng/dl) per la ricerca dell'iperaldosteronismo secondario, condizione frequente nella popolazione anziana per la presenza di stenosi dell'arteria renale, sindrome delle apnee notturne o altre cause di ipovolemia come scompenso cardiaco, cirrosi epatica, eccessiva terapia diuretica etc. [74]. Questa valutazione risulta importante considerando che l'aldosterone determina un quadro di infiammazione e fibrosi sistemica in particolare a livello dei cardiomiociti e delle cellule muscolari lisce vascolari ed è responsabile anche dello sviluppo della sindrome metabolica con ipertensione, disfunzione endoteliale e resistenza all'insulina, aumentando notevolmente la morbilità e la mortalità cardiovascolare [75]. Pertanto questi pazienti potrebbero trarre giovamento da una terapia con farmaci antialdosteronici oltre alla eventuale correzione della patologia ritenuta responsabile [76].

## Trapianto renale nel paziente anziano

Il trapianto di rene è la terapia di scelta per un paziente con ESRD, spesso anche in un paziente anziano, ma sebbene il numero di pazienti con ESRD è in costante aumento, il numero totale di trapianti di rene rimane quasi invariato [77]. Con una carenza di organi persistente e tassi di scarto elevati, negli ultimi anni si è cercato di estendere l'età del donatore e l'età del ricevente, utilizzando la donazione di organi marginali e l'utilizzo di trapianto di rene doppio per ottimizzare i risultati [78]. Pertanto sono stati utilizzati reni normalmente rifiutati per il trapianto: innesti non ottimali da donatore cadavere, donatori a cuore non battente, donatori marginali come anziani, ipertesi, diabetici, obesi, affetti da nefrolitiasi, o donatori viventi con una storia di tumore maligno, con potenziali infezioni trasmissibili o

con cisti renali [79]. Il Senior Program Eurotransplant [80] (full text) è stato stabilito come un sistema di ripartizione 'vecchio per vecchio' sottolineando l'importanza di mantenere brevi tempi d'ischemia a freddo e tecniche di conservazione e allocazione innovative. I problemi più comuni con l'utilizzo di reni non ottimali nel trapianto renale, sono il ritardo nella ripresa di funzionalità dell'organo e il fallimento del trapianto a breve o lungo termine, anche se i primi risultati a lungo termine mostrano una eguale sopravvivenza sia del paziente che dell'organo trapiantato rispetto ai trapianti non marginali, ovviamente se effettuata una adeguata e standardizzata valutazione bioptica pre-trapianto [81] [82] (full text), consentendo una riduzione delle liste di attesa.

## Patologie oncologiche nel paziente anziano e conseguenti nefropatie

Nel paziente anziano risulta molto frequente la patologia oncologica che può presentare molteplici complicanze a livello renale: farmacologiche, ostruttive, chirurgiche, e in caso di nefrectomia un frequente peggioramento della funzione renale per scarsa capacità compensatoria dell'organo vicariante con una funzione già parzialmente compromessa [83]. Inoltre vi sono patologie tumorali, come il mieloma multiplo, che è la seconda forma più comune di tumore maligno ematologico dopo il linfoma non-Hodgkin, che possono coinvolgere direttamente il rene, e rappresenta la malattia ematologica più spesso associata ad insufficienza renale acuta, oltre ad essere in costante crescita nella popolazione anziana [84]. Bisogna anche considerare la eliminazione, spesso renale, dei farmaci chemioterapici e/o biologici, pertanto la compromissione renale acuta o cronica può ritardare e/o impedire la corretta somministrazione dei farmaci richiesti per trattare la patologia oncologica. Inoltre possono essere presenti problematiche legate alla ostruzione a livello renale o delle vie urinarie per aderenze dovute alla masse tumorali e/o ad interventi chirurgici [85] (full text).

## Insufficienza renale acuta nell'anziano

Il rischio di sviluppare un danno renale acuto è significativamente aumentato negli anziani, sia per i cambiamenti anatomo-funzionali renali e sistemici dovuti all'età, che per le comorbidità e la terapia farmacologica [86], infatti uno studio condotto su 430 pazienti ha mostrato il danno renale acuto come la causa più frequente di biopsia renale nel paziente anziano [87] (full text). L'eziologia dell'insufficienza renale acuta (IRA) è spesso multifattoriale, anche se in talune situazioni si può riconoscere un'eziologia specifica. Tra le più frequenti cause di IRA nell'anziano, con una prevalenza fino all' 11% in ambiente ospedaliero con conseguente prolungamento dei tempi di degenza ed aumento della morbilità e mortalità, è la contrast induced nephropathy (CIN) [88] (full text), determinata dall'utilizzo sempre più frequente in radiologia diagnostica e interventistica del mezzo di contrasto (mdc) iodato somministrato per via endovenosa e/o endoarteriosa. Attualmente l'incidenza di CIN negli anziani è stimata intorno al 6%- 14% [89] (full text), infatti l'età è un fattore predittivo indipendente, con un rischio cinque volte maggiore nei pazienti di età superiore ai settanta anni, indipendentemente dagli altri fattori di rischio, come il diabete, la MRC, l'ipercalcemia, le infezioni, la disidratazione e la proteinuria, peraltro maggiormente presenti nei pazienti anziani. Andranno inoltre ricercate anche le nefropatie associate alla presenza di una componente monoclonale o di una paraproteina prodotta in eccesso (mieloma multiplo, gammopatia monoclonale, Waldstrom, amiloidosi, malattia da deposito di catene leggere etc.), in quanto responsabili della cast nephropathy [90]. Attualmente queste patologie non rappresentano più una controindicazione assoluta ad eseguire una indagine con mdc iodato, anche perché vengono utilizzati prevalentemente mdc non ionici dotati

di maggior tollerabilità. La prevenzione della CIN richiede dunque l'identificazione dei pazienti suscettibili di un danno renale acuto, l'eliminazione di fattori di rischio e le opportune misure di follow-up, oltre agli ormai abbastanza standardizzati protocolli di idratazione [91] (full text). In caso di peggioramento della funzione renale andranno considerate anche altre cause come la malattia renale ateroembolica spesso sottodiagnosticata, la cui esatta incidenza non è ancora del tutto nota [92]. Il rilascio di placche di colesterolo nel circolo sistemico, può avvenire spontaneamente, dopo procedure intravascolari o dopo l'utilizzo di farmaci anticoagulanti e trombolitici [93] (full text). Dal punto di vista storico, Panum per primo ha descritto questa patologia nel 1862 [94], nel 1945, Flory ha pubblicato una serie di studi autoptici [95] e successivamente, Thurlbeck e Castlemann hanno riportato un'incidenza del 4% nei soggetti di età superiore ai 65anni con lieve aterosclerosi [96]. Attualmente la prevalenza autoptica è piuttosto elevata, 15-17% nei pazienti con più di 65 anni e aterosclerosi severa, ma arriva al 31-33% nei pazienti con aneurisma aortico e dopo manipolazione aortica (arteriografie, coronarografie, angioplastiche o chirurgia degli aneurismi aortici) [97], le possibili ragioni includono una maggiore consapevolezza clinica, una maggiore longevità dei pazienti con malattia vascolare aterosclerotica, l'aumento del numero di procedure vascolari invasive e il maggiore uso di trombolitici e anticoagulanti nella pratica clinica [98]. La natura sistemica della malattia ateroembolica rende difficile la diagnosi, anche se la triade classica di un evento scatenante, IRA e lesioni cutanee, sono fortemente indicativi di questa patologia. L'eosinofilia supporta ulteriormente la diagnosi, di solito confermata dalla biopsia di un organo colpito o dal ritrovamento di cristalli di colesterolo nella circolazione retinica con esame fondoscopico [93] (full text).

La politerapia per la gestione di malattie croniche, ovvero l'uso combinato di numerosi farmaci (antibiotici, antipertensivi, anti-infiammatori non steroidei, anticoagulanti, chemioterapici, biologici, antiretrovirali, stabilizzatori dell'umore, immunosoppressori etc), è comune nei pazienti anziani con aumento del rischio di eventi avversi e interazioni farmacologiche oltre alla ridotta aderenza alla terapia, contribuendo ad uno scarso controllo della malattia, a ricoveri ricorrenti, e ad una aumentata mortalità [99] (full text) [100]. I differenti farmaci possono creare un danno renale agendo in maniera differente, infatti l'IRA può essere dovuta ad un'ipersensibilità acuta o ad una intossicazione cronica da accumulo (nefropatia tubulointerstiziale cronica, spesso dovuta all'abuso di FANS), dove il danno tubulo-interstiziale è proporzionale alla dose e alla durata dell'esposizione al farmaco (Dose-dipendente) [101] (full text). Il litio (farmaco stabilizzatore dell'umore usato nel disturbo bipolare) può provocare un diabete insipido nefrogenico per tossicità sui tubuli collettori (interferenza con l'azione dell'ADH, ridotta espressione delle acquaporine), determinando delle microcisti nei tubuli distali e collettori fino a provocare fibrosi interstiziale diffusa [102]. Ciclosporina e Tacrolimus, possono portare ad un danno renale acuto da sovradosaggio o ad un danno renale cronico dopo prolungata assunzione, con fibrosi interstiziale localizzata o diffusa e ialinosi arteriolare che si manifesta con danno tubulare e successivamente glomerulare con riduzione del eGFR [103] (full text). L'uso di farmaci che alterano l'emodinamica renale è una causa crescente di IRA negli anziani, infatti gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) e i sartani (ARB) sono ampiamente utilizzati, così come i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) che determinando una inibizione a livello della ciclossigenasi, alterano il flusso plasmatico renale e quindi il filtrato glomerulare, soprattutto nei pazienti con volemia ridotta, condizione spesso presente nella popolazione anziana [104] (full text). Esistono anche patologie più rare da metalli pesanti dovute ad esposizioni prolungate per motivi occupazionali (fonderie, fabbrica di vernici, porcellane, batterie) o ambientali (condutture idriche o alimenti coltivati in zone inquinate) [105].

In un paziente anziano con una fisiologica riduzione del flusso plasmatico renale e del filtrato glomerulare ed una ridotta riserva renale rispetto al paziente giovane, una ulteriore riduzione della perfusione renale associata all'attività simpatica ed al rilascio di sostanze vasoconstrictrici durante una ipotensione acuta può portare ad un quadro di IRA. La disidratazione, la redistribuzione interna dei liquidi, la riduzione della gittata cardiaca e l'utilizzo di alcuni farmaci, sono responsabili della maggioranza degli episodi di IRA nella popolazione geriatrica [106]. Tra le cause più frequenti di disidratazione vi sono vomito, diarrea, emorragie, o sudorazione eccessiva, associati ad un introito insufficiente di liquidi e / o ad un uso improprio di diuretici. In uno studio condotto su 122 pazienti di età superiore ai 70 anni, più della metà dei casi di IRA era secondaria a disidratazione [107] (full text). Nei pazienti anziani vi è inoltre una diminuita capacità di concentrazione urinaria, la perdita della regolazione del senso della sete, per un fisiologica alterazione a livello del tubulo distale renale e dell'ipotalamo cerebrale, una redistribuzione interna dei liquidi e una ipoproteinemica [108] (full text). La disidratazione negli anziani rappresenta un fattore indipendente di maggior spesa sanitaria, ed è direttamente associata ad un aumento dei ricoveri in ambiente ospedaliero e in terapia intensiva, e soprattutto nei pazienti con moderata o grave iponatremia, ad un aumento del tasso di riospedalizzazione, con una aumentata mortalità, pertanto rappresenta un potenziale bersaglio per un intervento di riduzione della spesa sanitaria e per migliorare la qualità di vita dei pazienti [86] [108] (full text).

L'ostruzione delle vie urinarie è una condizione la cui prevalenza aumenta con l'aumentare dell'età, interessando prevalentemente la popolazione geriatrica ed è principalmente dovuta a iperplasia prostatica benigna, vescica neurogena, carcinoma della prostata, neoplasie pelviche o retro-peritoneali (linfoma, carcinoma della vescica, cervice, utero, ovaie o retto). L'iperplasia prostatica benigna colpisce il 50% dei soggetti di età compresa tra 50 anni e 90 anni e il 90% dei soggetti ultranovantenni [109]. L'ostruzione delle vie urinarie può anche essere dovuta alla presenza di calcolosi, nefropatia da urati (forma acuta e cronica), nefropatia ipercalcemica e nefrocalcinosi da iperparatiroidismo primitivo o secondario (negli anziani, prevalentemente secondario), mieloma multiplo, sarcoidosi, metastasi ossee osteoblastiche, sindromi paraneoplastiche, aumento di assunzione di calcio con la dieta, intossicazione da vitamina D, oppure può essere determinata da radiazioni, in genere conseguenti a irradiazione terapeutica per tumori della regione renale o retroperitoneale. Le nefropatie da ipercalcemia e iperuricemia si possono presentare anche in corso di crisi blastiche o nel trattamento con chemioterapici dei tumori ematologici per lisi cellulare [110] (full text).

La patologia ostruttiva si può manifestare in modo asintomatico, con scarsi sintomi clinici oppure con un quadro di IRA anche se solo in una piccola percentuale di pazienti si verifica una progressione verso l'ESRD. Le principali complicanze sono le sovrainfezioni e la terapia è, se possibile, la rimozione della causa ostruttiva e/o la risoluzione della patologia di base [111] [112].

Le infezioni delle vie urinarie sono una delle principali cause di morbilità e di spesa sanitaria in pazienti di tutte le età, spesso sottovalutata nella popolazione geriatrica, dove rappresentano invece una delle più importanti cause di mortalità ospedaliera per shock settico [113] (full text). I principali fattori di rischio sono il cateterismo a permanenza e/o le manovre strumentali, le disfunzioni neurologiche vescicali (derivanti da traumi spinali, patologie degenerative, neuropatie periferiche), il diabete mellito per le alterazioni metaboliche e per la ridotta fagocitosi (glicosuria, neuropatia), il trapianto renale a causa della terapia immunosoppressiva (devono essere ricercati agenti come poliomavirus, citomegalovirus etc.) e le uropatie ostruttive, per la stasi urinaria e per la riduzione del potere battericida della mucosa vescicale, situazioni frequentemente riscontrate nei pazienti anziani e il re-

flusso vescico-ureterale, maggiormente riscontrato nei pazienti giovani ma spesso misconosciuto negli anziani [113] (full text) [114].

## Conclusioni

La popolazione geriatrica presenta delle problematiche peculiari e/o particolarmente frequenti che bisogna considerare sia dal punto di vista diagnostico che terapeutico, come le alterazioni dello stato nutrizionale, del sistema muscolare, dello stato neurologico e psicologico, tenendo conto anche dello stato spirituale del paziente. Infatti attualmente non è possibile concentrarsi solo sulla sopravvivenza del paziente ma bisogna ottenere una buona qualità della vita fino a concordare con il paziente e i suoi familiari, se possibile una adeguata “fine vita”. Pertanto sempre più è necessario un lavoro in team con geriatri, nutrizionisti, palliativisti, psicologi, psichiatri e neurologi per consentire una qualità della vita adeguata con un miglior rapporto medico/paziente, una maggiore aderenza alla terapia e quindi un risparmio della spesa sanitaria, tenendo presente la crescente numerosità della popolazione geriatrica mondiale.

## Bibliografia

- [1] Hallan SI, Orth SR The conundrum of chronic kidney disease classification and end-stage renal risk prediction in the elderly--what is the right approach? *Nephron. Clinical practice* 2010;116(4):c307-16 (full text)
- [2] Coresh J, Selvin E, Stevens LA et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007 Nov 7;298(17):2038-47
- [3] De Nicola L, Donfrancesco C, Minutolo R et al. [Epidemiology of chronic kidney disease in Italy: current state and contribution of the CARHES study]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia* 2011 Jul-Aug;28(4):401-7
- [4] Eckardt KU, Berns JS, Rocco MV et al. Definition and classification of CKD: the debate should be about patient prognosis--a position statement from KDOQI and KDIGO. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2009 Jun;53(6):915-20
- [5] Raymond NT, Zehnder D, Smith SC et al. Elevated relative mortality risk with mild-to-moderate chronic kidney disease decreases with age. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2007 Nov;22(11):3214-20 (full text)
- [6] Coresh J, Astor BC, Greene T et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2003 Jan;41(1):1-12
- [7] Mills KT, Xu Y, Zhang W et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney international* 2015 Nov;88(5):950-7
- [8] Murakata Y, Fujimaki T, Yamada Y et al. Age-related changes in clinical parameters and their associations with common complex diseases. *Biomedical reports* 2015 Nov;3(6):767-777
- [9] McLachlan M, Wasserman P Changes in sizes and distensibility of the aging kidney. *The British journal of radiology* 1981 Jun;54(642):488-91
- [10] Musso CG, Oreopoulos DG Aging and physiological changes of the kidneys including changes in glomerular filtration rate. *Nephron. Physiology* 2011;119 Suppl 1:p1-5 (full text)
- [11] Yang HC, Fogo AB Fibrosis and renal aging. *Kidney international supplements* 2014 Nov;4(1):75-78
- [12] Rule AD, Cornell LD, Poggio ED et al. Senile nephrosclerosis--does it explain the decline in glomerular filtration rate with aging? *Nephron. Physiology* 2011;119 Suppl 1:p6-11 (full text)
- [13] Alexandre Tda S, Duarte YA, Santos JL et al. Sarcopenia according to the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWG-SOP) versus dynapenia as a risk factor for mortality in the elderly. *The journal of nutrition, health & aging* 2014;18(8):751-6
- [14] Biolo G, Cederholm T, Muscaritoli M et al. Muscle contractile and metabolic dysfunction is a common feature of sarcopenia of aging and chronic diseases: from sarcopenic obesity to cachexia. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2014 Oct;33(5):737-48
- [15] Zembroni-Lacny A, Dziubek W, Rogowski Ł et al. Sarcopenia: monitoring, molecular mechanisms, and physical intervention. *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca* 2014;63(6):683-91 (full text)
- [16] Kim JE, Lee YH, Huh JH et al. Early-stage chronic kidney disease, insulin resistance, and osteoporosis as risk factors of sarcopenia in aged population: the fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV), 2008-2009. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2014 Sep;25(9):2189-98
- [17] Kim JK, Choi SR, Choi MJ et al. Prevalence of and factors associated with sarcopenia in elderly patients with end-stage renal

- disease. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2014 Feb;33(1):64-8
- [18] Chauveau P, Moreau K, Lasseur C et al. [Sarcopenia or uremic myopathy in CKD patients]. *Nephrologie & therapeutique* 2015 Nov 17;
- [19] Fahal IH Uraemic sarcopenia: aetiology and implications. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2014 Sep;29(9):1655-65
- [20] Patel SS, Molnar MZ, Tayek JA et al. Serum creatinine as a marker of muscle mass in chronic kidney disease: results of a cross-sectional study and review of literature. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle* 2013 Mar;4(1):19-29 (full text)
- [21] Kalantar-Zadeh K, Cano NJ, Budde K et al. Diets and enteral supplements for improving outcomes in chronic kidney disease. *Nature reviews. Nephrology* 2011 May 31;7(7):369-84
- [22] Cerri AP, Bellelli G, Mazzone A et al. Sarcopenia and malnutrition in acutely ill hospitalized elderly: Prevalence and outcomes. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2015 Aug;34(4):745-51
- [23] Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age and ageing* 2014 Nov;43(6):748-59 (full text)
- [24] Jadeja YP, Kher V Protein energy wasting in chronic kidney disease: An update with focus on nutritional interventions to improve outcomes. *Indian journal of endocrinology and metabolism* 2012 Mar;16(2):246-51 (full text)
- [25] Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G et al. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2003 Nov;42(5):864-81
- [26] Kovesdy CP, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K et al. Management of protein-energy wasting in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: reconciling low protein intake with nutritional therapy. *The American journal of clinical nutrition* 2013 Jun;97(6):1163-77 (full text)
- [27] Riella MC Nutritional evaluation of patients receiving dialysis for the management of protein-energy wasting: what is old and what is new? *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 2013 May;23(3):195-8
- [28] Fried LP, Tangen CM, Walston J et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 2001 Mar;56(3):M146-56
- [29] Kim JC, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD et al. Frailty and protein-energy wasting in elderly patients with end stage kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2013 Feb;24(3):337-51 (full text)
- [30] Painter P, Marcus RL Assessing physical function and physical activity in patients with CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2013 May;8(5):861-72 (full text)
- [31] Schmidt RJ Informing our elders about dialysis: is an age-attuned approach warranted? *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2012 Jan;7(1):185-91 (full text)
- [32] Shum CK, Tam KF, Chak WL et al. Outcomes in older adults with stage 5 chronic kidney disease: comparison of peritoneal dialysis and conservative management. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 2014 Mar;69(3):308-14
- [33] Brunori G Treatment of chronic kidney disease in the elderly: diet or conservative management. *Journal of nephrology* 2012;25 Suppl 19:S28-31
- [34] Hussain JA, Mooney A, Russon L et al. Comparison of survival analysis and palliative care involvement in patients aged over 70 years choosing conservative management or renal replacement therapy in advanced chronic kidney disease. *Palliative medicine* 2013 Oct;27(9):829-39
- [35] Fassett RG Current and emerging treatment options for the elderly patient with chronic kidney disease. *Clinical interventions in aging* 2014;9:191-9 (full text)
- [36] Beben T, Rifkin DE The Elderly are Different: Initiating Dialysis in Frail Geriatric Patients. *Seminars in dialysis* 2015 May-Jun;28(3):221-3
- [37] Treit K, Lam D, O'Hare AM et al. Timing of dialysis initiation in the geriatric population: toward a patient-centered approach. *Seminars in dialysis* 2013 Nov-Dec;26(6):682-9
- [38] Farragher J, Jassal SV Rehabilitation of the geriatric dialysis patient. *Seminars in dialysis* 2012 Nov-Dec;25(6):649-56
- [39] Foote C, Kotwal S, Gallagher M et al. Survival outcomes of supportive care versus dialysis therapies for elderly patients with end-stage kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton, Vic.)* 2016 Mar;21(3):241-53
- [40] Power A, Brown E Optimising treatment of end-stage renal disease in the elderly. *Nephron. Clinical practice* 2013;124(3-4):202-8 (full text)
- [41] Brunori G. Terapia nutrizionale nell'IRC in fase conservativa: suggerimenti di pratica clinica e di applicazione delle Linee Guida. *G Ital Nefrol* 2013; 30 (Suppl. 59): 1-11. 58.
- [42] Musso CG, Trigka K, Dousdampanis P et al. Therapeutic alternatives and palliative care for advanced renal disease in the very elderly: a review of the literature. *International urology and nephrology* 2015 Apr;47(4):647-54
- [43] Walker SR, Wagner M, Tangri N et al. Chronic kidney disease, frailty, and unsuccessful aging: a review. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 2014 Nov;24(6):364-70
- [44] Rodriguez Villarreal I, Ortega O, Hinojosa J et al. Geriatric assessment for therapeutic decision-making regarding renal replacement in elderly patients with advanced chronic kidney disease. *Nephron. Clinical practice* 2014;128(1-2):73-8
- [45] Lucchetti G, Almeida LG, Granero AL et al. [Spirituality for dialysis patients: should the nephrologist address?]. *Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia* 2010 Mar;32(1):126-30 (full text)
- [46] Hall RK, O'Hare AM, Anderson RA et al. End-stage renal disease in nursing homes: a systematic review. *Journal of the American Medical Directors Association* 2013 Apr;14(4):242-7
- [47] Angleman SB, Santoni G, Pilotto A et al. Multidimensional Prognostic Index in Association with Future Mortality and Number of Hospital Days in a Population-Based Sample of Older Adults: Results of the EU Funded MPI\_AGE Project. *PLoS one* 2015;10(7):e0133789 (full text)
- [48] Hermann DM, Kribben A, Bruck H et al. Cognitive impairment in chronic kidney disease: clinical findings, risk factors and

consequences for patient care. *Journal of neural transmission* (Vienna, Austria : 1996) 2014 Jun;121(6):627-32

[49] Banerjee G, Karia S, Varley J et al. Cognitive impairment in elderly renal inpatients: an under-identified phenomenon. *Nephron. Clinical practice* 2014;126(1):19-23

[50] Murray AM, Knopman DS Cognitive impairment in CKD: no longer an occult burden. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2010 Oct;56(4):615-8

[51] Sehgal AR, Grey SF, DeOreo PB et al. Prevalence, recognition, and implications of mental impairment among hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1997 Jul;30(1):41-9

[52] Zammit AR, Katz MJ, Lai JY et al. Association between renal function and cognitive ability domains in the Einstein aging study: a cross-sectional analysis. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 2015 Jun;70(6):764-70

[53] Lacson E Jr, Bruce L, Li NC et al. Depressive affect and hospitalization risk in incident hemodialysis patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2014 Oct 7;9(10):1713-9 (full text)

[54] Ibrahim N, Teo SS, Che Din N et al. The Role of Personality and Social Support in Health-Related Quality of Life in Chronic Kidney Disease Patients. *PloS one* 2015;10(7):e0129015 (full text)

[55] Murea M, Hsu FC, Cox AJ et al. Structural and functional assessment of the brain in European Americans with mild-to-moderate kidney disease: Diabetes Heart Study-MIND. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2015 Aug;30(8):1322-9

[56] Tiffin-Richards FE, Costa AS, Holschbach B et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) - a sensitive screening instrument for detecting cognitive impairment in chronic hemodialysis patients. *PloS one* 2014;9(10):e106700 (full text)

[57] Feng L, Yap KB, Ng TP et al. Depressive symptoms in older adults with chronic kidney disease: mortality, quality of life outcomes, and correlates. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 2013 Jun;21(6):570-9

[58] 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *Journal of hypertension* 1999 Feb;17(2):151-83

[59] National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on Hypertension in the Elderly. National High Blood Pressure Education Program Working Group. *Hypertension* 1994 Mar;23(3):275-85 (full text)

[60] Abel N, Contino K, Jain N et al. Eighth Joint National Committee (JNC-8) Guidelines and the Outpatient Management of Hypertension in the African-American Population. *North American journal of medical sciences* 2015 Oct;7(10):438-45

[61] ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of hypertension* 2013 Oct;31(10):1925-38

[62] Kovell LC, Ahmed HM, Misra S et al. US Hypertension Management Guidelines: A Review of the Recent Past and Recommendations for the Future. *Journal of the American Heart Association* 2015 Dec 7;4(12) (full text)

[63] Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991 Jun 26;265(24):3255-64

[64] Ungar A., Salti F., Di Bari M., Di Iorio A. Linee Guida sull'ipertensione arteriosa nell'anziano *Giorn Gerontol* 2000; 48: 197-203.

[65] Hla KM, Feussner JR Screening for pseudohypertension. A quantitative, noninvasive approach. *Archives of internal medicine* 1988 Mar;148(3):673-6

[66] Cavallini MC, Roman MJ, Blank SG et al. Association of the auscultatory gap with vascular disease in hypertensive patients. *Annals of internal medicine* 1996 May 15;124(10):877-83

[67] James PA, Oparil S, Carter BL et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014 Feb 5;311(5):507-20

[68] Ahmadi SF, Streja E, Zahmatkesh G et al. Reverse Epidemiology of Traditional Cardiovascular Risk Factors in the Geriatric Population. *Journal of the American Medical Directors Association* 2015 Nov 1;16(11):933-9

[69] Igase M, Kohara K, Miki T et al. The Association between Hypertension and Dementia in the Elderly. *International journal of hypertension* 2012;2012:320648 (full text)

[70] Nagai M, Hoshida S, Kario K et al. Hypertension and dementia. *American journal of hypertension* 2010 Feb;23(2):116-24

[71] Peters R, Beckett N, Fagard R et al. Increased pulse pressure linked to dementia: further results from the Hypertension in the Very Elderly Trial - HYVET. *Journal of hypertension* 2013 Sep;31(9):1868-75

[72] Li NC, Lee A, Whitmer RA et al. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis. *BMJ (Clinical research ed.)* 2010 Jan 12;340:b5465 (full text)

[73] Martins LC, Figueiredo VN, Quinaglia T et al. Characteristics of resistant hypertension: ageing, body mass index, hyperaldosteronism, cardiac hypertrophy and vascular stiffness. *Journal of human hypertension* 2011 Sep;25(9):532-8

[74] Rossi G, Boscaro M, Ronconi V et al. Aldosterone as a cardiovascular risk factor. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 2005 Apr;16(3):104-7

[75] Luo Q, Li NF, Yao XG et al. Potential effects of age on screening for primary aldosteronism. *Journal of human hypertension* 2016 Jan;30(1):53-61

[76] Nishizaka MK, Calhoun DA The role of aldosterone antagonists in the management of resistant hypertension. *Current hypertension reports* 2005 Oct;7(5):343-7

[77] Denecke C, Biebl M, Pratschke J et al. Optimizing clinical utilization and allocation of older kidneys. *Current opinion in organ transplantation* 2015 Aug;20(4):431-7

[78] Bozkurt B, Kılıç M Marginal Donors in Renal Transplantation. *Transplantation proceedings* 2015 Jun;47(5):1273-81



- [79] McAdams-DeMarco MA, James N, Salter ML et al. Trends in kidney transplant outcomes in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 2014 Dec;62(12):2235-42
- [80] Bahde R, Vowinkel T, Unser J et al. Prognostic factors for kidney allograft survival in the Eurotransplant Senior Program. *Annals of transplantation* 2014 May 1;19:201-9 (full text)
- [81] Maggiore U, Cravedi P The marginal kidney donor. *Current opinion in organ transplantation* 2014 Aug;19(4):372-80
- [82] Gandolfini I, Buzio C, Zanelli P et al. The Kidney Donor Profile Index (KDPI) of marginal donors allocated by standardized pretransplant donor biopsy assessment: distribution and association with graft outcomes. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2014 Nov;14(11):2515-25 (full text)
- [83] Larcher A, Fossati N, Tian Z et al. Prediction of Complications Following Partial Nephrectomy: Implications for Ablative Techniques Candidates. *European urology* 2015 Jul 20;
- [84] De Sanctis LB, Sestigiani E, Sgarlato V et al. [Renal involvement in monoclonal gammopathy and multiple myeloma]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia* 2010 Sep-Oct;27 Suppl 50:S19-33
- [85] Pajenda S, Ilhan-Mutlu A, Preusser M et al. NephroCheck data compared to serum creatinine in various clinical settings. *BMC nephrology* 2015 Dec 9;16(1):206 (full text)
- [86] Chronopoulos A, Rosner MH, Cruz DN et al. Acute kidney injury in the elderly: a review. *Contributions to nephrology* 2010;165:315-21
- [87] Zhu P, Zhou FD, Zhao MH et al. The renal histopathology spectrum of elderly patients with kidney diseases: a study of 430 patients in a single Chinese center. *Medicine* 2014 Dec;93(28):e226 (full text)
- [88] Alsafi A, Alsafi Z, Lakhani A et al. Changes in renal function in elderly patients following intravenous iodinated contrast administration: a retrospective study. *Radiology research and practice* 2014;2014:459583 (full text)
- [89] Solomon R, Dauerman HL Contrast-induced acute kidney injury. *Circulation* 2010 Dec 7;122(23):2451-5 (full text)
- [90] Tropeano F, Leoncini M, Toso A et al. Impact of Rosuvastatin in Contrast-Induced Acute Kidney Injury in the Elderly: Post Hoc Analysis of the PRATO-ACS Trial. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics* 2016 Mar;21(2):159-66
- [91] Dabare D, Banihani M, Gibbs P et al. Does bicarbonate prevent contrast-induced nephropathy in cardiovascular patients undergoing contrast imaging? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2013 Dec;17(6):1028-35 (full text)
- [92] Nasri H, Mubarak M Contrast induced nephropathy has to be differentiated from kidney injury due to atheroembolic disease. *Journal of renal injury prevention* 2013;2(3):107-8
- [93] Modi KS, Rao VK Atheroembolic renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2001 Aug;12(8):1781-7 (full text)
- [94] Panum PL. Experimentelle Beiträge zur Lehre von der EmbolieVirchows. *Arch Pathol Anat Physiol* 1862; 25: 308-310
- [95] Flory CM Arterial Occlusions Produced by Emboli from Eroded Aortic Atheromatous Plaques. *The American journal of pathology* 1945 May;21(3):549-65
- [96] THURLBECK WM, CASTLEMAN B Atheromatous emboli to the kidneys after aortic surgery. *The New England journal of medicine* 1957 Sep 5;257(10):442-7
- [97] Granata A, Insalaco M, Di Pietro F et al. [Atheroembolism renal disease: diagnosis and etiologic factors]. *La Clinica terapeutica* 2012 Jul;163(4):313-22
- [98] Crosson JT, Modi KS, Vanikar A: Histopathologic evaluation of atheroembolic renal disease (AERD). *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 534A
- [99] Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ (Clinical research ed.)* 2006 Jul 1;333(7557):15 (full text)
- [100] Pasina L, Brucato AL, Falcone C et al. Medication non-adherence among elderly patients newly discharged and receiving polypharmacy. *Drugs & aging* 2014 Apr;31(4):283-9
- [101] Chao CT, Tsai HB, Wu CY et al. Cumulative Cardiovascular Polypharmacy Is Associated With the Risk of Acute Kidney Injury in Elderly Patients. *Medicine* 2015 Aug;94(31):e1251 (full text)
- [102] Trepiccione F, Christensen BM Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: new clinical and experimental findings. *Journal of nephrology* 2010 Nov-Dec;23 Suppl 16:S43-8
- [103] Sharma A, Jain S, Gupta R et al. Ultrastructural alterations in endothelial mitochondria are associated with enhanced nitrotyrosine accumulation and progressive reduction of VEGF expression in sequential protocol renal allograft biopsies with calcineurin inhibitor toxicity. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2010 Apr 1;23(4):407-16 (full text)
- [104] Griffin MR, Yared A, Ray WA et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *American journal of epidemiology* 2000 Mar 1;151(5):488-96 (full text)
- [105] Ailabouni W, Eknayan G Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acute renal failure in the elderly. A risk-benefit assessment. *Drugs & aging* 1996 Nov;9(5):341-51
- [106] Frangeskou M, Lopez-Valcarcel B, Serra-Majem L et al. Dehydration in the Elderly: A Review Focused on Economic Burden. *The journal of nutrition, health & aging* 2015 Jun;19(6):619-27
- [107] Pascual J, Liaño F, Ortuño J et al. The elderly patient with acute renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 1995 Aug;6(2):144-53 (full text)
- [108] El-Sharkawy AM, Sahota O, Maughan RJ et al. The pathophysiology of fluid and electrolyte balance in the older adult surgical patient. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2014 Feb;33(1):6-13 (full text)
- [109] Tseng TY, Stoller ML Obstructive uropathy. *Clinics in geriatric medicine* 2009 Aug;25(3):437-43
- [110] Farias ML, Delgado AG, Rosenthal D et al. Changes in renal hemodynamics and tubular function of surgically cured primary hyperparathyroid patients are probably due to chronic hypercalcemic nephropathy. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 1998 Nov;13(11):1679-86 (full text)
- [111] Lee JK, Chuang MJ, Lu CC et al. Parathyroid hormone and parathyroid hormone related protein assays in the investigation of

hypercalcemic patients in hospital in a Chinese population. Journal of endocrinological investigation 1997 Jul-Aug;20(7):404-9

[112] Kao PC, Klee GG, Taylor RL et al. Parathyroid hormone-related peptide in plasma of patients with hypercalcemia and malignant lesions. Mayo Clinic proceedings 1990 Nov;65(11):1399-407

[113] Kang SC, Tsao HM, Liu CT et al. The characteristics of acute pyelonephritis in geriatric patients: experiences in rural northeastern Taiwan. The Tohoku journal of experimental medicine 2008 Jan;214(1):61-7 (full text)

[114] Rollino C. [Acute pyelonephritis in adults]. G Ital Nefrol. 2007 Mar-Apr;24(2):121-31.