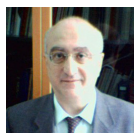


DA BERTINORO

Epidemiologia della malattia renale cronica in Italia e strategie per la prevenzione



Giuseppe Conte¹, M. Pacilio¹, C. Garofalo¹, M.E. Liberti¹, M. Provenzano¹, S. Santangelo¹

(1) *Cattedra di Nefrologia, Seconda Università di Napoli*

Corrispondenza a: Giuseppe Conte; Cattedra di Nefrologia, Seconda Università di Napoli, Dip. Geriatria-Gerontologia-Malattie Metaboliche, Piazza Miraglia, 80138 Napoli; Tel:0812549409 Mail: giuseppe.conte@unina2.it

Abstract

La malattia renale cronica (Chronic Kidney Disease-CKD), pur essendo un importante problema di salute pubblica, non viene adeguatamente considerata per la prevenzione delle malattie non trasmissibili. Per programmare, nel nostro paese, le strategie di intervento per la CKD è necessario, preliminarmente, stimarne la frequenza nell'intera penisola, i fattori di rischio ad essa associati, conoscerne il grado di consapevolezza per la diagnosi, il referral agli specialisti nefrologi e la prognosi dei pazienti negli ambulatori dei medici di medicina generale (MMG). La prevalenza della CKD, aggiustata per età e sesso, risulta del 6,3% ed i principali fattori di rischio indipendenti sono rappresentati dall'età avanzata, dall'ipertensione arteriosa, dall'obesità, dal diabete, dalla malattia cardiovascolare e dal fumo. La consapevolezza della diagnosi sul territorio nazionale nel 2003 è scarsa ed il referral nefrologico per soggetti con filtrato glomerulare (FG) sotto i 60 ml/min è stato solo del 10%. La prognosi dei pazienti, seguiti dai MMG, peggiora progressivamente per valori di FG al di sotto di 45 ml/min, sia come necessità di trattamento sostitutivo sia come mortalità, rispetto ai pazienti dello stadio I e II. Per far fronte alla gestione di questa patologia, sarebbe utile costituire un database elettronico sul nostro territorio nazionale, costruendo un network tra i MMG, i laboratori e gli specialisti nefrologi. Un esempio di questa organizzazione è la Gran Bretagna da cui emergono risultati incoraggianti nella cura e nella prevenzione di tale invalidante patologia.

Parole chiave: epidemiologia, malattia renale cronica, prevenzione, prognosi

Introduzione

Le malattie non trasmissibili (non communicable diseases - NCDs), oltre ad avere un importante impatto sui costi sanitari e sociali, sono le più comuni cause di morte prematura e di morbidità. Le malattie cardiovascolari, il cancro, il diabete e le malattie respiratorie croniche sono, da tempo, una priorità di salute pubblica. Esse fanno parte integrante del programma sulle NCDs, approvato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), in quanto condividono simili fattori di rischio e rappresentano una parte importante dell'onere complessivo di spesa del sistema sanitario. La malattia renale cronica in fase conservativa, invece, pur essendo un riconosciuto problema di salute pubblica, non è di norma considerata nelle strategie d'azione dell'OMS.

La CKD è una malattia che presenta una rilevante prevalenza ed è una delle cause di exitus che più sono aumentate nel mondo nel corso degli ultimi venti anni [1] e si associa, per le sue complicanze, ad elevata morbidità. La diagnosi precoce ed il trattamento della CKD, uti-

lizzando terapie appropriate ed a basso costo, possono rallentare o prevenire la progressione della malattia renale, riducendo la necessità di terapia sostitutiva, le complicanze e l'elevata mortalità associata [2] [3].

Fino a poco tempo fa, disponevamo di dati epidemiologici provenienti da realtà nazionali di paesi esclusivamente stranieri, quali gli U.S.A., il Canada, l'Australia e la Cina, mancando, tuttavia, di data-base rappresentativi di paesi di nazionalità europea. Soltanto di recente abbiamo realizzato nel nostro paese una "survey" completa sulla prevalenza della CKD ed i fattori di rischio associati sull'intero territorio nazionale. Abbiamo, inoltre, acquisito importanti informazioni sulle modalità diagnostiche, sulla consapevolezza della CKD e dei suoi stadi, sulla richiesta di "referral" nefrologico in Italia da parte dei Medici di Medicina Generale nonché sulla prognosi dei pazienti con CKD, identificati dai MMG e non riferiti agli Specialisti di Nefrologia. L'oggetto specifico dell'attuale presentazione è rappresentato dall'insieme di queste rilevanti conoscenze sull'epidemiologia della CKD in Italia. Esse costituiscono, infatti, la premessa per programmare strategie efficaci di intervento nella prevenzione, nella diagnosi e nella cura di tale patologia.

Epidemiologia della CKD in Italia

Nel corso degli ultimi anni, in tutto il mondo, sono stati effettuati numerosi studi sulla prevalenza della CKD e, come mostrato in Tabella 1, essa si attesta tra l'11% ed il 13% [4] [5] [6] (full text) [7] (full text) [8] (full text) [9] (full text) [10] (full text) [11] [12] [13] (full text) [14].

I lavori più completi e rappresentativi sono il NANHES IV [4], effettuato negli Stati Uniti dal 1999 al 2004, che ha evidenziato una prevalenza della CKD per gli stadi 1-4 del 13,1%, quello cinese il CHINA HEALTH [5] con una prevalenza del 10,8%, il canadese [6] (full text) con una del 12,5% ed infine l'australiano AUSDIAB [7] (full text) con una dell'11,5%. In Europa, invece, le cose sono andate diversamente e gli unici studi effettuati sono limitati a singole regioni o città. Alcuni esempi sono lo studio INCIPE [8] (full text) della regione Veneto, lo studio norvegese HUNT [9] (full text) effettuato nel Nord-Trøndelag ed il PREVEND [10] (full text) della città di Groningen in Olanda. Quando, invece, erano fatti su scala nazionale (EPIRCE), stimavano la prevalenza della CKD con equazioni diverse dalla CKD-EPI, che risulta essere attualmente la più accreditata [11].

Tabella 1. Prevalenza della CKD nel mondo

Studio	Periodo	Paese	Campione	Prevalenza
NANHES III [14]	1988-1994	USA	15.488	11.0 (CKD 1-5)
PREVEND [10]	1997	Olanda	8.459	11.6 (CKD 1-5)
HUNT [9]	1995-1997	Norvegia	65.181	10.2 (CKD 1-4)
NANHES IV [4]	1999-2004	USA	13.233	13.1 (CKD 1-4)
NHI [12]	2003	Taiwan	176.365	9.8 (CKD 1-5)
EPIRCE [13]	2004-2008	Spagna	2.746	9.2 (CKD 1-5)
CHINA HEALTH [5]	2007-2010	Cina	50.500	10.8 (CKD 1-5)
AUSDIAB [7]	1999-2000	Australia	11.247	11.5 (CKD 1-5)
CANADA[6]	2007-2009	Canada	3.689	12.5 (CKD 1-5)
INCIPE[8]	2006	Veneto	3.860	12.7 (CKD 1-4)

Lo studio CARHES (Cardiovascular risk in Renal patients of the Health Examination Survey) ha lo scopo di stimare la prevalenza della CKD sul territorio nazionale italiano e di valutare tutti i fattori di rischio associati a tale patologia. I metodi prevedono l'utilizzo degli attuali gold standard, come la stima dell'eGFR attraverso la formula CKD-EPI con la creatinina sierica dosata con metodo enzimatico calibrato e l'albuminuria dosata attraverso il rapporto albuminuria/creatininuria. Per lo studio, dalle liste elettorali di ogni singola regione, è stato preso un campione random rappresentativo della popolazione italiana tra i 35 ed i 79 anni, stratificato per età e sesso. Le singole visite sono state fatte in ospedali pubblici e tutti i campioni, cioè i prelievi ematici ed urinari, sono stati inviati ad un unico laboratorio centralizzato.

In Italia, la prevalenza di CKD per tutti gli stadi nel 2010 è risultata del 6,3% (dato standardizzato per età e sesso, in base ai dati dell'ultimo censimento). Gli stadi precoci (I e II), caratterizzati semplicemente da un'albuminuria anormale, sono prevalenti rispetto agli stadi 3-5 (prevalenza del 3,8 % rispetto al 2,5 % sia per i maschi che per le femmine) (Figura 1). Sono stati analizzati quasi 8.000 soggetti, un campione ben rappresentativo della popolazione italiana, tenuto conto del fatto che il NAHNES americano aveva, come campione, 14.000 soggetti rispetto ad una popolazione residente di almeno cinque volte superiore a quella italiana. In base a questi dati, nel nostro paese, abbiamo 2,2 milioni di soggetti stimati con CKD, di cui 1.3 milioni di soggetti negli stadi precoci (I e II) e 860mila negli stadi III-IV [15] (Figura 2). Il profilo dei soggetti con CKD risulta essere caratterizzato da una costellazione di segni tipici della sindrome metabolica (ipertensione sistolica, dislipidemia, diabete ed obesità), da un'età più avanzata, da anemia e da prevalenza della malattia cardiovascolare (Figura 3). In particolare, il rapporto circonferenza vita/circonferenza fianchi risulta aumentato ed è suggestivo di aumento del grasso addominale che è considerato indice di un aumentato rischio cardiovascolare. Dall'analisi multivariata emerge che esistono dei predittori indipendenti di CKD; l'età comporta un aumento del rischio di insorgenza di malattia renale cronica del 6% per ogni anno in più, l'obesità (BMI > 30 Kg/m²) un aumento del 42%, l'ipertensione (pressione arteriosa >140/90mmHg o trattamento con anti-ipertensivi) del 55% in più, il diabete raddoppia il rischio, così come la preesistenza di eventi cardiovascolari, e, infine, il fumo si associa ad un aumento del rischio del 34% (Tabella 2).

Il peso dei fattori di rischio cardiovascolare in CKD, pur essendo marcato, non si associa tuttavia ad una prevalenza elevata; è possibile ipotizzare che tale discrepanza possa essere dovuta a fattori protettivi di natura genetica o ambientale. La dieta mediterranea, caratteristica delle nostre regioni, associata ad un pattern genetico protettivo nei confronti delle patologie cardiovascolari, potrebbe essere una spiegazione verosimile. È stato dimostrato,

Tabella 2. Predittori indipendenti di CKD in Italia

	CKD	
	OR	95%CI
Age (year)	1.06	1.05-1.07
Male Gender	1.07	0.87-1.31
Obesity	1.42	1.59-2.46
Hypertension	1.55	1.23-1.94
Diabetes	1.98	1.59-2.46
CV disease	1.90	1.47-2.42
Smoking	1.34	1.05-1.72

infatti, che una dieta povera di grassi saturi, ricca di grassi insaturi provenienti dall'olio extravergine di oliva, rispetto ad una dieta semplicemente a basso contenuto di grassi, riduce la pressione arteriosa, la glicemia e la colesterolemia [16] agendo come fattore protettivo nei confronti del rischio cardiovascolare.

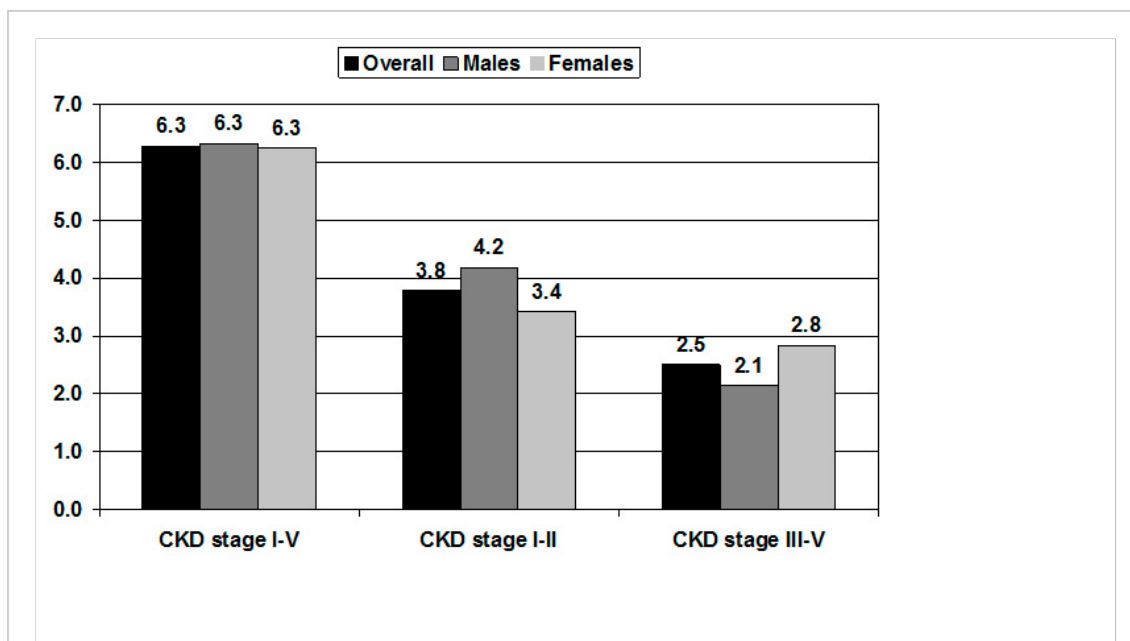


Figura 1.
Prevalenza della CKD nella popolazione italiana standardizzata per età e sesso

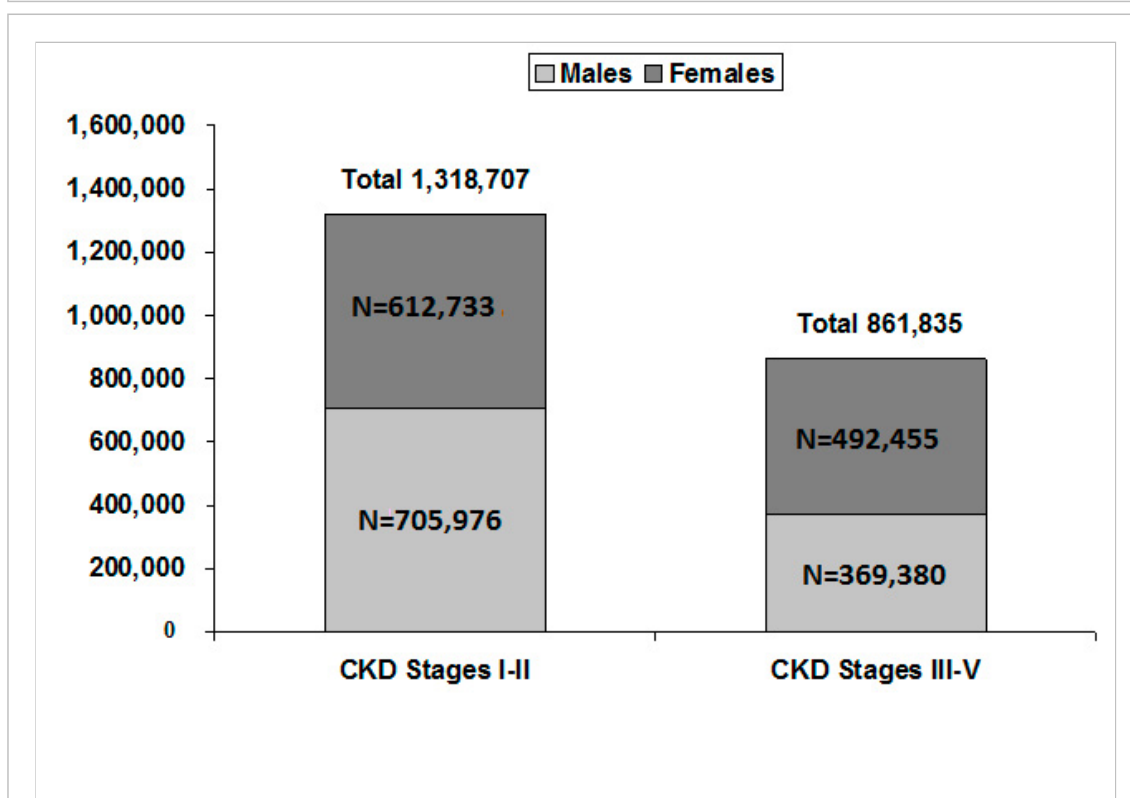
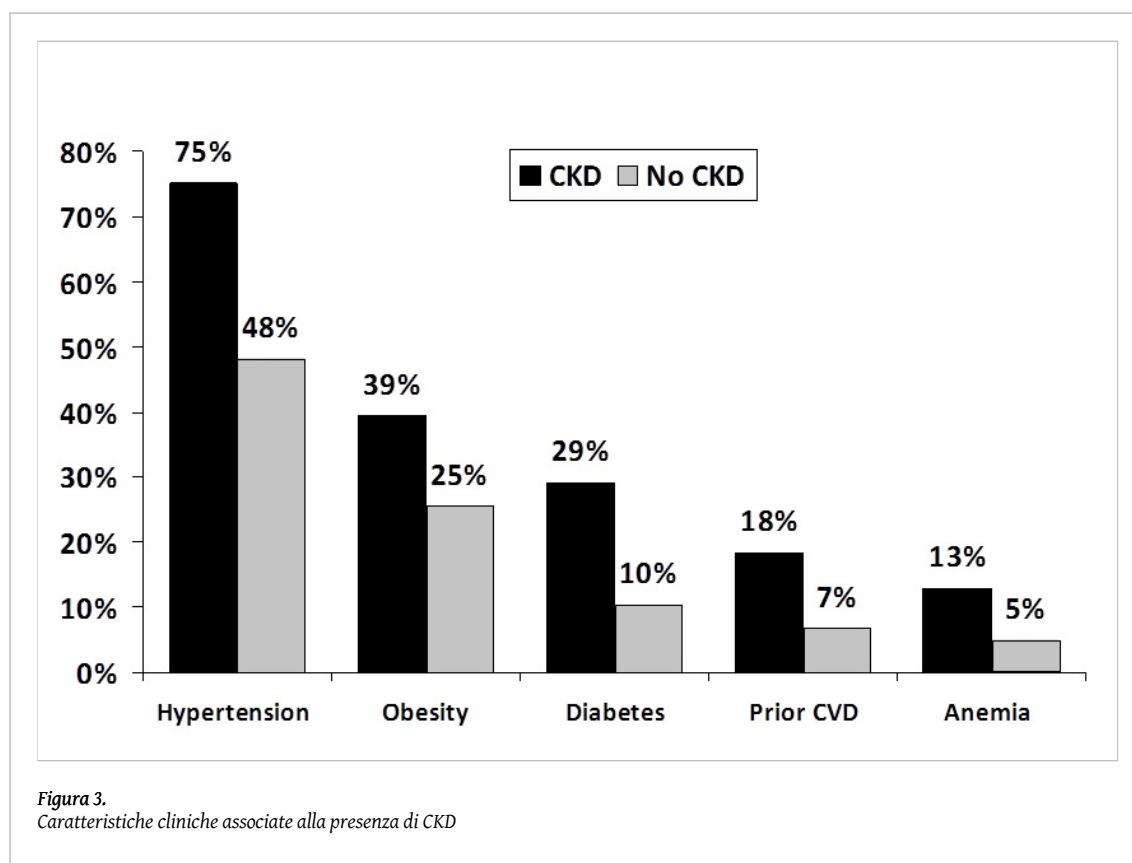


Figura 2.
Stima del numero di soggetti con CKD nella popolazione residente italiana

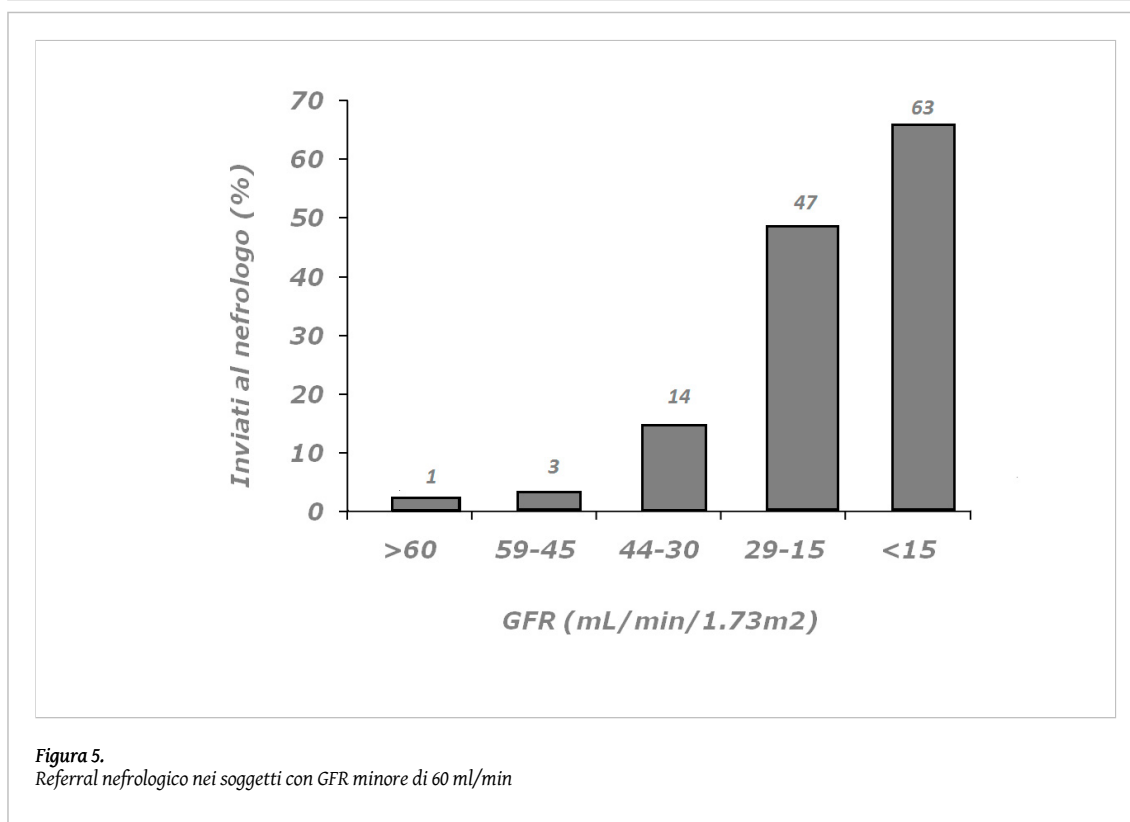
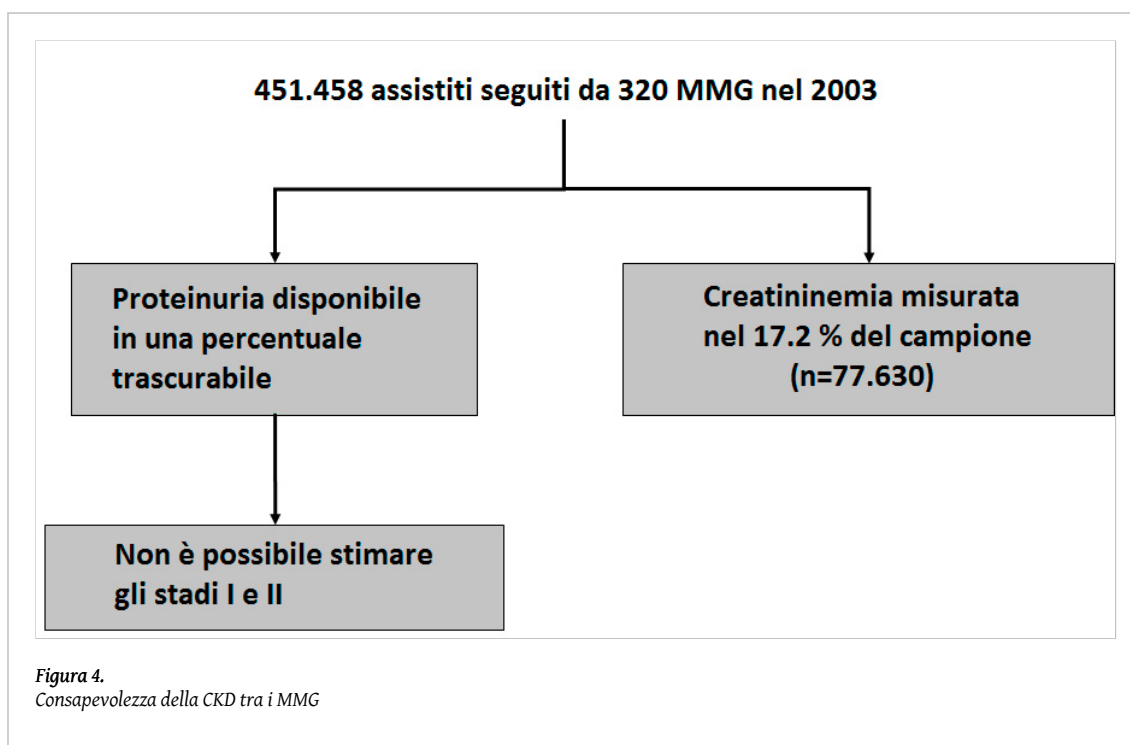
Consapevolezza e diagnosi della CKD sul territorio

La consapevolezza della CKD sul nostro territorio nazionale è scarsa. Da uno studio effettuato negli ambulatori di medicina generale (320 MMG), su 451.458 pazienti arruolati nel 2003, solo il 17% aveva dosato la creatininemia e una percentuale veramente minima riportava dati sulla proteinuria [17]. Ciò comportava l'assoluta impossibilità di valutare i primi due stadi della CKD e, inoltre, in molti pazienti, la valutazione della funzionalità renale avveniva esclusivamente sul valore di creatininemia e non sul filtrato glomerulare stimato (Figura 4). È noto, infatti, che il filtrato glomerulare stimato permette di identificare meglio i pazienti con CKD rispetto al valore della creatininemia [18]. Dai dati disponibili su questa coorte di pazienti, si è evidenziata la scarsa capacità di diagnosi della CKD: in 12.560 pazienti con un filtrato al di sotto di 60 ml/min, solo 1.913 (il 15,2%) aveva una diagnosi di CKD registrata con l'ICD-9-CM (sigla di identificazione diagnostica della CKD). Inoltre, una percentuale veramente irrisoria (dallo 0,1 allo 0,5%) aveva una diagnosi più specifica (es. nefropatia ipertensiva, nefropatia diabetica etc.). C'è da dire che, i pazienti che avevano un filtrato stimato glomerulare inferiore a 60 ml/min, avevano nel 54% dei casi una creatininemia sierica etichettata come normale (<1,2 mg/dl nelle femmine e <1,4 mg/dl nei maschi); di questi, inoltre, l'85% era senza diagnosi ICD-9 di CKD. Ciò era molto più comune nella popolazione anziana che spesso ha una creatininemia borderline (prossima al limite alto di riferimento) ma un eGFR più basso. Il referral nefrologico e, cioè, quanti di questi pazienti sono stati inviati all'attenzione del nefrologo è stato solo del 10%: i soggetti con un eGFR tra 30 e 45 venivano inviati al nefrologo nel 14% dei casi, nel 47% con un filtrato tra 15 e 30 e solo nel 63% con malattia renale avanzatissima (filtrato inferiore a 15) [19] (Figura 5).



Prognosi dei pazienti non riferiti agli specialisti in nefrologia

A questo punto, è lecito domandarsi quali stadi potrebbero realmente beneficiare del referral nefrologico e come cambia la prognosi dei pazienti con CKD seguiti esclusivamente negli ambulatori di medicina generale. Se guardiamo oltreoceano, gli Statunitensi hanno etichettato come pazienti che hanno necessità di essere seguiti dal nefrologo, quei pazienti con un eGFR < 30 ml/min. La scelta è ricaduta sullo stadio 4 e 5 in base al ridotto numero di



nefrologi e all'elevato numero di pazienti CKD che si distribuiscono sul loro vasto territorio. Tuttavia, evidenze scientifiche che provino questa scelta non ne esistono.

Lo studio PROPAN (PROgnosi del PAziente Nefropatico) aveva lo scopo di valutare longitudinalmente un'ampia coorte di pazienti (oltre 30.000) con CKD seguiti esclusivamente dai MMG; di questi pazienti sono stati valutati l'andamento della CKD e gli eventuali eventi intercorsi in un arco di tempo di sette anni e mezzo. In base alle caratteristiche dei pazienti, si è visto che l'età era prevalente negli stadi avanzati e che gli eventi cardiovascolari, la malattia coronarica, gli eventi cerebrovascolari, l'insufficienza cardiaca congestizia e la malattia ostruttiva periferica aumentavano negli stadi avanzati della patologia [19]. L'analisi multivariata ha mostrato come la prognosi (considerando come outcome l'End Stage Renal Disease-ESRD e la morte da tutte le cause) nello stadio IIIa non fosse molto diversa da quella degli stadi I e II, mentre la prognosi peggiorava nettamente dallo stadio IIIb con un aumento di rischio di ESRD di 11 volte rispetto allo stadio I-II, continuando poi a peggiorare ulteriormente per lo stadio IV e V. Similmente, il rischio di morte da tutte le cause era quasi di 3 volte maggiore nello stadio V rispetto allo stadio I-II, iniziando già ad aumentare dallo stadio IIIb [19] (Tabella 3). Dal PROPAN emerge che i pazienti CKD stadio IIIa non hanno un significativo aumento del rischio di morte ed ESRD. Peraltro, come è noto, è dallo stadio IIIb e non dallo stadio IIIa, che iniziano di norma le più comuni complicanze della malattia renale cronica (come l'anemia, l'iperparatiroidismo, l'iperfosfatemia, l'acidosi metabolica etc) [20] (full text). I pazienti che, quindi, possono maggiormente beneficiare del referral nefrologico sono proprio quelli con un eGFR<45ml/min [19]. È evidente, peraltro, che pazienti con proteinuria abnorme di origine glomerulare, indipendentemente dal loro eGFR, necessitano di referral nefrologico.

Strategie per la creazione di un registro sulla CKD: prospettive future

In Italia, attualmente, manca un registro nazionale per la CKD e la sua creazione è di essenziale importanza per organizzare le strategie preventive della malattia renale cronica. Già dal 2005, alcune regioni hanno avviato dei programmi per la prevenzione della CKD con dati davvero incoraggianti. La regione Emilia Romagna ha creato, da diversi anni, un registro informatizzato per i pazienti con CKD con lo scopo di organizzare una strategia preventiva (progetto regionale per la prevenzione dell'insufficienza renale progressiva – PIRP); l'obiettivo è di fornire alle persone con insufficienza renale o a rischio di sviluppare la malattia, un percorso di diagnosi e cura efficace, continuativo, che permetta di riconoscere precocemente una insufficienza renale, frenarne l'evoluzione e prevenire le complicanze correlate [21]. Quello che è stato fatto per la regione Emilia Romagna sarebbe utile

Tabella 3. Rischio di morte ed ESRD nei pazienti con CKD non seguiti dallo specialista

	ESRD	All cause death
	HR (95% C.I.)	HR (95% C.I.)
STADIO I-II	Ref	Ref
STADIO IIIa	1.45 (0.79-2.65)	1.11 (0.99-1.24)
STADIO IIIb	11.2 (6.34-19.77)	1.67 (1.49-1.86)
STADIO IV	93.3 (54.4-160.0)	2.76 (2.42-3.15)
STADIO V	124.1 (68.6-224.4)	2.56 (2.02-3.23)

Hazard ratio (HR) are adjusted for age, gender, obesity, hypertension, diabetes, CAD, dyslipidemia, anemia, albuminuria, use of RAAS

estenderlo a livello nazionale, ma manca, allo stato attuale, un grado di consapevolezza che preveda una collaborazione stretta tra i MMG, gli specialisti ed i laboratori. Proprio dalla determinazione del filtrato glomerulare stimato e della albuminuria/creatininuria nasce la definizione della CKD, la cui diagnosi è pertanto essenzialmente fondata su parametri laboratoristici. Un esempio utile a tal fine è il modello inglese. In Inghilterra, infatti, c'è un numero ridotto di specialisti (ci sono meno di 400 nefrologi, mentre in Italia ce ne sono circa 3.000), ci sono circa 33.600 MMG, 22.000 infermieri, 5.000 assistenti di cura e poco meno di 170 laboratori accreditati [22]. Per far fronte al basso numero di nefrologi, è stato creato, dall'aprile del 2006, un sistema informatizzato, grazie al quale, il filtrato glomerulare, stimato in laboratorio con creatininemia standardizzata dei soggetti esaminati, e la valutazione della proteinuria sono trasmessi direttamente ai MMG e ai nefrologi. I risultati ottenuti nel corso di questo lustro sono stati rilevanti: aumento nell'identificazione degli stadi I e II del 50%, aumento della frequenza dei pazienti identificati nello stadio III-V che è passata dal 2,4 al 4,3%, riduzione dei late-referral dal 24 al 19% in 5 anni, incidenza di ESRD stabile a poco più di 100 pazienti circa per milione/anno (la più bassa incidenza tra i paesi sviluppati) [22].

Il modello inglese è imperniato sul laboratorio che rappresenta il punto iniziale da cui non possiamo prescindere per identificare i pazienti con CKD, utilizzando metodi che siano il gold standard, nonché, sulla stretta co-operazione tra MMG ed Nefrologi. Per non sovraccaricare di attività eccessiva e non esclusiva gli ambulatori di nefrologia, pazienti non complicati, di norma rappresentati da coloro che appartengono allo stadio IIIa, possono essere affidati al medico di medicina generale. Quelli con proteinuria, invece, necessitano di consulenza nefrologica, così come quelli con un eGFR<45 ml/min, in cui iniziano a comparire le complicanze classiche della CKD. È necessaria, quindi, una maggiore cooperazione tra queste figure con la costituzione di una vera e propria rete (network) per la condivisione online di tutti i dati relativi ad ogni singolo paziente (Figura 6). Seguire questo modello sarebbe di aiuto per far fronte al depauperamento di risorse economiche ed umane che avverrà nei prossimi anni.

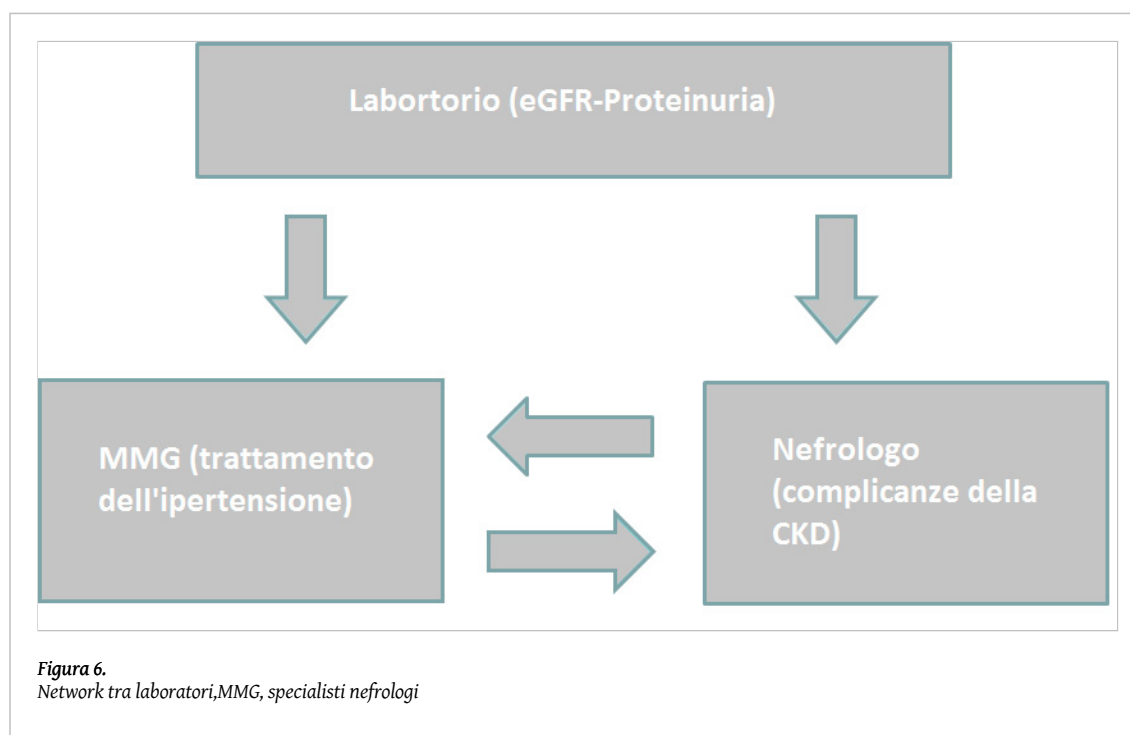


Figura 6.
Network tra laboratori,MMG, specialisti nefrologi

Conclusioni

Da quanto esposto, risulta che la frequenza della CKD in Italia è la più bassa tra quelle stimate nel mondo e che, rispetto a quella del NANHES degli Stati Uniti d'America, corrisponde a meno della metà. La stima, in valori assoluti, è pari a poco più di 2 milioni di potenziali pazienti affetti da CKD. La maggiore prevalenza degli stadi precoci I e II rispetto a quelli più avanzati deve sollecitare a richiedere e valutare, con grande attenzione, la presenza di proteinuria o albuminuria abnorme -anche in assenza di riduzione del GFR-, da parte dei MMG che spesso hanno sottovalutato l'importanza di questo indicatore della funzionalità renale; le nefrologie, peraltro, debbono considerare maggiormente, per questo sotto-gruppo di pazienti, l'opportunità di eseguire una adeguata valutazione istopatologica tramite biopsia renale. Nei pazienti con ridotto GFR, coloro che possono avvalersi maggiormente del referral nefrologico sono quelli con valori < di 45 ml/min e, pertanto, coloro che appartengono allo stadio IIIa in assenza di complicanze renali (proteinuria o anemia o ipertensione resistente) possono essere seguiti dai MMG. Tuttavia, è indubbio che la CKD in Italia è ancora misconosciuta nella maggior parte dei casi e, per poterne migliorare la nostra capacità di identificazione e trattamento, sarà utile organizzare un network informatico di cooperazione che, partendo dai laboratori accreditati per la diagnosi di CKD con metodi gold-standard, preveda la partecipazione dei MMG e dei nefrologi, in modo simile a come è stato disegnato in Gran Bretagna.

Bibliografia

- [1] Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 2013 Jul 20;382(9888):260-72
- [2] Couser WG, Remuzzi G, Mendis S et al. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney international* 2011 Dec;80(12):1258-70
- [3] Beaglehole R, Bonita R, Horton R et al. Priority actions for the non-communicable disease crisis. *Lancet* 2011 Apr 23;377(9775):1438-47
- [4] Coresh J, Selvin E, Stevens LA et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2007 Nov 7;298(17):2038-47
- [5] Zhang L, Wang F, Wang L et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey. *Lancet* 2012 Mar 3;379(9818):815-22
- [6] Arora P, Vasa P, Brenner D et al. Prevalence estimates of chronic kidney disease in Canada: results of a nationally representative survey. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2013 Jun 11;185(9):E417-23 (full text)
- [7] Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG et al. Prevalence of kidney damage in Australian adults: The AusDiab kidney study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2003 Jul;14(7 Suppl 2):S131-8 (full text)
- [8] Gambaro G, Yabarek T, Graziani MS et al. Prevalence of CKD in northeastern Italy: results of the INCIPE study and comparison with NHANES. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2010 Nov;5(11):1946-53 (full text)
- [9] Hallan SI, Dahl K, Oien CM et al. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. *BMJ (Clinical research ed.)* 2006 Nov 18;333(7577):1047 (full text)
- [10] de Zeeuw D, Hillege HL, de Jong PE et al. The kidney, a cardiovascular risk marker, and a new target for therapy. *Kidney international. Supplement* 2005 Sep;(98):S25-9 (full text)
- [11] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine* 2009 May 5;150(9):604-12
- [12] Kuo HW, Tsai SS, Tiao MM et al. Epidemiological features of CKD in Taiwan. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2007 Jan;49(1):46-55
- [13] Otero A, de Francisco A, Gayoso P et al. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia* 2010;30(1):78-86 (full text)
- [14] 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
- [15] 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 Societa italiana di nefrologia* 2011 Jul-Aug;28(4):401-7
- [16] Doménech M, Roman P, Lapetra J et al. Mediterranean diet reduces 24-hour ambulatory blood pressure, blood glucose, and

lipids: one-year randomized, clinical trial. Hypertension 2014 Jul;64(1):69-76

[17] Minutolo R, De Nicola L, Mazzaglia G et al. Detection and awareness of moderate to advanced CKD by primary care practitioners: a cross-sectional study from Italy. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2008 Sep;52(3):444-53

[18] Coresh J, Stevens LA Kidney function estimating equations: where do we stand? Current opinion in nephrology and hypertension 2006 May;15(3):276-84

[19] Minutolo R, Lapi F, Chiodini Pet al., Risk of ESRD and death in CKD patients unreferred to nephrology: a 7 years prospective study, cJASN submitted

[20] Moranne O, Froissart M, Rossert J et al. Timing of onset of CKD-related metabolic complications. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2009 Jan;20(1):164-71 (full text)

[21] Rucci P, Mandreoli M, Gibertoni D et al. A clinical stratification tool for chronic kidney disease progression rate based on classification tree analysis. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2014 Mar;29(3):603-10

[22] Stevens PE, de Lusignan S, Farmer CK et al. Engaging primary care in CKD initiatives: the UK experience. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2012 Oct;27 Suppl 3:iii5-11