

Quando os rins envelhecem: um ensaio em nefro-geriatria

When kidneys get old: an essay on nephro-geriatrics

AutoresRichard Glassock¹
Aleksandar Denic²
Andrew D. Rule²¹ Geffen School of Medicine at UCLA.² Division of Nephrology and Hypertension, Mayo Clinic.**RESUMO**

O envelhecimento é um fenômeno quase universal na biologia, apenas parcialmente controlado pela dotação genética. Os indivíduos e seus órgãos envelhecem em taxas variáveis. Os rins manifestam o processo de envelhecimento por perda constante de néfrons e uma diminuição correspondente na taxa de filtração glomerular (TFG) a partir dos 30 anos. Os mecanismos responsáveis por essa observação são elusivos. No entanto, a definição de doença renal crônica com base em limiares arbitrários e fixos de TFG nas últimas fases da vida pode ser problemática, pois pode levar a um excessivo diagnóstico de DRC em idosos. Uma modesta e persistente redução da TFG (cerca de 45-59 ml/min/1,73 m²) sem proteinúria anormal não parece conferir grande parte do efeito adverso sobre a mortalidade e expectativa de vida remanescente em adultos mais velhos; e o desenvolvimento de doença renal em fase terminal em tais indivíduos é muito incomum. Rins mais velhos não devem ser equiparados a rins "doentes".

Palavras-chave: doença; nefrologia; rim.**ABSTRACT**

Aging is a nearly universal phenomenon in biology only partially controlled by genetic endowment. Individuals and their organs age at varying rates. The kidneys manifest the aging process by steady loss of nephrons and a corresponding decrease in glomerular filtration rate (GFR) beginning about age 30 years. The mechanisms responsible for this observation are elusive. However, defining chronic kidney disease based on arbitrary, fixed thresholds of GFR in the later phases of life can be problematical as it may over-diagnose CKD in the elderly. A modest, persisting reduction of GFR (around 45-59 ml/min/1.73m²) without abnormal proteinuria does not seem to confer much of an adverse effect on mortality and remaining life expectancy in older adults and the development of end-stage renal disease in such subjects is very uncommon. Old kidneys should not be equated with "diseased" kidneys.

Keywords: disease; kidney; nephrology.**O QUE É "FICAR VELHO"?**

Ficar Velho (envelhecimento) é um fenômeno biológico universal, exceto talvez no gênero Hidra, que parece ser imortal.¹ Como tal, é difícil rotular o envelhecimento como uma doença, pelo menos enquanto um afastamento da "normalidade" é critério para se classificar uma doença. Os processos fundamentais responsáveis pelo envelhecimento ainda estão incompletamente compreendidos, mas o ambiente, os genes e o acaso desempenham papéis importantes.²⁻⁴

A taxa de envelhecimento é bastante variada, mesmo entre membros idênticos

da mesma espécie.⁵ Estima-se que os genes desempenhem um papel importante em cerca de 25% da variação na longevidade, enquanto o ambiente e o acaso desempenham papéis muito maiores.⁶ Um defeito progressivo nos mecanismos de reparo do DNA, acompanhado por encurtamento dos telômeros é uma característica do envelhecimento fisiológico normal.⁷⁻⁹

A evolução darwiniana das espécies estabelece ênfase muito maior sobre a capacidade reprodutiva do que sobre a mera longevidade. Múltiplos órgãos estão envolvidos no processo de envelhecimento,

Data de submissão: 9/8/2016.
Data de aprovação: 29/8/2016.**Correspondência para:**Richard Glassock.
Geffen School of Medicine at UCLA.
8 Bethany
Laguna Niguel
CA 92677
E-mail: glassock@cox.net

DOI: 10.5935/0101-2800.20170010

levando a um fenótipo comum de perda de elasticidade da pele, retardamento da condução nervosa, redução na pigmentação do cabelo, redução da massa muscular esquelética, diminuição da densidade óssea, falha na ovogênese (em mulheres), rigidez dos vasos sanguíneos, redução na secreção gástrica de íons de hidrogênio, sensação alterada de sabor, redução da motilidade intestinal, imunidade diminuída, função pulmonar reduzida a partir de enfisema e, claro, insuficiência renal, entre outras.

Estes processos podem ser acelerados por doenças que tendem a se acumular em pessoas idosas, como diabetes, câncer, hipertensão e aterosclerose, principalmente porque os idosos tiveram mais tempo para adquirir essas doenças degenerativas, frequentemente relacionadas às influências ambientais (por exemplo, dieta, Infecções, toxinas).

Quando se tenta definir essas doenças em pessoas idosas, é frequentemente necessário ajustar critérios para o que se poderia esperar do envelhecimento cronológico per se; por exemplo, na detecção de osteoporose por varredura DEXA¹⁰ ou para a detecção de doença pulmonar obstrutiva crônica por espirometria.¹¹

Desvincular os fenômenos da doença relacionada à idade entrelaçados ao envelhecimento fisiológico pode ser difícil e desafiador. Como relatado sucintamente por Tom Kirkwood em 1999, “compreender a distinção correta entre o envelhecimento normal e a doença se torna uma complicação semântica, mas palavras têm poder e as consequências de como as usamos podem ser muito mais duradouras”.¹²

O QUE É O ENVELHECIMENTO DO RIM?

Os rins envelhecem de uma forma estereotipada, afetando muitos aspectos de sua função, tais como a taxa de filtração glomerular, a permeabilidade de solutos grandes, excreção e conservação de água, homeostase de cloreto de sódio, equilíbrio ácido-base, atividade hormonal e controle da pressão sanguínea (Revisado no 13).¹³

Este ensaio abordará uma das mais bem estudadas dessas funções: a taxa de filtração glomerular (TFG). É evidente que a TFG conjunta de ambos os rins (TFGC) é igual ao produto do número de néfrons funcionais (NNF) e a TFG média de cada néfron individualmente ($TFGC = NNF \times TFGni$).

Embora difícil de estudar em seres humanos, a investigação de valores para os elementos desta equação, de acordo com o envelhecimento saudável (fisiológico), tem produzido alguns resultados

interessantes. Estudos anatômicos e fisiológicos detalhados dos mais saudáveis entre os saudáveis doadores vivos normais para transplante renal, pela Clínica Mayo e Clínica Cleveland têm sido particularmente reveladores.¹⁴⁻¹⁹

Todos nós nascemos com um dado conjunto de néfrons, determinado em grande parte pelo processo de nefrogênese que acontece no útero materno.²⁰ Esse processo pode ser influenciado tanto negativamente quanto positivamente pelo nexo materno-fetal. Por exemplo, o baixo peso ao nascimento (< 2,5 Kg) está associado a um menor conjunto de néfrons no parto e mínima nefrogênese, se alguma, exceto em prematuros.²¹⁻²³

Assim, só se pode perder, e não ganhar néfrons à medida que envelhecemos e o NNF em qualquer idade é determinado pelo NNF ao nascer (dotação de néfrons) e pela taxa de perda de néfrons após o nascimento.

Entre 1,638 doadores vivos estudados pelos pesquisadores das Clínicas Mayo e Cleveland, um adulto médio de 18-29 anos de idade tem cerca de 1.008.000 glomérulos por rim, dos quais 991.000 estão, presumivelmente, em funcionamento e 17.000 sofreram um processo de cicatrização, conhecido como glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF).¹⁹

Assim, segundo a equação acima, se o TFGC para dois rins for de 110 ml/min, o TFGni médio dos néfrons funcionantes em adulto jovem saudável é de cerca de 55 nl/min. Aos 70-75 anos, o número médio de glomérulos por rim diminuiu para cerca de 660.000, dos quais 520.400 estão presumivelmente funcionando e 142.000 sofreram GESF.¹⁹

Se o TFGC normal para um adulto saudável de 70-75 anos de idade for aproximadamente de 75 ml/min (uma perda de 35 ml/min ao longo de 5 décadas), então o TFGni médio é de cerca de 57 nl/min, não muito diferente de um adulto 50 anos mais jovem. Nota-se que o número total absoluto de néfrons não-escleróticos e escleróticos diminuiu em 35% com o envelhecimento, quando alguns néfrons já devem ter sido completamente reabsorvidos, como consequência da atrofia e esclerose.²⁴

Se estes valores derivados representam o verdadeiro estado da fisiologia renal no rim envelhecido, então o envelhecimento saudável está associado a um declínio substancial (35%) no número total de glomérulos e um número ainda maior de glomérulos funcionais (não escleróticos), com envelhecimento de cerca de 48 % (De 991.000 por rim para 520.400 por rim) ao longo de 50 anos.¹⁹

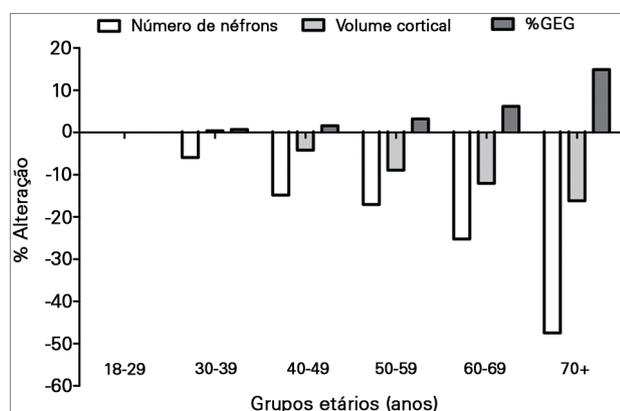
Os mecanismos subjacentes a esta perda de néfrons com envelhecimento saudável permanecem

incertos, mas ao contrário da perda de néfrons que acompanha a redução cirúrgica da massa de néfrons ou de certos estados patológicos associados à perda de função e do número de néfrons, a redução de néfrons funcionantes no envelhecimento não é aparentemente acompanhada por um aumento compensatório em TFGni de néfrons sobreviventes, pelo menos não até que os extremos de idade tenham sido atingidos.²⁵

Além disso, é óbvio que a dotação de néfrons ao nascimento terá um impacto pronunciado sobre o número de néfrons funcionantes sobreviventes na velhice, como a perda anual de néfrons é bastante constante, e não muito influenciada pela massa residual de néfrons.

Além disso, parece que há fatores, além do envelhecimento per se, que são responsáveis pela perda observada de néfrons, além da idade por si. A perda de néfrons é acompanhada por fibrose intersticial proporcional à gravidade da GESF e pela hipertrofia tubular que atenua um pouco a perda de volume cortical encontrada no envelhecimento dos rins (Figura 1).¹⁹

Figura 1. Variação percentual no número de néfrons, volume cortical e glomérulos escleróticos globalmente (GEG) em grupos etários mais velhos em relação a 18-29 anos, entre 1.638 doadores renais saudáveis (Gráfico produzido a partir de tabela publicada).¹⁸ Quando comparados a indivíduos com 18-29 anos de idade, como um valor basal, indivíduos com 70-75 anos de idade têm 48% menos néfrons e uma elevação de 15 pontos percentuais na proporção de glomérulos globalmente escleróticos, mas apenas 16% de menor volume cortical.



O volume glomerular não aumenta com o envelhecimento, mas mostra uma relação inversa com o funcionamento da massa de néfrons, provavelmente como expressão de diferentes dotações de néfrons ao nascimento.¹⁹ Em séries de necropsias e em pacientes vivos (doadores) de idades variadas (lactentes e adultos) sem qualquer doença renal conhecida, a média de NNF variou entre 606.000 a 1.430.000 por rim.^{19,23,26-30}

Além do envelhecimento saudável e da redução do TFGC, as características clínicas que se associam independentemente a um número menor de néfrons

funcionantes (número glomerular não-esclerótico) em doadores vivos saudáveis são: menor estatura, história familiar de DRT e maior concentração de ácido úrico sérico, mas não obesidade, hipertensão (leve), albuminúria ou gênero.¹⁹

A natureza causal dessas associações é desconhecida. Foi relatado que o peso ao nascimento foi preditivo da estatura adulta,³¹ o que é consistente com os achados de que menor peso ao nascimento se associa com menor número de néfrons. Além disso, a associação de menor número de néfrons e história de DRT pode ser explicada por fatores genéticos/familiares que causam baixo número de néfrons e aumento do risco de se desenvolver DRT.

Assim, as características anatômicas dos néfrons e suas funções no envelhecimento são agora bastante conhecidas, embora os mecanismos para estes padrões temporais biológicos permanecem incertos. Os mecanismos potenciais incluem vias moleculares envolvendo sinalização mTOR, sirtuínas, Klotho, utilização de energia, danos e reparo ao DNA, sinalização celular, aberrações do ciclo celular, apoptose e reposição de podócitos.³²⁻³⁹

Neste contexto, as alterações na permoseletividade glomerular com o envelhecimento são de particular interesse. Em média, as taxas de excreção de albumina aumentam modestamente no envelhecimento saudável, mas isso não se correlaciona com o número de néfrons funcionantes.¹⁹ No entanto, a albuminúria está altamente correlacionada com o alargamento glomerular, o último dos quais pode ser uma manifestação da dotação de néfrons, ao invés da perda de néfrons com o envelhecimento.¹⁴ Necessitamos de maiores estudos para se compreender melhor os efeitos diferentes da baixa dotação de néfrons e da perda fisiológica de néfrons com envelhecimento.

QUAIS SÃO AS CONSEQÜÊNCIAS DO ENVELHECIMENTO RENAL NORMAL NO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA (DRC)?

Atualmente, qualquer adulto com idade superior a 20 anos pode ser diagnosticado com DRC (estágios 3, 4 ou 5), se o TFGC (medido ou estimado) cair abaixo de 60ml/min/1.73m² mesmo na ausência de sinais de “dano renal”, o último, mais comumente identificado por excreção de albumina urinária anormalmente elevada (coeficiente urinário de albumina/creatinina [uACR] em uma amostra aleatória de urina > 30 mg/gm [3 mg/mmol]).^{40,41}

Além disso, o valor da TFG deve ser mantido no limiar, ou abaixo desse limiar, por pelo menos 3 meses.⁴⁰

A não adesão ao requisito temporal de diagnóstico de DRC levará a uma taxa de diagnóstico “falso positivo” de DRC de pelo menos 30-35%.^{42,43} Sabe-se que uma fração substancial (15-30%) de adultos “saudáveis” (não-diabéticos, sem doença renal conhecida) têm uma TFG de 45-59 ml/min/1,73m² aos 65-70 anos de idade, mais comum em mulheres do que em homens.⁴⁴

Na maioria dos casos (70-80%), essa reduzida TFGC não é acompanhada por albuminúria anormal, de modo que os indivíduos são atribuídos a uma categoria G3A/A1 de DRC (de acordo com KDIGO, 2012).⁴¹ Considerando que esta redução no TFGC está dentro das faixas identificadas como parte de e parcela do envelhecimento renal e declínio fisiológico “saudável” no NNE, como discutido acima, parece lógico considerar que uma definição de DRC absoluta, não sensível à idade, baseada apenas na TFG leva a uma “medicalização” da normalidade e “sobre-diagnóstico” da DRC em um número significativo de idosos.^{43,44}

Isso seria mais provável de ocorrer em indivíduos de baixo peso ao nascimento. Sugeriu-se que o diagnóstico de DRC em tais pacientes auxilia na previsão de futuros eventos adversos, como morte, eventos cardiovasculares em estágio terminal da doença renal, lesão renal aguda ou toxicidade para fármacos solúveis em água.⁴⁰

Embora isso possa ser verdade para uma população mais jovem, a categoria G3A/A1 de idosos com DRC não está associada a qualquer redução significativa na expectativa de vida remanescente, nem prevê de forma consistente e confiável um excesso de mortalidade ou de DRT.⁴⁰ Um número substancial de idosos com um diagnóstico de DRT de Categoria 3 permanecem estáveis ou sofrem remissão “espontânea”, e o risco de óbito é muito maior do que o desenvolvimento e requer tratamento para DRT.³⁹

O fato de o conhecimento sobre DRT G3A/A1 em idosos prevenir reações tóxicas a medicamentos adversos é mais uma hipótese do que uma realidade confirmada.⁴⁵ Adicionar um diagnóstico de DRC na Categoria G3A/A1 acrescenta pouco a “pontuação” de risco de DCV por qualquer um dos muitos tipos de escores convencionalmente utilizados (Como o Escore de Risco de Framingham ou o estimador de risco AHA/ACC ASCVD).⁴⁶ Nesse sentido, a presença de albuminúria anormal, não é requisito para o diagnóstico de DRC G3A/A1, é muito mais importante como preditor de risco em idosos e jovens.

Em conjunto, essas considerações levaram a solicitações para modificação do diagnóstico de DRC baseado na TFG, para tornar a TFG mais sensível à idade, de modo a evitar o diagnóstico exagerado em idosos e o

Figura 2. Uma proposta de modificação da classificação de DRC com base nas razões de risco ajustadas para a mortalidade por todas as causas por categorias de taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e grupos etários em pacientes com razão albumina/creatinina inferior a 30 mg/g (calculado a partir da tabela publicada);⁴⁰ esquemas de cores: cinza: grupo de referência; Branco: RR ≤ 1,30; Amarelo: RR 1,31-2,00; Laranja: RR 2,01-4,00 e vermelho: RR > 4). TFGe mostrada em mL/min/1,73 m²; Relação albumina/creatinina mostrada em mg/g.

TFGe	Relação albumina-creatinina	Faixas etárias			
		18-54	55-64	65-74	>75
>105	<10	Ref	1,39	1,61	1,57
	10-29		1,53	1,65	0,51
90-104	<10	1,17	Ref	1,01	0,93
	10-29	1,30		1,17	1,27
75-89	<10	1,12	0,88	Ref	0,96
	10-29	1,30	1,04		1,01
60-74	<10	1,54	0,95	1,04	Ref
	10-29	1,64	1,09	1,09	
45-59	<10	3,14	1,39	1,19	1,15
	10-29	3,16	1,80	1,35	1,18
30-44	<10	9,20	2,97	2,00	1,64
	10-29	9,19	2,84	2,30	1,63
15-29	<10	13,46	6,15	3,86	2,79
	10-29	11,77	4,77	3,22	2,49

subdiagnóstico nos jovens.⁴³ No entanto, Hallan *et al.* e o Consórcio de Prognóstico da DRC⁴⁰ realizaram uma metanálise extensa de inúmeras bases de dados derivadas de diversos estudos epidemiológicos (n = 2.051.044).

Estes não foram estudos não-selecionados na população geral, e o viés de seleção pode ter ocorrido. Esses pesquisadores descobriram que a razão de risco (RR) completamente ajustada para mortalidade por todas as causas aumentou significativamente acima daquela do grupo de comparação (TFGe de 85 ml/min/1,73 m²) em todas as idades, 18 e acima, quando a TFGe caiu abaixo de 60 ml/Min/1,73m², sugerindo que uma calibração para idade no limiar da TFGe não é necessária para determinar uma classificação da DRC baseada em risco.³⁹

Achados similares foram encontrados para os riscos de DRT tratada. No entanto, para a mortalidade ajustada por todas as causas, os valores da RR associados a qualquer TFGe < 60 ml/min/1,73 m² foram grandemente atenuados pelo avanço da idade. Não foi observada tal atenuação da RR total ajustada para a DRT tratada pelo avanço da idade, mas a taxa absoluta de DRT (por 1.000 indivíduos) foi extremamente baixa (< 1%) para os indivíduos com mais de 75 anos de idade até que a TFGe caiu substancialmente para abaixo de 45 ml/min/1,73m².

Numa reanálise dos dados do estudo de Hallan *et al.*⁴⁰, nós calculamos⁴⁷ as razões de risco ajustadas

para a mortalidade por todas as causas utilizando um valor de referência de TFGe que variou de acordo com a idade, e verificou-se que a menor razão de risco para mortalidade plenamente ajustada por todas as causas foi a mais baixo entre indivíduos com idades entre 18-54 a uma TFGe de 75 ml/min/1,73 m² ou maior, e foi menor para indivíduos com idade de 65 anos e acima de 75 anos, com uma TFGe 45-104 ml/min/1,73 m² (Figura 2).

Os valores de RR nas idades 55-64 foram intermediários entre os jovens e os idosos. Em um recente estudo prospectivo de coorte em três cidades, entre os indivíduos com mais de 65 anos de idade, os autores encontraram risco aumentado de mortalidade em ambos os sexos quando a TFGe estava menor que 45 mL/min/1,73m².⁴⁸ Dois Estudos mais recentes entre idosos, um da Itália e outro da Suécia, demonstraram de forma independente, associação de maior mortalidade com a DRT de categoria 3B, mas não na 3A.^{49,50}

Tomadas em conjunto, acreditamos firmemente que esta análise proporcione um poderoso argumento a favor da necessidade de uma abordagem sensível à idade para diagnosticar a DRC com base apenas na TFG, talvez utilizando um limiar < 45 ml/min/1,73 m² ao invés de < 60 ml/min/1,73m² nos maiores de 65 anos.

Estas ressalvas não se aplicam a indivíduos com albuminúria evidente ou com outras características que sugiram uma doença crônica (como, por exemplo, acidose metabólica, anemia normocítica normocrômica, elevação no hormônio paratireoideiano ou hiperfosfatemia), mas essas anormalidades são distintamente muito incomuns em idosos com TFGe de 45-59ml/min/1,73m².⁵¹

RESUMO E PERSPECTIVAS

O envelhecimento é um fenômeno universal (ou quase assim). Todos os órgãos e sistemas dos seres humanos estão envolvidos neste processo, incluindo os rins, mesmo que os detalhes mecânicos para o envelhecimento do soma ainda estejam sendo desvendados.

Um declínio na TFG é uma parte do processo de envelhecimento renal, em grande parte devido à perda progressiva de néfrons. Esse fenômeno tem implicações para o diagnóstico e classificação da DRC, utilizando-se critérios convencionais baseados na TFG.

A modesta redução da TFG observada no idoso (TFGe = 45-59ml/min/1,73m²) não parece ter muito efeito sobre o risco de uma menor expectativa de vida ou outros eventos adversos, desde que não seja acompanhada de proteinúria óbvia. Rins velhos não devem ser equiparados a rins “doentes”.

REFERÊNCIAS

- Martínez DE. Mortality patterns suggest lack of senescence in hydra. *Exp Gerontol* 1998;33:217-25. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0531-5565\(97\)00113-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0531-5565(97)00113-7)
- Rodríguez-Rodero S, Fernández-Morera JL, Menéndez-Torre E, Calvanese V, Fernández AF, Fraga MF. Aging genetics and aging. *Aging Dis* 2011;2:186-95.
- Stevés CJ, Spector TD, Jackson SH. Ageing, genes, environment and epigenetics: what twin studies tell us now, and in the future. *Age Ageing* 2012;41:581-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afs097>
- Passarino G, De Rango F, Montesanto A. Human longevity: Genetics or Lifestyle? It takes two to tango. *Immun Ageing* 2016;13:12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12979-016-0066-z>
- Sohal RS, Orr WC. The redox stress hypothesis of aging. *Free Radic Biol Med* 2012;52:539-55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.10.445>
- Antell DE, Taczanowski EM. How environment and lifestyle choices influence the aging process. *Ann Plast Surg* 1999;43:585-8. PMID: 10597816 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00000637-199912000-00001>
- Butler RN, Sprott R, Warner H, Bland J, Feuers R, Forster M, et al. Biomarkers of aging: from primitive organisms to humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:B560-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/59.6.B560>
- Bekaert S, De Meyer T, Van Oostveldt P. Telomere attrition as ageing biomarker. *Anticancer Res* 2005;25:3011-21.
- Simm A, Nass N, Bartling B, Hofmann B, Silber RE, Navarrete Santos A. Potential biomarkers of ageing. *Biol Chem* 2008;389:257-65. PMID: 18208349 DOI: <http://dx.doi.org/10.1515/BC.2008.034>
- Daly RM, Rosengren BE, Alwis G, Ahlborg HG, Sernbo I, Karlsson MK. Gender specific age-related changes in bone density, muscle strength and functional performance in the elderly: a-10 year prospective population-based study. *BMC Geriatr* 2013;13:71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2318-13-71>
- Swanney MP, Ruppel G, Enright PL, Pedersen OF, Crapo RO, Miller MR, et al. Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. *Thorax* 2008;63:1046-51. PMID: 18786983 DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2008.098483>
- Kirkwood T. *Time of Our Lives: The Science of Human Aging*. 1st ed. Oxford: Oxford University Press; 1999. 288 p.
- Glasscock RJ, Rule AD. The kidney in ageing: biology, anatomy, physiology and clinical relevance. In: Turner N, Lameire N, Goldsmith DJ, Winearls CG, Himmelfarb J, Remuzzi G, eds. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2016. p. 2580-8.
- Elsherbiny HE, Alexander MP, Kremers WK, Park WD, Poggio ED, Prieto M, et al. Nephron hypertrophy and glomerulosclerosis and their association with kidney function and risk factors among living kidney donors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1892-902. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.02560314>
- Wang X, Vrtiska TJ, Avula RT, Walters LR, Chakkerla HA, Kremers WK, et al. Age, kidney function, and risk factors associate differently with cortical and medullary volumes of the kidney. *Kidney Int* 2014;85:677-85. PMID: 24067437 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2013.359>
- Chakkerla HA, Chang YH, Thomas LF, Avula RT, Amer H, Lerman LO, et al. Obesity Correlates With Glomerulomegaly But Is Not Associated With Kidney Dysfunction Early After Donation. *Transplant Direct* 2015;1:1-6. PMID: 26052546 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/TXD.0000000000000510>
- Kremers WK, Denic A, Lieske JC, Alexander MP, Kaushik V, Elsherbiny HE, et al. Distinguishing age-related from disease-related glomerulosclerosis on kidney biopsy: the Aging Kidney Anatomy study. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:2034-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfv072>

18. Denic A, Alexander MP, Kaushik V, Lerman LO, Lieske JC, Stegall MD, et al. Detection and Clinical Patterns of Nephron Hypertrophy and Nephrosclerosis Among Apparently Healthy Adults. *Am J Kidney Dis* 2016;68:58-67. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.12.029>
19. Denic A, Lieske JC, Chakkera HA, Poggio ED, Alexander MP, Singh P, et al. The Substantial Loss of Nephrons in Healthy Human Kidneys with Aging. *J Am Soc Nephrol* 2016. pii: ASN.2016020154. [Epub ahead of print] DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2016020154>
20. Hinchliffe SA, Sargent PH, Howard CV, Chan YF, van Velzen D. Human intrauterine renal growth expressed in absolute number of glomeruli assessed by the disector method and Cavalieri principle. *Lab Invest* 1991;64:777-84. PMID: 2046329
21. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am J Hypertens* 1988;1:335-47. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ajh/1.4.335>
22. Mañalich R, Reyes L, Herrera M, Melendi C, Fundora I. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study. *Kidney Int* 2000;58:770-3. PMID: 10916101 DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00225.x>
23. Hughson MD, Douglas-Denton R, Bertram JF, Hoy WE. Hypertension, glomerular number, and birth weight in African Americans and white subjects in the southeastern United States. *Kidney Int* 2006;69:671-8. PMID: 16395270 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5000041>
24. Chevalier RL, Forbes MS. Generation and evolution of atubular glomeruli in the progression of renal disorders. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:197-206. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2007080862>
25. Denic A, Lerman LO, Lieske JC, Alexander MP, Chakkera HA, Poggio ED, et al. Clinical characteristics associate differently with single nephron GFR than total GFR in normal adults. *J Am Soc Nephrol* 2015;205A.
26. Nyengaard JR, Bendtsen TF. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat Rec* 1992;232:194-201. PMID: 1546799 DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ar.1092320205>
27. Fulladosa X, Moreso F, Narváez JA, Grinyó JM, Serón D. Estimation of total glomerular number in stable renal transplants. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2662-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASN.0000088025.33462.B0>
28. Hoy WE, Douglas-Denton RN, Hughson MD, Cass A, Johnson K, Bertram JF. A stereological study of glomerular number and volume: preliminary findings in a multiracial study of kidneys at autopsy. *Kidney Int Suppl* 2003;S31-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.63.s83.8.x>
29. Hoy WE, Hughson MD, Singh GR, Douglas-Denton R, Bertram JF. Reduced nephron number and glomerulomegaly in Australian Aborigines: a group at high risk for renal disease and hypertension. *Kidney Int* 2006;70:104-10. PMID: 16723986 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5000397>
30. Hoy WE, Bertram JF, Denton RD, Zimanyi M, Samuel T, Hughson MD. Nephron number, glomerular volume, renal disease and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:258-65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MNH.0b013e3282f9b1a5>
31. Eide MG, Øyen N, Skjaerven R, Nilsen ST, Bjerkedal T, Tell GS. Size at birth and gestational age as predictors of adult height and weight. *Epidemiology* 2005;16:175-81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ede.0000152524.89074.bf>
32. Longo VD, Kennedy BK. Sirtuins in aging and age-related disease. *Cell* 2006;126:257-68. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.002>
33. Gorbunova V, Seluanov A, Mao Z, Hine C. Changes in DNA repair during aging. *Nucleic Acids Res* 2007;35:7466-74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/nar/gkm756>
34. Garinis GA, van der Horst GT, Vijg J, Hoeijmakers JH. DNA damage and ageing: new-age ideas for an age-old problem. *Nat Cell Biol* 2008;10:1241-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ncb1108-1241>
35. Hands SL, Proud CG, Wytenbach A. mTOR's role in ageing: protein synthesis or autophagy? *Aging (Albany NY)* 2009;1:586-97.
36. Wiggins J. Podocytes and glomerular function with aging. *Semin Nephrol* 2009;29:587-93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2009.07.012>
37. Ohshima S, Seyama A. Cellular aging and centrosome aberrations. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1197:108-17. PMID: 20536839 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05396.x>
38. Camici M, Carpi A, Cini G, Galetta F, Abraham N. Podocyte dysfunction in aging-related glomerulosclerosis. *Front Biosci (Schol Ed)* 2011;3:995-1006. DOI: <http://dx.doi.org/10.2741/204>
39. Bian A, Neyra JA, Zhan M, Hu MC. Klotho, stem cells, and aging. *Clin Interv Aging* 2015;10:1233-43.
40. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, Mahmoodi BK, Black C, Ishani A, et al.; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *JAMA* 2012;308:2349-60. PMID: 23111824 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.16817>
41. Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013;158:825-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007>
42. Moynihan R, Glasscock R, Doust J. Chronic kidney disease controversy: how expanding definitions are unnecessarily labelling many people as diseased. *BMJ* 2013;347:f4298. PMID: 23900313 DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f4298>
43. Glasscock R, Delanaye P, El Nahas M. An Age-Calibrated Classification of Chronic Kidney Disease. *JAMA* 2015;314:559-60. PMID: 26023760 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.6731>
44. Glasscock RJ, Winearls C. An epidemic of chronic kidney disease: fact or fiction? *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1117-21. PMID: 18359870
45. Levey AS, Inker LA, Coresh J. Chronic Kidney Disease in Older People. *JAMA* 2015;314:557-8. PMID: 26023868 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.6753>
46. Clase CM, Gao P, Tobe SW, McQueen MJ, Grosshennig A, Teo KK, et al.; ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) and TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease). Estimated glomerular filtration rate and albuminuria as predictors of outcomes in patients with high cardiovascular risk: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011;154:310-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-154-5-201103010-00005>
47. Denic A, Glasscock RJ, Rule AD. Structural and Functional Changes With the Aging Kidney. *Adv Chronic Kidney Dis* 2016;23:19-28. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2015.08.004>
48. Stengel B, Metzger M, Froissart M, Rainfray M, Berr C, Tzourio C, et al. Epidemiology and prognostic significance of chronic kidney disease in the elderly—the Three-City prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3286-95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfr323>
49. Minutolo R, Lapi F, Chiodini P, Simonetti M, Bianchini E, Pechioli S, et al. Risk of ESRD and death in patients with CKD not referred to a nephrologist: a 7-year prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1586-93. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.10481013>
50. Malmgren L, McGuigan FE, Berglundh S, Westman K, Christensson A, Åkesson K. Declining Estimated Glomerular Filtration Rate and Its Association with Mortality and Comorbidity Over 10 Years in Elderly Women. *Nephron* 2015;130:245-55. PMID: 26184510 DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000435790>
51. Bowling CB, Inker LA, Gutiérrez OM, Allman RM, Warnock DG, McClellan W, et al. Age-specific associations of reduced estimated glomerular filtration rate with concurrent chronic kidney disease complications. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2822-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.06770711>