

ARTICOLI ORIGINALI

# Le caratteristiche dei pazienti con insufficienza renale cronica afferenti agli ambulatori di nefrologia: risultati dallo studio Nefrodata®



Adamasco Cupisti<sup>1</sup>, Anna Bottai<sup>1</sup>, Vincenzo Bellizzi<sup>2</sup>, Giuliano Brunori<sup>3</sup>,  
† Bruno Cianciaruso<sup>4</sup>, Luca De Nicola<sup>5</sup>, Lamberto Oldrizzi<sup>6</sup>, Giuseppe Quintaliani<sup>7</sup>, Domenico Santoro<sup>8</sup>,  
Biagio Raffaele Di Iorio<sup>9</sup> per NEFRODATA<sup>10</sup>

(1) Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Pisa

(2) Azienda Ospedaliera Universitaria "San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona", Salerno

(3) S.C. Multizonale di Nefrologia e Dialisi Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari P. O. "S. Chiara", Trento

(4) Cattedra di Nefrologia, Università degli Studi di Napoli "Federico II"

(5) Seconda Università di Napoli, Struttura di Nefrologia e Dialisi, Napoli

(6) U.O. di Nefrologia e Dialisi Ospedale "San Bonifacio", Verona

(7) S.C. di Nefrologia e Dialisi Ospedale Silvestrini, Perugia

(8) UOC di Nefrologia e Dialisi, Policlinico Universitario "G. Martino", Messina

(9) U.O.C. di Nefrologia e Dialisi, P.O. "A. Landolfi", Solofra (AV)

(10) NefroData Study Group (in ordine alfabetico per città di provenienza): Maurizio Garozzo, Giovanni Giorgio Battaglia (U.O.C. di Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. Marta e S. Venera, Acireale, Azienda Sanitaria Provinciale Catania) - Loreto Gesualdo, Dea Saulle (U.O.C. Di Dialisi e Trapianto - Università di Bari A.O.U. Consorziata Policlinico di Bari) - Pietro Castellino, Pasquale Fatuzzo, Francesco Rapisarda (Dipartimento di Medicina, Policlinico Universitario, Catania) - Renzo Bonofiglio, Danilo Lofaro, Filomena Armentano (U.O.C. Nefrologia-Dialisi-Trapianto, Centro di Ricerca Rene e Trapianto AO "Annunziata" Cosenza) - Alberto Rosati, Giuseppina Rosso (U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Luca, USL2 Lucca) - Stefano Chimienti (Manduria-TA) - Salvatore Coppola, Cesaro Antonio (U.O.S.D. Nefrologia e dialisi, P.O. Piedimonte Matese, Caserta) - Laura Bozzoli (Scuola di Specializzazione in Nefrologia, Università di Pisa) - Antonella De Blasio, Marilisa Sirico, Lucia Di Micco (Solofra, Avellino)

Corrispondenza a: Dr. Biagio di Iorio; UOC di Nefrologia, Ospedale "A. Landolfi", via Melito, 83029 Solofra (AV);  
Mail: [br.diiorio@libero.it](mailto:br.diiorio@libero.it)

## Abstract

L'insufficienza renale cronica è ormai riconosciuta tra le patologie più rilevanti per la salute pubblica. La conoscenza degli aspetti epidemiologici può consentire ai legislatori in campo sanitario interventi sia in tema di prevenzione che di trattamento adeguati per limitarne il carico di gestione ed i costi associati. Nefrodata® è uno studio multicentrico, prospettico, osservazionale condotto in Italia su pazienti con insufficienza renale cronica seguiti in ambito specialistico. Lo studio è stato condotto tramite un sistema di raccolta dati web-based; sono stati inclusi 1263 soggetti con eGFR <60 ml/min \*1,73 m<sup>2</sup>, afferenti agli ambulatori nefrologici italiani. L'analisi delle caratteristiche di questa popolazione indica come prevalgano i pazienti anziani (età media 70.3 ±13.4 anni, il 55% aveva un'età >70 anni), con comorbidità cardiovascolare (50.6%) e i diabetici (37%) categorie in netto incremento negli ultimi dieci anni. Con l'aggravarsi della funzione renale residua aumentano la prevalenza di iperfosforemia e di acidosi metabolica, così come l'uso di ESA, di Vitamina D e di diuretici. Molto diffuse anche la terapia con allopurinolo e con gastroprotettori. Il 54.8% dei pazienti in stadio IV e il 65.9 % dei pazienti in stadio V aveva ricevuto indicazioni di terapia nutrizionale.

Parole chiave: ckd, dieta, epidemiologia, malattia renale cronica, terapia

## Introduzione

L'insufficienza renale cronica è attualmente riconosciuta come un problema prioritario e rilevante di salute pubblica. È importante disporre di dati di incidenza/prevalenza dell'insufficienza renale cronica nel nostro territorio, in modo da consentire alle autorità regolatorie in campo sanitario interventi di prevenzione primaria e secondaria, ed un trattamento adeguato della patologia renale. Tutto questo può ritardare la progressione verso la dialisi, e ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare, ed i rilevanti costi a tutto questo associati.

In letteratura sono riportati studi di prevalenza ed incidenza in Italia della Malattia Renale Cronica (Chronic Kidney Disease, CKD) [1] [2] [3] [4]. Tra questi, lo studio TABLE, condotto circa 10 anni fa, può rappresentare una solida base di confronto per i dati rilevati nel presente studio, interessando sempre i pazienti con CKD stadi 3-5, seguiti per almeno un anno nei Centri Nefrologici Italiani [4].

Una migliore conoscenza dei possibili cambiamenti epidemiologici della CKD in Italia in quest'ultimo decennio permetterebbe una migliore programmazione in termini di percorsi diagnostico-assistenziali pre- ed intra-ospedalieri e di risorse umane ed economiche. Queste saranno necessarie per l'implementazione della terapia sostitutiva delle fasi avanzate della CKD oltre ad una prevenzione secondaria e terziaria, e ad una valutazione dell'incremento del costo sociale della malattia renale cronica nel tempo [5] (full text) [6].

L'obiettivo dello studio è dunque quello di documentare le caratteristiche della popolazione di pazienti affetti da malattia renale cronica che si presentano quotidianamente all'osservazione del nefrologo, e le eventuali differenze rispetto ai dati già presenti in letteratura.

## Materiali e metodi

Nefrodata® è uno studio multicentrico, prospettico, osservazionale condotto a livello nazionale. Sono stati raccolti dati riguardanti alcuni degli aspetti epidemiologici dei pazienti con insufficienza renale cronica che afferiscono agli ambulatori di nefrologia.

Sono stati inclusi pazienti di età  $\geq 18$  anni, con Filtrato Glomerulare stimato (eGFR)  $<60$  ml/min  $\times 1,73$  m<sup>2</sup>. Sono stati esclusi pazienti con insufficienza renale acuta, neoplasia, pazienti trapiantati o con patologie sistemiche in corso di terapia immunosoppressiva.

I dati riguardanti ogni paziente eleggibile sono stati raccolti tramite una piattaforma web-based ([www.nefrodata.it](http://www.nefrodata.it)), sia al baseline che ad ogni follow-up eseguito a distanza di 6 mesi. Sono stati ottenuti dati socio-demografici come età, sesso, abitudine al fumo, la presenza di comorbidità (diabete, ipertensione arteriosa, ipertrofia ventricolare sinistra), la terapia farmacologica o dietetica in atto. Per scarso controllo dell'anemia abbiamo assunto valori di emoglobina  $<10$  g/dl, per iperfosforemia livelli di fosforemia  $> 4.5$  mg/dl, mentre per scarso controllo dell'acidosi metabolica abbiamo assunto valori di bicarbonatemia venosa  $< 20$  mmol/l.

Il calcolo del eGFR è stato effettuato mediante la formula modificata MDRD [7].

Lo studio è stato condotto con il parere favorevole del Comitato Etico e previa autorizzazione dell'Autorità Competente di ogni centro partecipante, ed ogni singolo paziente è stato arruolato solo dopo aver fornito il proprio consenso informato. L'arruolamento è iniziato nel marzo 2012 ed ha avuto la durata di 18 mesi.

Le analisi statistiche sono di tipo descrittivo, ed i risultati espressi come Media  $\pm$  DS o come prevalenza, laddove indicato. Sono state eseguite inoltre analisi delle curve di tendenza e sono stati considerati significativi valori di  $p < 0.05$ .

## Risultati

La Tabella 1 riassume alcune caratteristiche generali dei 1263 pazienti inclusi nello studio.

Il 55% della popolazione aveva un'età superiore ai 70 anni, e la condizione di sovrappeso è largamente prevalente (IMC  $27.7 \pm 5$  Kg/mq nei maschi,  $28.3 \pm 5.7$  Kg/mq nelle femmine).

Solo il 9% si è dichiarato fumatore attivo ( $13.6 \pm 9.0$  sigarette/die) ed il 25% ex fumatore; inoltre il 1.2% faceva abuso di alcool. Il carico di pazienti che afferiscono all'ambulatorio è maggiore negli stadi 3B e CKD 4, che insieme comprendono circa il 73% dei pazienti (Tabella 2).

Le patologie renali di base sono mostrate nella Figura 1. Le più frequenti sono quelle vascolare/ischemica e diabetica, che insieme rappresentano circa il 54,2% dei casi. Fra le nefropatie primitive documentate con diagnosi istologica (197 casi) la più frequente è risultata la Glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA, seguita da GN Membranosa, Glomerulosclerosi focale e segmentale e GN membrano proliferativa.

Le comorbidità presenti nella popolazione studiata sono riportate nella Figura 2. La prevalenza di diabete è risultata del 37.7%. Una diagnosi di ipertensione arteriosa era presente nell'82.2% della popolazione, con un 17.8% dei pazienti che non erano trattati con farmaci antiipertensivi. L'ipertrofia ventricolare sinistra era riportata nel 35.5% dei pazienti, mentre nel 10% dei soggetti era presente scompenso cardiaco (Classe I NYHA nel 62% di essi; classe II nel 10%; classe III 28%). Nell'insieme, importanti comorbidità cardiovascolari (infarto del miocardio, vasculopatia periferica, scompenso cardiaco, vasculopatia cerebrale) erano presenti nel 50.6% dei casi.

In Figura 3 sono indicate le prevalenze, divise per stadio di CKD, di scarso controllo di emoglobina, fosforemia, bicarbonatemia e albuminemia.

La prevalenza di iperfosforemia raggiunge il 43.5% in stadio V-ND.

Table 1. Demographics and clinical characteristics of patients at baseline

Characteristics	Mean or n	DS or %	Median	Maximum	Minimum
Age (years) (mean-SD)	70.4	13.4	73.1	98.8	18
Sex M/F (n-%)	966/674	58.9/41.1			
Smokers (n-%)	118	8.68			
Non smokers (n-%)	1242	91.3			
Height (cm) (mean-SD)	164	9.08	165	172	137
Weight (Kg) (mean-SD)	74.3	14.8	73.2	150	38
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) (mean-SD)	27.8	5.04	27.2	56.5	15.6
Systolic BP (mmHg) (mean-SD)	131	18	130	208	75
Diastolic BP (mmHg) (mean-SD)	74.9	9.91	78	120	30
Mean BP (mmHg)(mean-SD)	94.2	10.7	93	143	52
Pulse pressure (mmHg) (mean-SD)	58	16.4	60	135	16

L'acidosi metabolica è scarsamente controllata solo nel 8% dei pazienti in stadio V-ND. (Figura 3).

Una emoglobinemica <10 g/dl si aveva nel 10% circa dei pazienti sia in stadio IV che V-ND.

Il 77.7 % dei pazienti analizzati mostrava un'albumina sierica superiore a 3.5 g/dl, ma ben il 46.2 % dei pazienti era "missing" per questo dato. La maggiore prevalenza di ipoalbuminemia si aveva nello stadio V-ND (16.2%).

Nella popolazione esaminata, l'impiego di prescrizioni dietetiche aumentava con l'aggravarsi della insufficienza renale (Figura 4): il 54.8% dei pazienti in stadio IV e il 65.9 % dei pazienti in stadio V aveva ricevuto indicazioni nutrizionali

In Tabella 2 sono indicate le terapie seguite nella popolazione esaminata nei vari stadi di insufficienza renale. Nella stragrande maggioranza dei pazienti prevale la terapia con diuretici dell'ansa (58.4% in stadio V), calcio antagonisti (dal 34.8 al 51.3%), sartani (45.4-30%), ACE-inibitori (33.5-29.2%), beta-bloccanti (34.5%), e statine (32.7%). La terapia con eritropoietina aumenta con il peggioramento della funzione renale (dal 5.7% al 40.7 % in stadio V), così come la terapia con preparati a base di Vitamina D, calcio carbonato e chelanti intestinali del Fosforo.

Table 2. Drugs for CKD population

	CKD III a n= 227	CKD III b n= 459	CKD IV n=464	CKD V-ND n= 113
Nutritional therapy	23%	39.3%	54.8%	65.9%
ACE-inhibitors	33.5%	33.1%	31.7%	29.2%
Sartans	45.4%	49.9%	37.7%	30%
Loop Diuretics	40.5%	49.2%	58.6%	58.4%
Calcium channel blockers	34.8%	30%	39.2%	51.3%
Beta-blockers	34.4%	37%	34.9%	34.5%
Other anti-hypertensive drugs	15%	17.4%	21.6%	32.7%
Statins	49.8%	45.9%	43.3%	32.7%
ESAs	5.7%	10.9%	23%	40.7%
Calcitriol	8.4%	12.4%	24.4%	22.1%
Colecalciferol	3.5%	3.7%	6.9%	6.2%
Calcifediol	0.4%	0.9%	1.1%	1.8%
Paracalcitol	0.9%	3.3%	3.4%	11.5%
Calcium carbonate	1.8%	2.6%	10.1%	9.7%
Other chelating agents	0%	1.5%	2.2%	17.8%
Antiaggregants	52,9%	50,1%	15%	11,5%
Anticoagulants	7,5%	11,1%	9,5%	7,9%
Allopurinol/Febuxostat	41,9%	57,9%	62,3%	65,5%
Kayexalate	2,2%	2,6%	5,6%	7,9%
Sodium Bicarbonate	0%	0,9%	1,9%	7,1%
Gastroprotectors	46,3%	45,1%	53,9%	49,6%

## Discussione

I risultati di questo studio indicano come la maggioranza dei pazienti con CKD che afferiscono agli ambulatori di nefrologia siano in stadio IIIb-IV, di età avanzata, con elevata prevalenza di diabete e di comorbidità cardiovascolare

Lo studio TABLE [4] aveva riportato incidenza, prevalenza, nefropatia di base, stadi di CKD, comorbidità, fattori di rischio cardiovascolare su una popolazione di 1353 pazienti nefropatici cronici arruolati nel 2003 e seguiti in 26 Centri Nefrologici italiani. I risultati dello studio Nefrodata® in cui l'arruolamento è avvenuto negli anni 2012-2013, consentono di osservare il cambiamento che ha subito la popolazione italiana con insufficienza renale cronica afferente ai servizi di nefrologia in un lasso di tempo di quasi 10 anni.

Confrontando le popolazioni TABLE e Nefrodata® è possibile evidenziare come sia decisamente aumentata l'età media dei pazienti, di circa 4-5 anni, dai 66 anni dello studio TABLE ai 70 anni dello studio Nefrodata®. Nella nostra casistica la percentuale di soggetti con età superiore ai 70 anni era del 55%: questo dato supera quello riportato da altre casistiche internazionali [8] (full text) [9] [10] (full text) e nazionali [11] (full text). L'aumento dell'età della popolazione con CKD è un elemento da approfondire con attenzione per le ovvie ripercussioni assistenziali che ne derivano. Questo può essere anche espressione di un maggior riferimento all'ambulatorio specialistico dei soggetti molto anziani con CKD, ed anche questo può essere oggetto di riflessione. Allo stesso modo, anche la prevalenza dei pazienti diabetici nella popolazione Nefrodata® è aumentata rispetto allo studio TABLE dal 28,6 al 37,7% [4] [12] (full text). Questo dato è sovrapponibile ai dati rilevati in uno studio americano condotto in pazienti seguiti dall'ambulatorio nefrologico [13] (full text). Infine la presenza di importante comorbidità cardiovascolare riscontrata in Nefrodata® è stata del 50.3%, decisa-

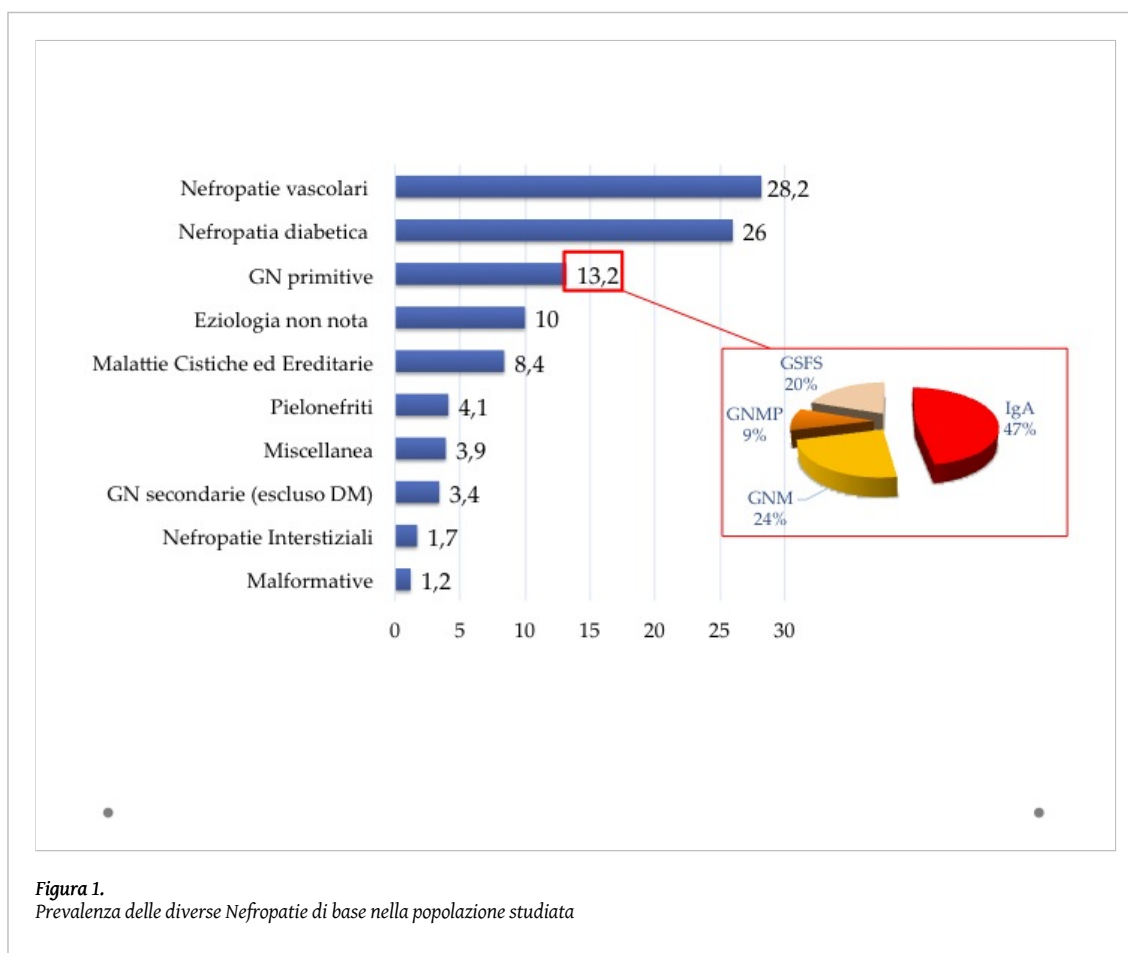
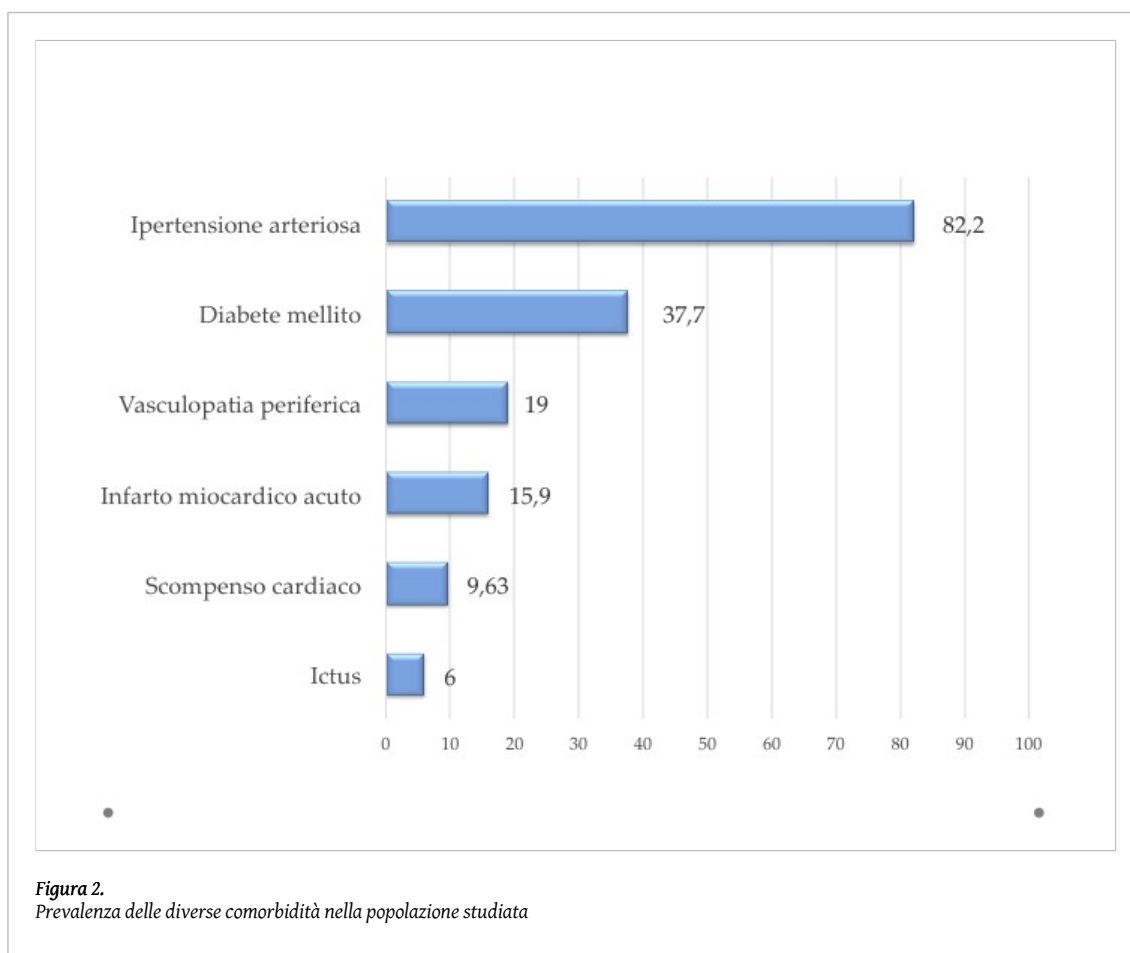


Figura 1.  
Prevalenza delle diverse Nefropatie di base nella popolazione studiata

mente superiore rispetto ad una prevalenza <30% registrata nello studio TABLE. Nella nostra casistica analogamente a quello rilevato nello studio TABLE la percentuale di soggetti affetti da ipertensione arteriosa è del 82,2% [4] [12] (full text). Questo dato appare superiore rispetto ad altre casistiche dove la percentuale dei soggetti con insufficienza renale cronica affetti da ipertensione arteriosa non supera il 65-70% [6] [7] [8] (full text)].

Per quanto riguarda il controllo dell'anemia, la percentuale di pazienti con Hb <10 g/dl aumenta progressivamente con il declino della funzione renale fino a raggiungere il 25-33% negli stadi CKD 3-4, valori sovrapponibili a quelli di altri studi nazionali ed europei [4] [8] (full text) [12] (full text) Analizzando i valori di fosforemia, il 12% dei pazienti della popolazione Nefrodata® aveva valori di fosforemia >4.5 mg/dl. Dalla Figura 3 si evince che l'iperfosforemia inizia ad essere significativa (17.2%) nello stadio IV con il picco in stadio V-ND (43% dei casi). Questi dati sono apparentemente superiori rispetto allo studio di Moranne et al. [8] (full text) che segnalavano iperfosforemia (sPi >4.3 mg/dl) nel 8% nella globalità della statistica (che comprendeva comunque anche lo stadio CKD 2) e intorno al 30% per eGFR <20 ml/min\*1.73 mq [8] (full text). Al contrario, i nostri dati sono decisamente più confortanti rispetto al lavoro di Isakova et al [14] che riportava una prevalenza di iperfosforemia intorno a 25% per eGFR 29-20 ml/min\*1.73 mq e intorno al 55% per eGFR < 20 ml/min\*1.73 mq. In altri studi nazionali ed internazionali più simili a Nefrodata® la percentuale di iperfosforemia non veniva citata [9] [11] (full text) [13] (full text) [15] non rendendo possibile un confronto.

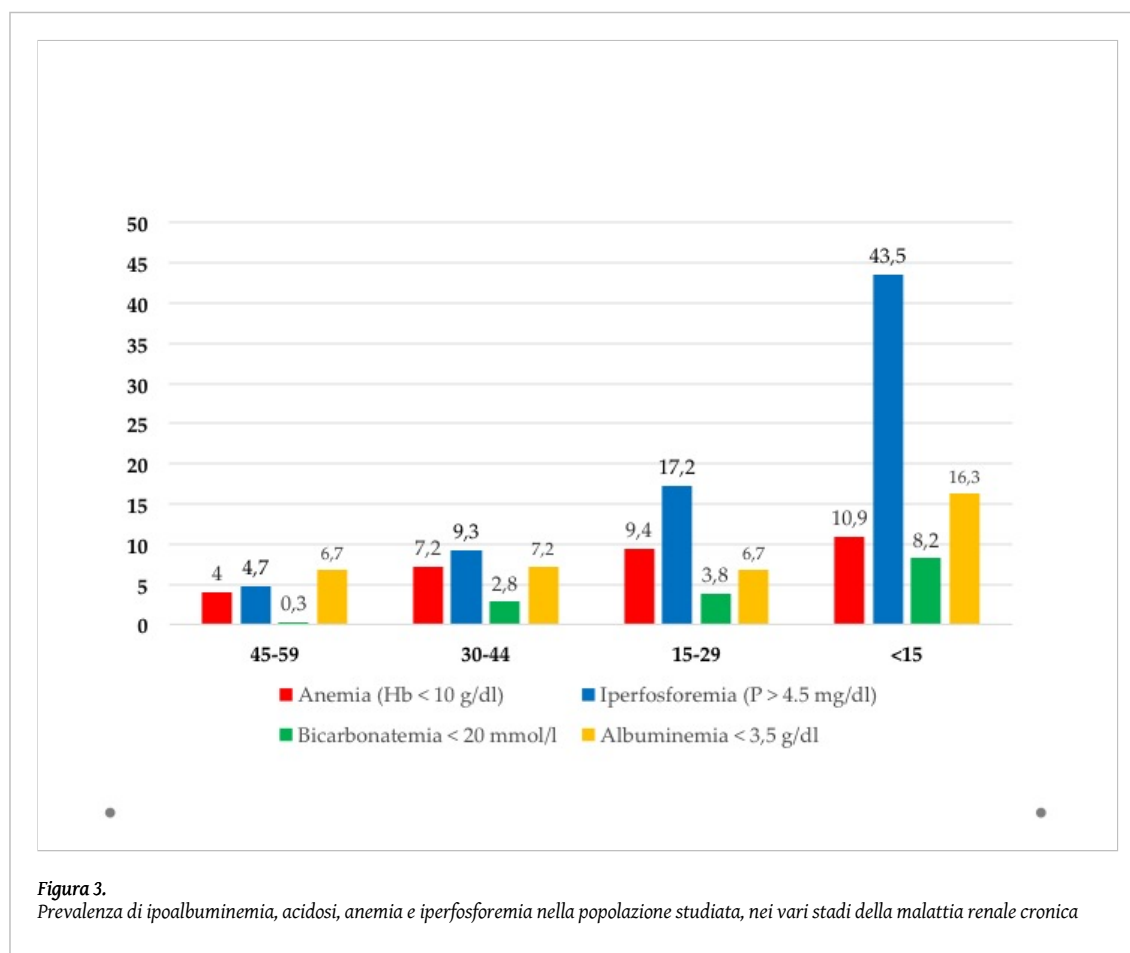
In relazione al controllo dell'acidosi la prevalenza di bicarbonatemia <20 mmol/L nella nostra casistica era del 3%, dato inferiore rispetto ad altre casistiche europee (15%) [8] (full text), e non presente in altri studi [9] [11] (full text) [13] (full text) [15].



Per quanto riguarda la terapia effettuata dai pazienti (Tabella 2), l'uso degli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone è massimo in stadio CKD3b (83% dei casi), e si riduce progressivamente fino allo stadio V rimanendo comunque al 59%, dati leggermente superiori rispetto ad altre casistiche [9]. Se confrontata con quella riportata nello studio TABLE [4] [10] (full text) si registra una maggior prevalenza della terapia con statine (32.7% contro il 17.4%), mentre i dati sulla terapia diuretica e con farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone e sartani sono sostanzialmente sovrapponibili, così come la terapia con eritropoietina.

La terapia con colecalciferolo è riportata in una minima percentuale di pazienti, anche nei primi stadi di insufficienza renale, in considerazione dell'elevatissima prevalenza di carenza di VitD attesa in questa popolazione. La terapia con calcitriolo è riportata nel 24-22% dei pazienti in stadio IV-V, mentre il paracalcitolo è stato impiegato solamente nel 11.5% dei pazienti in stadio V. Il calcio carbonato è presente in una piccola percentuale di pazienti in stadio 3, con lieve aumento nei pazienti in stadio V, mentre i chelanti intestinali del fosforo sono stati impiegati nel 17,8% dei pazienti in stadio V. Non sono disponibili dati su terapia chelante, vitamina D ed analoghi in altre casistiche nazionali ed internazionali esaminate [9] [12] (full text) [13] (full text) [15]

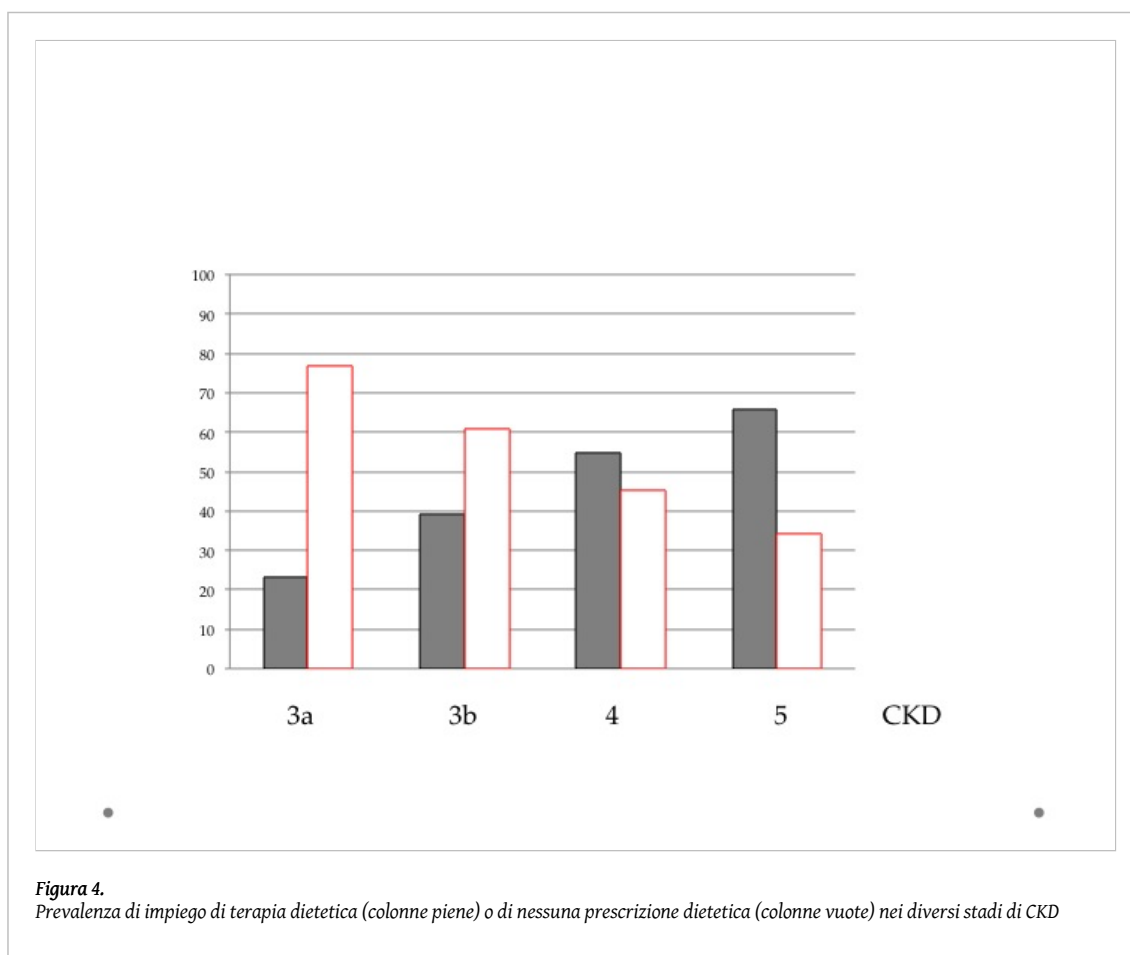
Nella popolazione esaminata, l'impiego di prescrizioni dietetiche aumentava con l'aggravarsi della insufficienza renale: il 54.8% dei pazienti in stadio IV e il 65.9 % dei pazienti in stadio V aveva ricevuto indicazioni nutrizionali. Questo dato è del tutto sovrapponibile a quanto riportato nello studio TABLE dove il 55,5% dei pazienti in stadio CKD4 e il 65,7% in stadio CKD5 seguiva una dieta ipoproteica <0,8 g/Kg/die [12] (full text). In altre casistiche nazionali ed internazionali, la terapia nutrizionale non veniva riportata [9] [11] (full text)



[9]full text) [13] (full text) [15]. Rimane comunque una grossa fetta di pazienti che nonostante la netta riduzione della funzione renale residua non riceve un approccio nutrizionale all'insufficienza renale, al contrario di quanto suggerito da linee guida o raccomandazioni sia italiane che internazionali [16] [17] [18]. Del resto, una scarsa applicazione della terapia nutrizionale anche negli stadi più avanzati di insufficienza renale potrebbe riflettere la scarsità di figure professionali adeguatamente formate in grado di impostare e seguire un corretto approccio alla terapia nutrizionale nel paziente con CKD.

## Conclusioni

I risultati dello studio Nefrodata® indicano che negli ambulatori nefrologici italiani prevalgono i pazienti anziani, vascolari e diabetici in maniera anche superiore ad altre casistiche nazionali e internazionali. L'età media, la prevalenza di diabete e di comorbidità cardiovascolare sono aumentati in modo significativo negli ultimi dieci anni, prevedendone un ulteriore progressivo incremento negli anni futuri. Questo dato necessita di ulteriori conferme e riflessioni, date le ovvie ripercussioni che questo può avere riguardo la gestione sanitaria della CKD, in termini di risorse umane ed economiche. Il controllo delle principali alterazioni clinico-metaboliche (acidosi metabolica, anemia, malnutrizione, iperfosforemia) appare nel complesso soddisfacente e in sintonia con altre casistiche. L'applicazione della terapia nutrizionale aumenta con la gravità dell'insufficienza renale ed è apparentemente stabile negli ultimi anni. In assoluto però, questo aspetto della cura è decisamente trascurato nella pratica clinica, nonostante diverse linee guida e consensus.





## In onore di ...

Questo articolo è in onore del prof. **Bruno Cianciaruso**, uomo buono e ricercatore capace, che non è più tra di noi.

## Ringraziamenti

Lo studio è stato realizzato sotto il patrocinio della Società Italiana di Nefrologia grazie al contributo liberale da parte della Heinz Italia spa.

Clinical Research Organization (CRO): Clinical Research Technology s.r.l., Salerno, ha raccolto i dati.

---

## Bibliografia

- [1] Garofalo C, Liberti ME, Saggiocca A et al. [Epidemiology and prognosis of chronic kidney disease in Italy]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia* 2012 Nov-Dec;29 Suppl 58:S3-11
- [2] Conte G, Pacilio M, Garofalo C et al. [Epidemiology of CKD in Italy and prevention strategies]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia* 2014 Jul-Aug;31(4)
- [3] Menotti A, Lanti M, Angeletti M et al. Twenty-year cardiovascular and all-cause mortality trends and changes in cardiovascular risk factors in Gubbio, Italy: the role of blood pressure changes. *Journal of hypertension* 2009 Feb;27(2):266-74
- [4] De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P et al. Global approach to cardiovascular risk in chronic kidney disease: reality and opportunities for intervention. *Kidney international* 2006 Feb;69(3):538-45
- [5] Minutolo R, Chiodini P, Cianciaruso B et al. Epoetin therapy and hemoglobin level variability in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2009 Mar;4(3):552-9 (full text)
- [6] Minutolo R, Gabbai FB, Agarwal R et al. Assessment of achieved clinic and ambulatory blood pressure recordings and outcomes during treatment in hypertensive patients with CKD: a multicenter prospective cohort study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2014 Nov;64(5):744-52
- [7] Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Annals of internal medicine* 1999 Mar 16;130(6):461-70
- [8] 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)
- [9] Titzte S, Schmid M, Köttgen A et al. Disease burden and risk profile in referred patients with moderate chronic kidney disease: composition of the German Chronic Kidney Disease (GCKD) cohort. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2015 Mar;30(3):441-51
- [10] Aitken GR, Roderick PJ, Fraser S et al. Change in prevalence of chronic kidney disease in England over time: comparison of nationally representative cross-sectional surveys from 2003 to 2010. *BMJ open* 2014 Sep 29;4(9):e005480 (full text)
- [11] 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)
- [12] De Nicola L, Chiodini P, Zoccali C et al. Prognosis of CKD patients receiving outpatient nephrology care in Italy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2011 Oct;6(10):2421-8 (full text)
- [13] Abdel-Kader K, Fischer GS, Johnston JR et al. Characterizing pre-dialysis care in the era of eGFR reporting: a cohort study. *BMC nephrology* 2011 Mar 15;12:12 (full text)
- [14] Isakova T, Wahl P, Vargas GS et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney international* 2011 Jun;79(12):1370-8
- [15] 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
- [16] Aparicio M, Bellizzi V, Chauveau P et al. Do ketoanalogues still have a role in delaying dialysis initiation in CKD predialysis patients? *Seminars in dialysis* 2013 Nov-Dec;26(6):714-9
- [17] Aparicio M, Bellizzi V, Chauveau P et al. Keto acid therapy in predialysis chronic kidney disease patients: final consensus. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 2012 Mar;22(2 Suppl):S22-4
- [18] Cianciaruso B, Bellizzi V, Brunori G et al. [Low-protein diet in Italy today: the conclusions of the Working Group from the Italian Society of Nephrology]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia* 2008 Sep-Oct;25 Suppl 42:S54-7