

L'approccio al malato con rene policistico: le basi razionali per un network sulla malattia

Marco Galliani¹, Silvana Chicca¹, Elio Vitaliano¹, Antonio Paone¹, Maria Elena Tosti², Alfonso Mele² a nome del Working Group ALAMMU

¹U.O.C. Nefrologia Dialisi e Litotrissia, Ospedale Sandro Pertini, Roma

²Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

THE APPROACH TO PATIENTS WITH POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE: THE RATIONAL BASES FOR AN INFORMATION NETWORK ON THE DISEASE

Abstract. Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most relevant hereditary disease in Nephrology being common in patients with renal failure or in hemodialysis. The disease has significant comorbidities complicating the everyday life of patients, and is characterized by a disabling set of symptoms: acute or chronic pain, abdominal obstruction, and gastrointestinal disorders.

The natural history of the disease is still unknown, thus making it hard to plan and design the appropriate clinical approaches.

A modern information network as well as a web database, aimed at gathering a variety of patient information (clinical and epidemiological), could be a valuable tool to identify more easily patients suffering from the disease and, thus, improve clinical management.

Key words: Polycystic kidney disease, Genetics, Observational study, Ethical committee

Conflict of interest: None.

Financial support: None.

Accettato: 3 Ottobre 2014



Galliani Marco

Introduzione

Il rene policistico dell'adulto (ADPKD), è una delle malattie genetiche più comuni (1) ed è la principale causa genetica di insufficienza renale dell'adulto. Rappresenta, nel mondo, la causa di terapia sostitutiva emodialitica nel 7-10% dei pazienti (2). La caratteristica principale di questa malattia è il formarsi di cisti in entrambi i reni che tendono progressivamente a sostituire tutto il parenchima renale sano. Si tratta di una malattia ad esordio tardivo: in genere i primi segni clinici, rappresentati da dolori lombari, micro o macroematuria (presenza di sangue nelle urine), comparsa di ipertensione arteriosa, si manifestano tra i 40 e i 50 anni di età. Altre manifestazioni renali sono rappresentate dalla nefrolitiasi (20% dei casi), infezioni delle vie urinarie e infezioni delle cisti. La malattia è tuttavia sistemica perché altri organi oltre al rene possono essere interessati, in particolare il fegato; si riscontrano alterazioni dell'apparato gastroenterico (diverticoli, ernie ombelicali e inguinali). Il sistema cardiovascolare è interessato con l'insorgere di ipertensione e di ipertrofia ventricolare sinistra; possono essere presenti anche anomalie valvolari cardiache, aneurismi cerebrali e dell'aorta addominale. L'età d'insorgenza della malattia, la gravità e il decorso clinico sono tuttavia molto variabili: si

ritiene che siano condizionati oltre che da fattori genetici anche da fattori ambientali. La malattia è causata da mutazioni in due geni, denominati PKD1 e PKD2, che possono provocare forme della malattia non distinguibili fra loro. Sono noti due tipi di malattia policistica: il tipo I è causato dalla mutazione del gene PKD1, il tipo II è causato da mutazioni del gene PKD2. Rispetto ai soggetti affetti dal PKD2, quelli con PKD1 hanno una forma più severa di malattia con una più alta prevalenza di ipertensione, un aumentato rischio di progressione verso l'insufficienza renale, e una più breve aspettativa di vita (3). Il dolore cronico, l'ipertensione arteriosa, l'insufficienza renale, la dialisi, il trapianto, sono tutte conseguenze di questa malattia genetica che non ha ancora una terapia medica per rallentare o arrestare la sua progressione. La comparsa di ipertensione arteriosa si associa a una più rapida progressione verso l'insufficienza renale terminale. Anche l'ipertrofia ventricolare sinistra è un fattore associato alla progressione verso l'insufficienza renale terminale e questi fattori sono anche importanti fattori di rischio cardiovascolare (4).

Razionale dello studio

Recentemente è emerso il problema che gli aspetti clinici di questa malattia sono poco conosciuti, soprattutto nella fase predialitica, mentre gli aspetti gestionali risultano ancora molto difforni tra i vari Centri nefrologici. Per poter analizzare

oggettivamente entrambi gli aspetti è sorta la necessità di realizzare un database di pazienti affetti da Rene Policistico su di un campione geografico. Per ottenere un numero di pazienti sufficientemente adeguato è stato proposto ai Centri nefrologici in area ALaMMU uno studio di natura osservazionale. Di seguito verranno riportati i principali aspetti dello studio proposto nell'ambito dei Centri di nefrologia del Lazio, Umbria, Abruzzo, Molise, Marche (Sezione interregionale ALaMMU della SIN).

Materiali e Metodi

Obiettivo dello studio

- 1) Studiare il decorso clinico della malattia in relazione alle varianti genetiche (PKD1 e PKD2) e ai trattamenti eseguiti ai fini di identificare i fattori che concorrono al rallentamento della progressione della malattia verso l'insufficienza renale terminale;
- 2) descrizione della variabilità degli approcci assistenziali terapeutici alla malattia al fine di giungere a protocolli condivisi dai Centri partecipanti.

Disegno dello studio

Studio osservazionale di prognosi

I pazienti che entrano nello studio sono pazienti con diagnosi ecografica di rene policistico in fase pre-dialitica, seguiti presso l'ambulatorio di nefrologia dei vari Centri partecipanti. Ne consegue che sarà arruolata una coorte con modalità in parte retrospettiva e in parte prospettica.

Lo studio, essendo di tipo osservazionale, si limita a registrare la normale pratica clinica osservata dal nefrologo.

Non vengono richieste particolari procedure o esami aggiuntivi rispetto a quanto normalmente viene effettuato nell'ambulatorio nefrologico, proponendosi lo studio la semplice rilevazione di alcuni dati provenienti dalla normale attività clinica.

La fine dello studio per ogni singolo paziente può avvenire o per entrata in dialisi o per perdita al follow-up. Le osservazioni dei pazienti non avranno una periodicità standard ma seguiranno la pratica clinica dei singoli Centri. Lo studio avrà la durata di 3 anni.

È stata utilizzata una scheda di raccolta dati posta su una piattaforma elettronica con accesso consentito ai singoli Centri partecipanti. In ottemperanza alle normative ogni paziente è contraddistinto da un codice univoco e la possibilità di risalire al nome del paziente sarà consentita soltanto al Centro clinico che lo ha arruolato.

Analisi dei dati

La sopravvivenza dei pazienti (considerando come end-point l'ESRD) verrà stimata con il metodo di Kaplan Meier e la differenza tra curve diverse (ad esempio, sopravvivenza nelle due varianti genetiche della malattia) verrà testato con il log-rank test. L'impatto dei possibili fattori prognostici sull'ESRD verrà valutato con il modello di Cox.

Centro di coordinamento

Il Centro di coordinamento è situato presso il reparto di Nefrologia dell'Ospedale S. Pertini. L'analisi dei dati sarà fatta presso il reparto di Epidemiologia clinica dell'Istituto Superiore di Sanità. Il consiglio direttivo dell'ALaMMU e un comitato scientifico provvedono al monitoraggio dello studio.

La CRF elettronica

Una raccolta dati, in ambito medico, è un sistema complesso che per effetto delle attuali normative di legge presenta una serie di problematiche che necessitano di supporti tecnologici d'avanguardia. Alla base di tutto il processo si pone la scheda di raccolta dati (CRF) ingegnerizzata tenendo conto di alcuni punti base:

1. Ottenere un numero di pazienti sufficientemente ampio
2. Dati oggettivi e quantificabili
3. Possibilità di ricostruire il processo diagnostico

Per ottenere questi obiettivi il data entry deve essere:

- semplice
- rapido
- affidabile

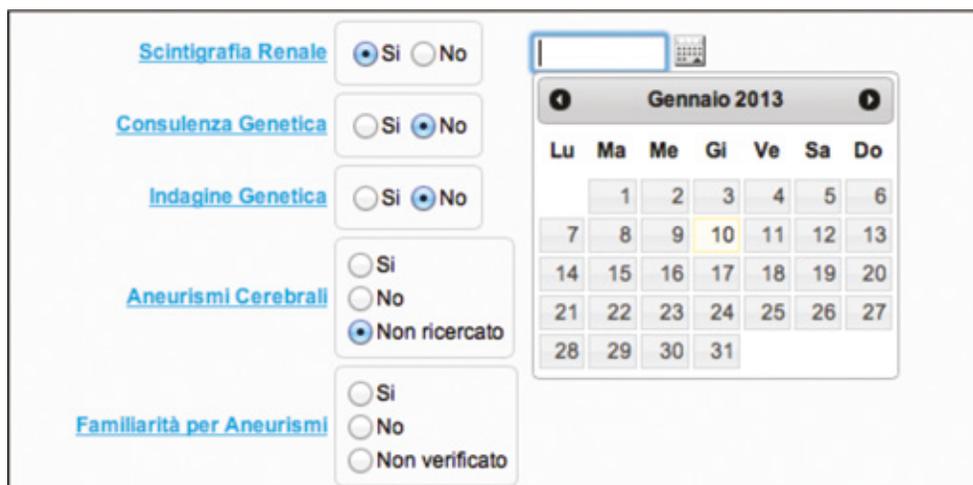
Queste specifiche sono state raggiunte utilizzando un database elettronico su piattaforma web facilmente raggiungibile da un qualsiasi dispositivo connesso ad internet come: palmari, tablet, Pc desktop e portatili.

Tramite la pagina web, creata appositamente dalla Società *La Traccia* di Matera dietro le specifiche del Comitato promotore, è stato possibile riservare l'accesso esclusivamente ai Centri che hanno aderito allo studio mediante l'utilizzo di user ID e password. Ogni Centro, inoltre, può accedere solo ai propri dati e non è consentita la visualizzazione dei dati inseriti dagli altri partecipanti.

Il sito web consente la distribuzione di materiale in formato pdf e garantisce la corretta gestione, trasmissione e conservazione dei dati in ottemperanza ai requisiti richiesti dalla normativa sulla privacy.

Dopo aver effettuato l'identificazione tramite le credenziali fornite all'atto dell'iscrizione all'interno del sito è possibile trovare una serie di documenti:

- *Per il Paziente:*
 - Consenso informato per il paziente
 - Nota informativa per il paziente
 - Nota informativa per il medico curante del paziente
- *Per il Comitato Etico:*
 - Copia della richiesta inoltrata al Comitato Etico della ASL RMB e razionale
 - Copia del documento di accettazione della ASL RMB
 - Dichiarazione sulla natura osservazionale dello studio
 - Modello per la lettera di richiesta al proprio Comitato Etico
 - Dichiarazione sui costi aggiuntivi
- *Per la compilazione dei dati:*
 - Istruzioni per la compilazione della scheda dati
 - Scheda dati cartacea
 - Scheda per il registro pazienti



The screenshot shows a medical form with several sections, each with radio button options:

- Scintigrafia Renale:** Si No
- Consulenza Genetica:** Si No
- Indagine Genetica:** Si No
- Aneurismi Cerebrali:** Si, No, Non ricercato
- Familiarità per Aneurismi:** Si, No, Non verificato

There is also a date selection widget for January 2013, with the 10th highlighted. The calendar table is as follows:

Lu	Ma	Me	Gi	Ve	Sa	Do
	1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30	31			

Fig. 1 - Esempio di campi a compilazione assistita.

Al momento della compilazione l'utente accede alla scheda paziente (record) che a sua volta presenta una serie di campi che devono essere riempiti. I campi sono di diverse tipologie: obbligatori, numerici, a compilazione assistita, a scelta multipla (Fig. 1). Per ogni singolo campo è disponibile un aiuto in linea con un breve testo che illustra le specifiche di compilazione.

La CRF è divisa in tre sezioni (Fig. 2):

- Sezione Anamnestica
- Prima Visita
- Dialisi e Trapianto

Grazie al supporto informatico la raccolta dati può essere monitorata in tempo reale dal Comitato organizzatore e fornire l'adeguato supporto a tutti i Centri che ne abbiano la necessità.

Parametri di progressione

Per valutare la progressione della malattia sono richiesti i valori della creatinina alla diagnosi (dato anamnestico), la creatinina al momento della prima visita presso l'ambulatorio nefrologico e la creatinina attuale che corrisponde al valore osservato al momento della compilazione della CRF. È richiesto se la diagnosi è stata di tipo familiare (F), occasionale (O) oppure sintomatologica (S) e se la familiarità era di tipo paterna (P), materna (M) o non nota (N).

Nella Tabella I riportiamo i campi richiesti in fase di compilazione nella sezione anamnestica e all'atto della prima visita.

Discussione

Sebbene le conoscenze sulle cause del rene policistico, sia genetiche sia fisiopatologiche, siano notevolmente accresciute negli ultimi anni, sono ancora poco studiati gli aspetti epidemiologici della malattia. In particolare pochi lavori hanno valutato l'approccio nefrologico alla gestione dei fattori prognostici. Reule et al (5) hanno studiato retrospettivamente 23,772 pazienti affetti da ADPKD che iniziavano il trattamento dialitico nell'arco di dieci anni. Questi Autori hanno

evidenziato che l'incidenza dei casi avviati al trattamento emodialitico non si modificava nel corso degli anni, anche se i valori di filtrato glomerulare con cui i pazienti venivano avviati al trattamento emodialitico erano progressivamente più alti. Inoltre hanno riscontrato che la probabilità di ricevere cure specialistiche nefrologiche nell'anno precedente l'inizio della dialisi era maggiore nei pazienti con ADPKD rispetto agli altri (anche se solo meno della metà riceveva più di un anno di cura nefrologica).

Helal et al (6) hanno confrontato le caratteristiche cliniche di 837 pazienti con ADPKD seguiti in due periodi differenti (1961-1990) vs (1991-2011). I pazienti appartenenti al gruppo più recente presentavano un'età più giovane alla diagnosi e migliori parametri di progressione (valori inferiori di pressione arteriosa, più alto filtrato glomerulare, migliore utilizzo di farmaci antipertensivi in particolare ACE inibitori) confermati dal raggiungimento dell'insufficienza renale terminale in età più avanzata rispetto ai pazienti seguiti in epoca precedente. Questi risultati indicano che un migliore e precoce accesso alle cure nefrologiche sarebbe il presupposto di una migliore gestione della malattia. D'altra parte i fattori di rischio e prognosi dell'ADPKD sono ancora oggetto di studio anche alla luce dei più recenti tentativi di intervento sulla progressione della malattia. Schrier et al, in una recente review (7), hanno riesaminato la letteratura valutando i fattori in grado di predire o influenzare la progressione della malattia. Essi includono il genotipo (PKD1 ed in particolare la mutazione troncante), il sesso maschile, il precoce inizio dell'ipertensione e dell'ematuria, le gravidanze, l'aumento di volume del rene, la riduzione del filtrato glomerulare e la proteinuria. Patch et al (8) in un recente studio retrospettivo hanno dimostrato, in 1877 pazienti affetti da ADPKD, la riduzione della mortalità in rapporto al numero di farmaci antipertensivi utilizzati (in particolare al progressivo incremento dell'uso degli ACE inibitori rispetto alle altre categorie di farmaci). Anche Schrier et al nel 2003 avevano riscontrato una sopravvivenza renale maggiore nei pazienti in cui era ottenuto un migliore controllo pressorio (9). In attesa dei risultati dello studio HALT (10), trial multicentrico che valuta l'efficacia dei farmaci antipertensivi sulla progressione della malattia e sulle

Centro: UOC Neurologia, Dialisi e Litotriasi [Logout](#)

Studio Rene Policistico Home **Pazienti** Centri Range Report Utilità

Step inserimento

Sezione ANAMNESTICA

Prima visita

Dialisi e trapianto

Scheda Paziente PASDES34G56H501Q Annulla Elimina Salva e Chiudi

Riscontri clinici in occasione della prima visita o nell'ambito dei primi accertamenti richiesti < Indietro Avanti >

Prima Visita

Modalità Accesso Selezionare...

Creatinina Data mg/dl Metodo

Clearance Calcolata Cockcroft ml/min

Clearance Calcolata MDRD ml/min

Clearance Calcolata CKD-EPI ml/min

Clearance Misurata ml/min

Proteinuria Data g/24h

Altre raccolte 24 ore Annulla Elimina Raccolta/e Salva Raccolte

<input type="checkbox"/>	Raccolta	Data
Nessun dato trovato.		

Pressione Arteriosa

Entro 120/80 mmHg

Entro 140/90 mmHg

Oltre 140/90 mmHg

Misure reni all'ecografia Data Destro cm Sinistro cm

Misure reni alla Tc Data Destro cm Sinistro cm

Misure reni alla RMN Data Destro cm Sinistro cm

Fegato Si No

Cisti in altre sedi

Ace Arb

ACE

ARB

ACE+ARB

Diuretici Si No

Altri Farmaci Antipertensivi

Fig. 2 - Sezione anamnestica della CRF elettronica.

complicanze cardiovascolari a due diversi livelli di filtrato glomerulare, è opportuno, comunque, un attento controllo dei valori della pressione arteriosa possibilmente con farmaci ACE-inibitori.

Negli ultimi anni sono stati effettuati diversi studi sperimentali che hanno impiegato farmaci in grado di agire sui meccanismi alla base della crescita delle cisti (inibitori m-TOR, analoghi della somatostatina, antagonisti della vasopressina ecc.), di cui

TABELLA I

Sezione Anamnestica	Prima Visita
Data compilazione scheda	Modalità di accesso
Centro di Nefrologia	
Direttore Responsabile	Creatinina
Operatore inserimento dati	Clearance creatinina Proteinuria
Numero cartella/Codice Registro	Altre raccolte su 24 ore
Codice paziente	
Paziente	Pressione arteriosa
Data di nascita	Misure reni
Sesso	Fegato Cisti in altre sedi
Familiarità (P-M-N)	ACE/ARB
Data diagnosi	Diuretici
Diagnosi (O-S-F)	Altri farmaci antipertensivi
Età alla diagnosi	Scintigrafia renale
Creatinina alla diagnosi	Consulenza genetica
Creatinina attuale	Indagine genetica
Ipertensione alla diagnosi	Aneurisma cerebrale
Calcolosi renale alla diagnosi	Familiarità per aneurismi
Ematuria all'esordio	Prolasso della mitrale
Coliche all'esordio	Ipertrofia ventricolare sinistra
Infezioni vie urinarie	Malattia diverticolare del colon
Nefrectomia	Aneurisma aorta addominale
Gravidanze	Altre patologie

alcuni testati in trial clinici mentre altri sono ancora in fase di reclutamento o in fase preclinica (11).

Conclusioni

I recenti progressi nella conoscenza delle basi genetiche e dei meccanismi molecolari hanno reso possibile lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche. La corretta identificazione dei fattori di rischio di progressione permetterà di individuare meglio i pazienti che potranno beneficiare di tali terapie. Lo scopo del progetto del network sull'ADPKD è quello di aumentare le conoscenze non solo sulla storia naturale della malattia ma anche quello di migliorare la gestione clinica della malattia da parte dei nefrologi.

Riassunto

Il rene policistico rappresenta a tutt'oggi la malattia ereditaria più importante per il nefrologo a causa della sua ampia diffusione tra i pazienti con insufficienza renale e tra quelli in trattamento emodialitico. Inoltre, la malattia è gravata da importanti comorbidità che complicano la vita dei pazienti ed è caratterizzata da un invalidante corredo sintomatologico (dolore acuto o cronico, ingombro addominale, disturbi gastrointestinali). Tuttavia è ancora sconosciuta la storia naturale della malattia e questo rende ancora più difficile pianificare e progettare modalità di approccio che possano coinvolgere tutte le strutture sanitarie, sia territoriali che ospedaliere.

La possibilità di creare un network attraverso i moderni mezzi informatici e quindi avere in modo semplice ed economico un database in grado di raccogliere numerose informazioni (sia cliniche sia epidemiologiche) sui pazienti affetti potrebbe rappresentare un valido strumento che consentirà di individuare più facilmente i pazienti affetti dalla malattia e di migliorarne la gestione clinica.

Parole chiave: Rene policistico, Genetica, Studio osservazionale, Comitato etico

Dichiarazione di conflitto di interesse: Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

Contributi economici agli Autori: Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Marco Galliani
U.O.C. Nefrologia Dialisi e Litotriassia
Ospedale Sandro Pertini
00157 Roma
marco.galliani@aslromab.it

Bibliografia

- Iglesias CG, Torres VE, Offord KP, Holley KE, Beard CM, Kurland LT. Epidemiology of adult polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1983; 2: 630-9.
- PKD Foundation Polycystic Kidney Disease: the most common life-threatening genetic disease. PK Research Foundation, 2000.
- Hateboer N, Dijk MA, Bogdanova N, et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. *Lancet* 1999; 353: 103-07.
- Schrier R, McFann K, Johnson A, et al. Cardiac and renal effects of standard versus rigorous blood pressure control in autosomal-dominant polycystic kidney disease: results of a seven-year prospective randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1733-9.

5. Reule S, Sexton DJ, Solid CA, Chen SC, Collins AJ, Foley RN. ESRD from autosomal dominant polycystic kidney disease in the United States, 2001-2010. *Am J Kidney Dis* 2014; 64(4): 592-9.
6. Helal I, McFann K, Reed B, Yan XD, Schrier RW. Changing referral characteristics of patients with autosomal dominant kidney disease. *Am J Med* 2013; 126: 832e7-832e11.
7. Schrier RW, Brosnahan G, Cadnapaphornchai MA, et al. Predictors of autosomal dominant polycystic kidney disease progression. *JASN* 25, 2014 Jun 12. pii: ASN.2013111184. [Epub ahead of print]
8. Patch C, Charlton J, Roderick PJ, Gulliford MC. Use of antihypertensive medications and mortality of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a population-based study. *Am J Kidney Dis* 2011; 57 (6): 856-62.
9. Schrier RW, McFann KK, Johnson AM. Epidemiological study of kidney survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003; 63: 678-85.
10. Chapman AB, Torres VE, Perrone RD, et al. The HALT polycystic kidney disease trials: design and implementation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 102-09.
11. Torres VE. Treatment strategies and clinical trial design in ADPKD. *Advan Chronic Kidney Dis* 2010; 17(2): 190-204.

Working Group ALaMMU

¹Galliani M., ¹Chicca S., ¹Vitaliano E., ¹Paone A., ²Boggi R., ²Fattori L., ³Balducci A., ³Albanese E., ⁴Bonomini M., ⁴Felaco P., ⁵Chiappini M.G., ⁶Di Giulio S., ⁶Beraldi M.P., ⁷D'Angelo A. R., ⁷Mastroluca D., ⁸Della Grotta F., ⁸Marinelli A., ⁹Del Rosso G., ⁹Toscano G., ¹⁰Feriozzi S., ¹¹Fini R., ¹¹Roscia E., ¹²Filippini A., ¹²Capece R., ¹³Gambaro G., ¹³Fulignati P., ¹⁴Guerrini E., ¹⁴De Sanctis L., ¹⁵Malaguti M., ¹⁵Coppolino F., ¹⁶Mené P., ¹⁶Fofi C., ¹⁷Mazzaferro S., ¹⁸Morosetti M., ¹⁸Dominijanni S., ¹⁹Navajas Martinez M.F., ²⁰Palumbo R., ²⁰Sergi M.G., ²¹Polito P., ²¹Addesse R., ²²Retico E., ²³Rifici N., ²³Cioffi M., ²⁴Selvi A., ²⁴Bucciolini S., ²⁵Santarelli S., ²⁵Agostinelli R.M., ²⁶Simeoni P.,

²⁶Chiappetta C., ²⁷Santoboni A., ²⁷Di Lullo L., ²⁸Valentini W., ²⁸Pulcinelli G., ²⁹Giannakakis K., ³⁰Tosti M.E., ³⁰Mele A.

¹UOC Nefrologia, Dialisi e Litotrissia, Ospedale Sandro Pertini, Roma; ²UO Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Senigallia; ³UOC Nefrologia e Dialisi, AO San Giovanni Addolorata, Roma; ⁴UOC Nefrologia e Dialisi, Policlinico "SS Annunziata", Università "G. D'Annunzio", Chieti-Pescara; ⁵UO Nefrologia e Dialisi, S. Giovanni Calibita Fatebenefratelli, Roma; ⁶Nefrologia, Diabetologia, Dialisi e Trapianto, AO San Camillo Forlanini, Roma; ⁷UOD Day Hospital Nefrologico, Policlinico Umberto I, Università di Roma "La Sapienza", Roma; ⁸Servizio di Nefrologia e Dialisi, Ospedali Riuniti di Anzio e Nettuno; ⁹UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale "G. Mazzini", Teramo; ¹⁰Centro di Riferimento Regionale di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Belcolle, Viterbo; ¹¹UO Nefrologia e Dialisi, Alatri; ¹²UOC Nefrologia e Dialisi, Policlinico Casilino, Roma; ¹³UOC Nefrologia e Dialisi, Complesso Integrato Columbus, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ¹⁴UOC Nefrologia e Dialisi, Fabriano; ¹⁵Centro di Riferimento Regionale per la Nefrologia e la Dialisi "Marco Biagini" ASL RMF, Civitavecchia; ¹⁶UOC Nefrologia e Dialisi, AO Ospedale S. Andrea, Roma; ¹⁷UOS Nefrologia e Dialisi ICOT, Polo Pontino, Università La Sapienza, Latina; ¹⁸UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale G.B. Grassi, Ostia, Roma; ¹⁹Nefrologia, Policlinico Universitario "Campus Bio Medico" di Roma; ²⁰UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. Eugenio, Roma; ²¹UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Giovanni Evangelista, Tivoli; ²²Policlinico Militare Celio, Roma; ²³Centro Dialisi, Ospedale Civile "S. M. Goretti", Latina; ²⁴Servizio di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Media Valle del Tevere, Todi; ²⁵UO Nefrologia e Dialisi, Ospedale "Carlo Urbani", Jesi; ²⁶UO Nefrologia e Dialisi, Ospedale Colleferro; ²⁸UOC Nefrologia e Dialisi, PO di Rieti, Azienda USL Rieti; ²⁹Anatomia Patologica, Università di Roma La Sapienza; ³⁰Reparto di Epidemiologia Clinica e linee guida, Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e promozione della salute, ISS, Roma.