

Un buon follow-up riduce la necessita' di ricovero nei pazienti nefropatici

G. Quintaliani, R.Fagugli^o, D. Marcelli[^], P.Poiatti^{*}, U.Buoncristiani^o

Controllo di Gestione, Struttura Complessa Nefrologia e Dialisi - Azienda Ospedale di Perugia e Brescia^{*}, Fresenius Medical Care Bad Homburg[^],

Dobbiamo scegliere tra qualita' e contenimento dei costi?

Questo si chiedeva un articolo apparso nel 1996 dove venivano affrontati molti dei problemi legati al concetto di qualita' e razionalizzazione dei costi in sanita'¹.

Negli ultimi anni sono sempre piu' frequenti le segnalazioni riguardanti la razionalizzazione dei costi unita alla necessita' di non penalizzare la qualita'.

La necessita' di ridurre i costi scaturisce dalla osservazione che in tutto il mondo occidentale le spese della sanita' sono andate aumentando fino ad arrivare in Italia e Europa al 7.7 e 7.9 del PIL rispettivamente con una grossa fetta destinata alla assistenza ospedaliera.

Molti autori hanno tuttavia sottolineato che il ruolo svolto dai servizi sanitari nel ridurre la morbilita' e la mortalita' della popolazione e', tutto considerato, marginale rispetto ad altri fattori. In uno studio pubblicato nel 1986 in Finlandia sulle malattie suscettibili di cura tra il 1969 e il 1981 si afferma che i successi delle terapie mediche specifiche hanno agito su una quota della mortalita' che era all'incirca un nono della mortalita' totale nel gruppo di popolazione esaminato. McKeown² nel 1990 pubblica un lavoro che evidenzia come la riduzione del 74% della mortalita' in Gran Bretagna tra il 1854 e 1971 si sia avuta prima dell'uso degli antibiotici e sia soprattutto in relazione alle migliorate condizioni di vita, di igiene e di alimentazione. Molto interessante a questo proposito e' anche il rilievo che nei paesi in via di sviluppo la speranza di vita cresce con l'aumentare del reddito medio mentre nei paesi sviluppati cresce con la riduzione delle diseguaglianze sociali.³

Rimanendo nel campo strettamente sanitario e' anche stato dimostrato che un progressivo aumento dei costi e' stato seguito da un consensuale aumento della qualita' solo fino agli anni 60-70, periodo in cui le due curve hanno iniziato a divergere (i costi a salire, la qualita' ad appiattirsi), per cui problema di una razionalizzazione dei costi e' divenuto un imperativo⁴. Fig 1 Un'altra considerazione molto importante che si e' andata maturando negli ultimi anni, mutuata dalla esperienze delle grande aziende private al di fuori della sanita', e' che, contrariamente a quanto comunemente si pensa i costi possono essere contenuti da una qualita' migliore⁵. In altre parole un aumento della qualita' non e' sinonimo di aumento dei costi ma viceversa. Infatti i costi della NON qualita' sono molto alti poiche' e' molto piu' difficile porre rimedio ad una situazione errata che fare subito la cosa migliore^{6 7}. Valga per tutti l'esempio delle infezioni ospedaliere che sono responsabili di 950.000 e 11.5 milioni di giornate di degenza in Gran Bretagna e USA rispettivamente⁸. Ed ancora, in un recente articolo pubblicato sul supplemento del sole 24 ora Sanita', si afferma che nel 1997 si sono avute oltre 80.000 morti evitabili, che seppur diminuite rispetto al 1994, non sono certo a livelli accettabili.

Questo dato, come altri, costringe a rivedere molti dei percorsi che si effettuano all'interno degli ospedali^{9 10}. E' inoltre esperienza comune che una discreta quantita' di costi nascosti dovuti a cattiva organizzazione possono pesare in maniera molto influente sui budget degli ospedali soprattutto se basati su un modello dipartimentale non adeguato^{11 12}.

I costi della qualità, d'altro canto, possono essere stimati attraverso vari modelli mutuati dalla industria che fin dai primi anni 80, sono stati applicati anche al mondo della sanità. In questo ambito i modelli di TQM (Total Quality Management o Miglioramento Continuo Della Qualità^{13 14}), nonché, almeno nelle aziende non sanitarie, della certificazione ISO 9000 e congeneri, quando applicati, hanno offerto un valido contributo all'abbattimento dei costi derivanti da cattive procedure, mancanza di informazione tra i vari settori, outcome diverso dal preventivato etc. aumentando nel contempo i livelli qualitativi e la soddisfazione degli utenti-clienti.

Il PSN 1999-2001 recita all'Art1: (Tutela del diritto alla salute, programmazione sanitaria e definizione dei livelli essenziali e uniformi di assistenza) comma 3:

3. I livelli essenziali di assistenza da garantire uniformemente su tutto il territorio nazionale sono individuati in quanto necessari, per rispondere ai bisogni fondamentali di promozione, mantenimento e recupero delle condizioni di salute della popolazione, nonché appropriati, rispetto alle specifiche esigenze di salute delle persone e alle modalità di erogazione dell'assistenza.

Da quanto detto emerge quindi che lo stato italiano intende fornire livelli di assistenza essenziali (tali da rispondere a bisogni necessari e fondamentali), e che, bontà sua, siano appropriati.

Non intende quindi fornire il miglior trattamento ottenibile ma il miglior trattamento possibile a risorse limitate. La deduzione finale è che la sfida del nuovo secolo sarà quella di aumentare la qualità riducendo (o mantenendo inalterati) i costi.

Questo approccio deve ovviamente partire dal mondo medico, dalle società scientifiche che devono delineare quelli che sono gli obiettivi raggiungibili, i percorsi diagnostici terapeutici, le linee guida a cui attenersi.

Ma anche le singole équipe, i singoli medici devono impegnarsi per ottenere i risultati migliori con il minor impegno possibile di risorse umane e materiali.

Cio' è possibile anche guardando alla epidemiologia e alle proiezioni su quelle che saranno le patologie emergenti nei prossimi anni in Italia^{15 16 17}.

Ci troveremo presto di fronte ad un paese fatto di anziani, di malati cronici, con scarsa o nulla assistenza familiare che dovranno essere trattati quanto più possibile a casa o meglio in strutture idonee.

La tipologia di intervento che ci aspetta rende, a nostro modo di vedere e non solo nostro¹⁸, obsoleta anche la tanto decantata assistenza domiciliare che impegna molto le famiglie lasciandole spesso sole a fronteggiare i problemi quotidiani, costringe alcuni membri del nucleo familiare a rinunciare al lavoro per assistere il paziente, scarica sui singoli i costi nascosti della assistenza (l'Italia è uno dei paesi europei con più alta percentuale di spesa sanitaria sostenuta dal privato: circa il 30%)¹⁹.

Nei prossimi anni assisteremo anche alla progressiva riduzione dei posti letto ospedalieri così come siamo abituati a concepirli^{20 21} e sempre più l'ospedale sarà un luogo dove si affronterà il fatto acuto (sempre che sia facile distinguere un fatto acuto in pazienti cronici che spesso presentano multipatologie) ad alti costi e con alta specializzazione, con successivo invio del paziente in tempi brevi ad altre strutture (tutte peraltro ancora da creare ed inventare)^{22 23}. Non vale neanche il replicare che senza letti non sarà possibile curare i malati. Se guardiamo infatti alle statistiche internazionali, il numero di giornate di degenza è in relazione al numero di posti letto disponibili, cioè, in altri termini, nei paesi dove è più elevato il numero di posti letto disponibili si ha la tendenza ricoverare di più. E lo stesso avviene se volgiamo lo sguardo alle varie regioni italiane Fig II²⁴. Questo non ha portato ad un

peggioramento della assistenza nei paesi con minor numero di posti letto, ne' ad un miglioramento in quelli con piu' alto numero di posti. Il problema quindi non va sottovalutato poiche' le dimensioni del fenomeno sono imponenti. L'assistenza ospedaliera e' un mostro che nel 1997 si e' mangiato 84.616.098 giornate di degenza di cui 69.721.254 in posti letto pubblici e 14.894.844 in posti privati. Il tutto per 11.707.107 pazienti il che vuol dire che nel 1997, hanno a cui si riferiscono questi dati²⁵, ben un cittadino su cinque ha usufruito di un ricovero ospedaliero!!

Tutto cio' sottolinea come il problema della ospedalizzazione sia soprattutto un problema di organizzazione e la classe medica fara' molto bene a porsi in maniera seria questa questione dando risposte adeguate se non vuole che sia qualche "laico" della sanita' a dettare la sua ricetta miracolosa.

E' venuto quindi il momento di trovare la forza di applicare tutte quelle misure che possano 1) ridurre l'incidenza di malattia (medicina preventiva) 2), ridurre l'incidenza di complicazioni nei pazienti cronici, assicurando loro una qualita' di trattamento tanto elevata da ridurre i problemi intercorrenti in modo da ridurre le recidive, i ricoveri impropri, i ricoveri per il trattamento della complicita', l'allungamento delle degenze per l'inefficienza ed inefficacia del sistema.

Potrebbero essere molti gli esempi da portare che sono all'ordine del giorno nei nostri ospedali come i servizi raddoppiati o triplicati, la pleora di personale mai al posto giusto, i viaggi inutili delle ambulanze da un ospedale all'altro in cerca di posti o per trasferire il paziente grave da un ospedale con solo un pronto soccorso ad ospedali piu' appropriati alle patologie, alla nascita di sedi di "pronto soccorso" inutili (in quanto viene da chiedersi che pronto soccorsi sono quelli che trattano solo patologie non gravi). Si perde solo tempo nei casi gravi, nei casi non gravi si ha spreco di denaro pubblico perche' il paziente non grave puo' sopportare qualche chilometro in piu' senza alcun problema.

Ci limiteremo tuttavia al campo nefrologico dove discuteremo di alcuni aspetti precipui del paziente sia in dialisi che in trattamento conservativo (tralasciando il problema della anemia trattato in altra parte del libro).

Ci occuperemo quindi di alcuni problemi ben trattati in letteratura^{26 27} responsabili di una buona quota dei ricoveri nefrologici che possono fornire utili esempi di come una buona organizzazione clinica e sanitaria possa far risparmiare preziose risorse ed in particolare:

- ritardato invio al nefrologo (RIAN),
- trattamento della ipertensione arteriosa,
- la malnutrizione,
- la cura dell'accesso vascolare.

In tutti questi aspetti che coinvolgono la nostra pratica medica quotidiana vedremo come un buon follow-up e' in grado di ridurre la comparsa di complicazioni e di necessita' di ricovero, e come questo rappresenti la chiave di volta di una riduzione dei costi sia intesi come assistenza farmacologica che di assistenza ospedaliera.

Quando possibile ci riferiremo come indicatore di costi sociali al ricovero ospedaliero perche' indubbiamente la spesa sanitaria ospedaliera e' la piu' gravosa per la societa'. Attualmente infatti l'ospedale e' il baluardo insostituibile a cui afferiscono tutte le patologie che non vengono adeguatamente filtrate in periferia rendendo non sempre adeguato il ricorso alle sue strutture. Il problema dei ricoveri ospedalieri ha infatti un impatto enorme sulla spesa sanitaria globale; dai dati OECD emerge che l'assistenza ospedaliera assorbe una percentuale del 46% di tutta la spesa sanitaria totale²⁸. Ricordo che un punto DRG equivale all'incirca ad una spesa-rimborso di 5.000.000 (nell'ottica di costo-spesa isorisorse). Se consideriamo che all'incirca i ricoveri ospedalieri hanno una media punto DRG di circa 0.9 se ne deduce che nel

1997 il costo teorico su base DRG e' stato di 11.707107 (ricoveri) x £4.500.000 a ricovero. Una spesa enorme sulla quale dobbiamo riflettere e che deve spingerci a cercare di rendere il piu' possibile appropriato il ricorso alla struttura ospedaliera, riducendo in ogni caso le giornate di degenza ed esigendo la creazione di strutture idonee dove trasferire il paziente non ancora completamente dimissibile.

Quantificazione del problema.

I pazienti in dialisi censiti dal Registro Italiano di Dialisi e Trapianto nel 1997 sono circa 35.000. Poiche' mancano i dati della Sicilia e della Campania si puo' dedurre che i pazienti siano circa 38.000. la prevalenza di pazienti in trattamento e' in continuo aumento (Tab 1). Questi dati pongono l'Italia al primo posto tra i paesi europei per numero pazienti in terapia sostitutiva.

Tutti questi pazienti assorbono una grande fetta delle risorse destinate alla sanita'; in Italia il costo della dialisi sul totale della spesa sanitaria e' di circa 1.5% secondo solo al Belgio (1.8%) e alla Germania (1.6%). De deriva quindi una grossa disproporzione tra pazienti e risorse in quanto lo 0.07% della popolazione consuma 1.7% delle risorse!!! Questi dati si riferiscono in particolare al trattamento dialitico; a questo andrebbe sommata la spesa assistenziale, previdenziale, farmacologica e per i ricoveri.

I dati della letteratura ci dicono che per ogni paziente in dialisi si hanno all'incirca da 1.3²⁹ a 2.2³⁰ ricoveri all'anno. Uno dei pochi lavori con un numero sufficiente di pazienti italiani effettuato in Lombardia, stima che per ogni paziente in dialisi si hanno circa 1.2 ricoveri l'anno con grosse differenze tra i gruppi di eta' di ingresso in dialisi³¹.

Poiche' in Italia si stima che i pazienti dializzati all'incirca 35-38 mila si evince che, assumendo una media 1.5 ricoveri a paziente all'anno, avremo, solo per la dialisi, circa 52-57 mila ricoveri all'anno. Dai dati dell'USRDS riferentesi agli USA si puo' notare che il livello medio di 1.5 ricoveri all'anno per paziente e' un numero stabile negli anni (1994-1999) e che quindi deve essere considerato abbastanza consolidato; il numero medio di giornate per ricovero sembra invece tendere a diminuire poiche' e' passato da circa 7.5 a 6.5 giorni a ricovero nello stesso periodo.

Grosse differenze ci sono tra i ricoveri presso istituzioni in cui sia possibile ricoverare il paziente in ambito nefrologico piuttosto che internistico. Infatti in ambiente nefrologico la lunghezza del ricovero medio si abbassa a 6.3 da 8.1 gg a ricovero, le consulenze si riducono a 0.5 da 1.5 per ricovero e le riammissioni al 24% dal 30% che si verifica in ambito internistico. La mortalità a 90 gg in ambiente nefrologico si riduce all'incirca della meta' passando al 12% dal 22%³². D'altro canto la differenziazione della qualita' di cure tra specialisti e' un fatto gia' noto e conosciuto³³
^{34 35 36 37 38}. Se questi dati fossero confermati anche in Europa e in Italia la prima manovra "terapeutica" sarebbe quella di affidare la cura dei nefropatici solo ai nefrologi (il che sembra banale ma non lo e' vista la situazione in diversi centri dialisi italiani).

L'elevato numero di pazienti sottoposti a trattamento ci deve far considerare prioritario il porre molta cura nella scelta del trattamento dialitico in tutte le sue forme.

Se e' vero che la dialisi come modalita' di trattamento ha raggiunto un plateau di sviluppo difficilmente migliorabile³⁹ e cioe' qualunque piccola miglioria apportata ha un elevato costo e una modesta incidenza sui risultati, dobbiamo ora porre la massima attenzione sulle modalita' della dialisi.

Non affronteremo il tema ne' dello schema di ne' trattamento della lunghezza della seduta dialitica (dialisi trisettimanale, lunga, lunga notturna⁴⁰, lunga notturna quotidiana, breve quotidiana⁴¹). Tuttavia non credo che debba essere dimenticato

che un'analisi della lunghezza delle sedute dialitiche negli USA ha evidenziato che un conto e' la dose prescritta e un conto e' la dose somministrata (risultata molto piu' bassa). Questa tendenza sembra essere presente anche in Italia forse per mancanza di posti dialisi. Il problema pero' e' molto grave; gli USA ne hanno preso coscienza ed hanno iniziato a prolungare il tempo di dialisi⁴²; i giapponesi hanno lanciato un grido di allarme⁴³ che, sostenendo di non voler uccidere i pazienti come in USA, cerca di scongiurare la riduzione della lunghezza della seduta di dialisi⁴⁴.

Ritardato invio al nefrologo dei pazienti renali (RIAN)

Al momento attuale non esistono statistiche nazionali ufficiali, ma diversi report hanno ben evidenziato come il ritardato arrivo di pazienti nefropatici al nefrologo sia foriero di gravi complicazioni^{45 46 47}.

Le piu' importanti sono

- La necessita' di sistemazione di un accesso vascolare estemporaneo piuttosto che di un accesso vascolare in elezione
- L'aumento di complicazioni a breve e lungo termine
- L'aumento della ospedalizzazione a breve e lungo termine
- La riduzione della sopravvivenza nei pazienti con ritardato invio al nefrologo.

Non c'e' accordo su cosa si intenda per ritardato invio al nefrologo. Alcuni lavori fissano un periodo di un mese prima della dialisi, altri tre mesi, altri lo fissano a 6 mesi. Cio' rende difficile valutare i vari lavori tra loro, ma in ogni caso sottolinea un problema che, come vedremo, e' comune a tutti i paesi dove e' attivo un programma di dialisi^{48 49}.

Dalla letteratura^{50 51} si evince che la proporzione di pazienti visti per la prima volta dal nefrologo appena prima dell'inizio di un trattamento dialitico varia dal 26%⁵² a circa il 57%⁵³ dipendendo dai vari centri e paesi considerati⁵⁴. Purtroppo e' da sottolineare come il fenomeno tenda a rimanere stabile nel tempo. Dai dati del registro umbro di dialisi e trapianto (RUDT) si ha che circa il 33% dei pazienti che entra in dialisi non e' stato visto dal nefrologo nei sei mesi precedenti⁵⁵. Questi dati sono comunque impressionanti soprattutto alla luce del fatto che il ritardato invio al nefrologo e' associato con aumento della incidenza di mortalita'^{56 57} e morbilita'⁵⁸. In particolare incidono pesantemente le complicanze iniziali come la necessita' di dialisi in urgenza, la sistemazione di cateteri venosi centrali, sintomi correlati alla uremia come ipertensione, sovraccarico idrico etc.^{59 60 61}, oltre al fatto che i valori di azotemia e di creatinina sono piu' elevati⁶² nel gruppo RIAN rispetto agli altri pazienti^{63 64}. I giorni di ricovero nel periodo immediatamente susseguente all'inizio della dialisi sono notevolmente superiori rispetto al gruppo di pazienti seguiti dal nefrologo^{65 66 67}.

Diverso sembra essere il problema della morbidita' a lungo termine. Mentre alcuni lavori sembrano evidenziare una permanenza di una aumentata morbilita'⁶⁸ nel gruppo RIAN anche successivamente al primo periodo dall'inizio della dialisi, altri lavori tendono a negare questo effetto. In un recente articolo di un gruppo francese, si evidenzia infatti che i giorni di ospedalizzazione dopo il terzo mese dall'inizio della dialisi sono simili nei due gruppi⁶⁹ oltre al fatto che le cause di ospedalizzazione non sembrano differire. Anche altre segnalazioni sembrano suggerire che l'evoluzione a lungo termine non dipenda dal momento in cui il paziente viene inviato al nefrologo in particolare per quello che riguarda i giorni di ricovero e le riospedalizzazioni^{70 71}. Altri lavori dimostrerebbero invece che il RIAN sia un fattore di rischio per quello che riguarda la riospedalizzazione⁷². Questi dati sono probabilmente il frutto di un "effetto centro" e, a nostro parere, di un effetto Paese. E' infatti sintomatico che molti lavori che tendono a negare un effetto a lungo periodo sulla ospedalizzazione siano per la

maggior parte europei, mentre quelli che lo sostengono siano statunitensi. Senza addentrarci in considerazioni che esulano dallo scopo di questa presentazione, e' ben noto che l'assistenza alla dialisi e al paziente dializzato negli Stati Uniti e' ben diversa da quella che viene assicurata in Europa. E' anche ovvio che la strategia dei vari centri dialisi puo' giocare un ruolo fondamentale nella riospedalizzazione del paziente poiche', se un paziente e' sconosciuto all'equipe, prevarra' spesso la tentazione di effettuare un breve ciclo di dialisi per valutare l'eventuale ripresa funzionale, cosi' come posponendo la costruzione dell'accesso vascolare si possa verificare la necessita' di un nuovo ricovero per la sua costruzione. In Italia, in particolare, la scarsa disponibilita' di posti dialisi non permette quasi mai l'inserimento immediato di un paziente non programmato in un programma di dialisi costringendo talvolta ad estenuanti riammissioni ospedaliere per assicurare un trattamento dialitico, seppur non continuativo, in attesa della definitiva sistemazione⁷³. Questo problema viene anche affrontato con l'immissione in programmi di dialisi diversi rispetto a quelli a cui il paziente potrebbe essere indirizzato; in particolare l'avvio di pazienti alla dialisi domiciliare e' sicuramente molto piu' facile se il paziente viene adeguatamente informato e preparato all'evenienza⁷⁴. Risulta praticamente impossibile in caso di inizio del trattamento in urgenza.

Un breve cenno deve essere fatto per quello che riguarda il RIAN nei pazienti acuti⁷⁵⁷⁶. Il ritardato coinvolgimento del nefrologo nella IRA delle varie unita' di cura intensive e' quasi sempre pericolosamente deleterio per il paziente. La consulenza nefrologica ancor PRIMA⁷⁷ dell'intervento vascolare e cardiocirurgico e' oramai mandatoria e la sua assenza puo' sicuramente essere equiparata ad una vera e propria malpratica. Anche il ritardato coinvolgimento nelle prime fasi postoperatorie puo' aumentare a dismisura il rischio di complicazioni gravi e ritardare la guarigione fino a peggiorare la incidenza di mortalita' in questo gruppo di pazienti.

Ultima notazione deve essere fatta per quello che riguarda l'accertamento diagnostico in caso di RIAN. Dai dati di molti registri regionali e dal Registro Italiano di Dialisi e Trapianto nazionali ed internazionali emerge che e' ancora molto elevato il numero di pazienti che arrivano alla dialisi con una diagnosi di nefropatia sconosciuta. Cio' accade spesso perche' nelle fasi piu' tardive e' quasi impossibile accertare la causa della nefropatia iniziale comportando la perdita di preziosi dati epidemiologici che potrebbero guidare molto accuratamente gli sforzi per programmi di prevenzione mirati. Tanto per quantificare il fenomeno possiamo citare il Registro Umbro di Dialisi e Trapianto che conta su un 30% circa di pazienti con diagnosi sconosciuta; questi valori sono molto simili al Registro Laziale e solo lievemente superiore ai dati nazionali.

Accesso vascolare e ricoveri.

Il problema dell'accesso vascolare e' in parte legato a quanto detto in precedenza a proposito del RIAN. In un articolo americano si sottolinea che l'aumentata incidenza di ricoveri nei primi tre mesi dall'inizio della dialisi sia da attribuire sostanzialmente al RIAN e alla mancanza di un accesso vascolare definitivo⁷⁸. Tutti questi pazienti vengono riospedalizzati piu' volte all'inizio del trattamento sia per le complicazioni dovute al posizionamento di accessi vascolari estemporanei che per la creazione di accessi definitivi. E' ben noto che nel mondo statunitense si utilizza ancora, e con elevata frequenza, un accesso vascolare definitivo artificiale con protesi. Questa abitudine porta ad un aumento delle ospedalizzazioni per complicazioni dovute a tale

modo di procedere tanto che alcuni autori pongono come rimedio la attenta selezione verso la fistola A-V^{79 80}.

In ogni caso la sopravvivenza della fistola, oltre ad essere vitale per il paziente, comporta frequenti ospedalizzazioni^{81 82 83 84}.

La sopravvivenza del paziente in dialisi e' strettamente correlata all'accesso vascolare e al suo funzionamento⁸⁵ e quindi se ne deduce che anche gli eventuali episodi di ospedalizzazione e morbidita' in generale correlati ad ateroembolismi, malfunzionamenti e chiusure dell'accesso siano in genere dovuti o a fattori comorbidi⁸⁶ di rischio o cattivo follow-up da parte del personale sanitario nella sorveglianza^{87 88}. E' infatti innegabile che sul buon funzionamento dell'accesso vascolare giochi un ruolo fondamentale l'attenzione e la professionalita' del personale infermieristico deputato alle manovre di venopuntura e connessione all'inizio della dialisi⁸⁹.

Anche in un recente lavoro sulla sopravvivenza delle fistole in dialisi emergeva chiaramente che la sopravvivenza dell'accesso non era tanto in relazione al numero di punture ma alla malattia di base, all'eta' anagrafica^{90 91} e alla esperienza e motivazione di chi deve pungere la fistola stessa⁹².

La progressione della insufficienza renale cronica e il follow-up

- Protezione del deterioramento progressivo della funzione renale durante insufficienza renale cronica: il controllo della pressione arteriosa sistemica.

E' gran merito della ricerca Italiana aver dimostrato che il rallentamento del declino della funzione renale puo' essere ottenuto tramite il controllo della pressione arteriosa effettuato con ACE Inibitori (ACEi)^{93 94}. Gia nel 1992 il gruppo di Zucchelli⁹⁵ aveva segnalato un effetto protettivo dell'ACEi nel ritardare la progressione della nefropatia. Altre conferme sono venute nel 1996⁹⁶ con alcune considerazioni importanti sull'uso degli ACEi nel tempo. Nel 1997 il Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN) ha pubblicato⁹⁷ un importante lavoro disegnato per studiare se la modificazione del traffico di proteine transglomerulare indotta un ACE-inibitore, il ramipril, influenza la progressione della insufficienza renale cronica nei pazienti non diabetici.

Il risultato fu che nei pazienti con proteinuria maggiore di 3 gr/24ore il ramipril riduceva significativamente la velocità di diminuzione del GFR ed aumentava il tempo di raddoppiamento del livello di creatinina serica basale, e diminuiva inoltre la proteinuria 24 ore: il risultato era stato ottenuto indipendentemente dal livello di controllo della pressione arteriosa che era simile per i due gruppi di trattamento. Successivamente lo stesso gruppo nel 1998 ha pubblicato un secondo studio⁹⁸ su Lancet e su Journal of American Society of Nephrology⁹⁹ dove i pazienti del primo studio che erano stati trattati con placebo-altri antipertensivi venivano poi passati a terapia con ramipril, questo proprio in virtù dei risultati positivi osservati nel primo studio.

Il risultato di questo secondo studio è interessante perché ci permette di focalizzare due aspetti. Il primo è che la velocità di progressione della insufficienza renale cronica nei pazienti prima trattati con placebo-altri antipertensivi e poi con ramipril diminuiva durante questo secondo trattamento, a confermare i dati del primo studio. Il secondo importante aspetto è che i pazienti già inizialmente trattati con ramipril, con valori di filtrato comunque uguali all'altro gruppo per quanto riguarda i dati basali

all'inizio del primo studio, durante il periodo osservazionale del secondo studio avevano una velocità di progressione della insufficienza renale comunque inferiore a quanto osservato nel secondo gruppo di pazienti, cioè coloro che nel primo studio erano in terapia con placebo-altri antipertensivi e poi nel secondo studio con ramipril. E lo stesso andamento si osservava per il numero di pazienti che alla fine del periodo osservazionale avevano necessità di trattamento emodialitico. I dati riportati da questi due studi indicano quindi che un trattamento farmacologico specifico che agisce sulla emodinamica renale è in grado di ridurre la velocità di progressione della funzione renale e di ridurre quindi il numero di pazienti che avranno poi necessità di trattamento dialitico sostitutivo. Inoltre indicano che tanto più precoce è l'inizio del trattamento, tanto maggiore sarà la capacità degli ACE-inibitori di essere renoprotettivi. Per ultimo, lo stesso gruppo ha dimostrato la validità del trattamento con ramipril per gli end-point sopra specificati anche nei pazienti affetti da nefropatia cronica non diabetici con una proteinuria inferiore a 3 gr/24ore, cioè in range non nefrosico¹⁰⁰

La validità dell'uso di ACE-inibitori^{101 102} nei pazienti nefropatici è ulteriormente confermata da quanto emerso dallo studio HOPE, dove si è dimostrato su un campione di 9000 pazienti che la terapia con ACEi significativamente diminuisce il rischio di infarto miocardico, di morte cardiaca, di ischemia cerebrale e la necessità di procedure di rivascolarizzazione. I pazienti arruolati nello studio HOPE, pur non essendo tutti nefropatici, erano comunque di interesse nefrologico in quanto portatori di una patologia vascolare e da dati non pubblicati dello studio si evinceva una correlazione in questi pazienti fra livello di creatinina serica e rischio cardiovascolare¹⁰³.

A conferma di tutti questi dati una recente metanalisi di studi randomizzati concludeva che gli ACEi sono molto efficaci nel ritardare la progressione della insufficienza renale cronica e non aumentano la mortalità¹⁰⁴.

A ciò va aggiunto che, da recenti dati preliminari¹⁰⁵, sembra che l'aggiunta di Calcio Antagonisti alla terapia con ACEi può risultare sia in un aumentato effetto antiproteinurico che sulla progressione della insufficienza renale cronica. Questo reperto deve suscitare la giusta attenzione anche alla luce dello studio HOT¹⁰⁶ che evidenzia come sia estremamente difficile raggiungere un adeguato controllo pressorio ricorrendo solo alla monoterapia.

Protezione del deterioramento progressivo della funzione renale durante insufficienza renale cronica: la dieta ipoproteica.

E' sicuramente merito della nefrologia italiana l'aver segnalato, creduto e sviluppato la dieta nella insufficienza renale cronica. Nel 1963¹⁰⁷ e 1964¹⁰⁸ i primi lavori di ricercatori italiani hanno tracciato una strada che poi è continuata negli anni e che è ancora uno dei cardini della terapia dei pazienti nefropatici.

In questi anni si sono alternati grandi entusiasmi e grandi delusioni al riguardo suggerendo al Prof. Maschio in un recente San Carlo che ci si trovi di fronte ad una "Commedia degli equivoci"¹⁰⁹. Lo scopo della dieta nella insufficienza renale cronica è duplice: ritardare la progressione della malattia, ridurre la sintomatologia uremica¹¹⁰.

Ambedue questi risultati, se raggiunti, riducono di molto la morbilità e la necessità di ricovero dei pazienti.

La dieta come sistema di riduzione della sintomatologia uremica è ovviamente senza discussione poiché è dimostrato che migliora o previene la osteodistrofia¹¹¹,

corregge l'iperinsulinismo, migliora le alterazioni del metabolismo lipidico, della neuropatia uremica, riduce la proteinuria, allunga i tempi di progressione alla dialisi. Molto piu' controverso e' il ruolo della dieta nella progressione della nefropatia anche dopo lo studio MDRD e le sue numerose rivisitazioni^{112 113 114}. Rimandiamo alla citata eccellente review del gruppo di Verona che in modo analitico esauriente e competente traccia la storia di questa telenovela sulla dieta arrivando comunque a delle conclusioni incoraggianti e che possono essere cosi' riassunte:

Un effetto sicuramente positivo della dieta ipoproteica nel rallentare la progressione non e' mai stato dimostrato in maniera inequivocabile^{115 116}. Cio' puo' essere dovuto a vari fattori sia sulla conduzione dei vari lavori scientifici che si sono succeduti, sia alla multifattorieta' della progressione della malattia renale.

In ogni caso la somministrazione di una dieta ipoproteica puo' svolgere il significativo ruolo di "piccolo effetto benefico" che significa, in alcuni casi, la differenza¹¹⁷, e che non dovrebbe essere MAI ignorata nel trattamento della insufficienza renale cronica.

La riduzione della introduzione di fosfati, sale, proteine, radicali acidi e lipidi (oltre ad altri nutrienti) e' una componente essenziale del trattamento e puo' migliorare di molto anche la terapia farmacologica.

La mortalita' cardiovascolare

I dati sulla mortalita' cardiovascolare in Italia¹¹⁸ sono imponenti poiche' si ha una mortalita' di 4.32 (Tassi standardizzati Anno 1997) per 1.000 ab.¹¹⁹

Il 30% della mortalita' cardiovascolare e' dovuto alla malattia ischemica del cuore (comprendente l'infarto miocardico ed altre forme simili) che e' peraltro e fortunatamente in diminuzione. I valori di mortalita' piu' alti si registrano nell'Italia del Nord, quelli piu' bassi nell'Italia del Centro e del Sud, con una differenza che era molto elevata all'inizio degli anni 70 ed e' andata riducendosi gradualmente fino a divenire molto bassa nel 1992. Gli accidenti cerebrovascolari rappresentano il 31% della mortalita' per malattie cardiovascolari e sono in graduale diminuzione, sia tra gli uomini che tra le donne, in tutta Italia, ad eccezione del Sud.

A fronte di questi dati un motivo confortante e che assume un particolare rilievo e' il favorevole andamento della mortalita' per le malattie del sistema circolatorio che sono in costante diminuzione in entrambi i sessi a partire dalla meta' degli anni 70, con una diminuzione complessiva che per le donne e' quasi del 50% (si passa da un tasso di 24.1 per 10-mila nel 1970 a 13.2 nel 1992) e per gli uomini di oltre un terzo (andando da un tasso di 33.1 per 10-mila a 20.9).

Cito dalla relazione ISTAT: *"Diversi sono i motivi alla base della riduzione della mortalita' per le malattie cardiovascolari: la prevenzione primaria, dovuta ad un miglioramento dello stile di vita che ha consentito di sensibilizzare la popolazione verso l'adozione di stili di vita piu' salutari (si pensi solo all'abitudine di fumo, che e' generalmente in diminuzione, specialmente tra gli uomini) ed alla diffusione di un controllo piu' adeguato dell'ipertensione, sia per una maggiore attenzione dei medici che per un atteggiamento piu' consapevole delle persone"*.

Ha svolto un ruolo assai importante anche la prevenzione secondaria, con il miglioramento in svariati campi sia della cura medica che chirurgica; si pensi al trattamento dell'infarto miocardico in fase acuta, al trattamento dello scompenso cardiaco e delle aritmie, alle tecniche chirurgiche per il by-pass e l'angioplastica ed alle protesi valvolari per la correzione della lesioni valvolari."

Anche in nefrologia le cose sono sovrapponibili. Riportiamo un brano delle linee guida della SIN¹²⁰ sul trattamento della insufficienza renale cronica edite da C. Zoccali

“La mortalità cardio-vascolare rende conto di più del 50% della mortalità dei pazienti in trattamento emodialitico sostitutivo, con un’incidenza di morte secondaria a patologia cardiaca 5-10 volte superiore rispetto alla popolazione generale. E’ stato evidenziato che le alterazioni cardiache che aumentano il rischio di morte (cardiopatía ischemica, insufficienza cardiaca ed ipertrofia ventricolare sinistra) sono già presenti in un’elevata percentuale di pazienti all’inizio del trattamento emodialitico sostitutivo e sono favorite dalla presenza d’ipertensione durante la fase conservativa dell’insufficienza renale cronica. Anche per questo motivo il controllo dei valori pressori durante il trattamento conservativo dell’insufficienza renale è particolarmente importante.”

Impatto del controllo pressorio e della ipertrofia ventricolare sinistra ottenuti precedentemente al trattamento dialitico nella evoluzione della cardiopatía e nel rischio di mortalità per cause cardiovascolari

E’ ben noto che la pressione arteriosa, specialmente la sistolica, è un fattore che determina la progressione della insufficienza renale¹²¹ ed il rischio cardiovascolare, e che la assenza di ritmo circadiano della pressione rappresenta un ulteriore fattore di rischio^{122 123}. I pazienti affetti da uremia in trattamento dialitico mostrano una elevata mortalità cardiovascolare, superiore al 50%, che trova il suo fattore etiopatogenetico nella ipertrofia cardiaca e nella successiva cardiopatía ischemica. La ipertrofia ventricolare sinistra, la dilatazione del ventricolo sinistro e la riduzione della contrattilità dello stesso sono presenti nel 70-80% dei pazienti al momento dell’ingresso in dialisi e sono associate in modo indipendente alla mortalità. Uno studio pubblicato da Foley in Journal of American Society of Nephrology nel 2000¹²⁴ offre vari spunti di riflessione.

La riduzione della frazione di accorciamento del ventricolo sinistro presente al momento dell’ingresso in dialisi o sviluppata durante il primo anno del trattamento dialitico era ancor più fortemente associata allo sviluppo di insufficienza del VS. Inoltre i valori basali dei parametri ecocardiografici predicevano fortemente la cardiopatía ischemica e la morte cardiaca. Per ultimo la riduzione della massa ventricolare sinistra e l’aumento della frazione di accorciamento del VS ottenuti durante il primo anno di dialisi erano associati ad una riduzione del rischio cardiovascolare.

Questi dati ci permettono due osservazioni: la prima è inerente l’importanza della qualità e quantità del trattamento dialitico effettuato nel primo anno di terapia sostitutiva, così come l’importanza del controllo di fattori di rischio come ipertensione, anemia ed iperparatiroidismo. La seconda osservazione riconduce all’argomento trattato, cioè alla importanza della precoce ed attenta monitorizzazione nefrologica del paziente affetto da patologia renale già prima che questo abbia necessità del trattamento sostitutivo della funzione renale, cioè la dialisi. Si vede infatti che tanto migliore è il controllo delle complicazioni cardiovascolari e dei fattori di rischio sopra menzionati prima dell’inizio della dialisi, tanto migliore è la aspettativa di vita del paziente in dialisi. Tale controllo può essere effettuato solo tramite la consulenza precoce specialistica che permette di identificare appropriati iter diagnostici e terapeutici¹²⁵ quali l’uso di ACE-inibitori per il controllo della pressione arteriosa, della ipertrofia cardiaca e della patologia vascolare, l’uso di eritropoietina per il

controllo della anemia, e l'uso di chelanti del fosforo per il controllo dell'iperparatiroidismo, oltre che la prescrizione di appropriate diete ipoproteiche per il controllo della velocità di evoluzione della insufficienza renale¹²⁶ ed iposodiche per il controllo della pressione arteriosa e dello sviluppo di ipertrofia cardiaca.

Stato di nutrizione e morbidità

Lo stato di nutrizione può contribuire¹²⁷ in maniera significativa alla ospedalizzazione, al prolungamento della stessa fino a peggiorare l'outcome¹²⁸ soprattutto in pazienti anziani. Il problema può rivestire una notevole importanza se, come appare in uno studio inglese¹²⁹, la prevalenza di malnutrizione nei pazienti anziani ricoverati arriva al 50%. La malnutrizione (MNP) è un rischio aggiuntivo in molte forme morbose in grado di peggiorare significativamente¹³⁰, quando presente, l'outcome dei pazienti^{131 132}.

È ormai da lungo tempo¹³³ che è stato sottolineato e dimostrato che anche nel paziente con insufficienza renale cronica sia esso in dialisi che in terapia conservativa, il rischio derivante da uno stato di malnutrizione è molto alto e si concretizza in una aumentata morbidità e mortalità^{134 135 136 137}.

La malnutrizione continua infatti ad essere un problema¹³⁸ nei pazienti in dialisi con gravi conseguenze^{139 140} e non solo nel mondo anglosassone, ma anche in Italia¹⁴¹.

La MNP è molto insidiosa poiché la perdita lenta e continua di proteine riduce la massa magra e rappresenta un importante fattore nel determinare l'outcome nei pazienti in dialisi^{142 143 144 145 146}.

Sarà quindi necessario evidenziare precocemente^{147 148 149} alterazioni nutrizionali che possano far supporre un incipiente stato di nutrizione, ricorrendo a valutazioni periodiche^{150 151} sia biochimiche che della composizione corporea al letto del paziente con impedenza^{152 153 154 155}, plicometria¹⁵⁶, o con il SGA^{157 158 159}.

L'apprezzamento iniziale di uno stato di MNP può fare in modo che al paziente in dialisi venga riservato un trattamento adeguato non solo da un punto di vista della dialisi, ma anche dal punto di vista nutrizionale¹⁶⁰.

Saranno quindi presi in considerazione interventi mirati o sinergici che possono andare dalla supplementazione calorica o proteica con adeguati prodotti da somministrare per os o per via parenterale durante e/o al di fuori della dialisi. Anche il cambio di strategie dialitiche può rientrare nella terapia di uno stato di malnutrizione avanzato. Si può ricorrere a dialisi con bagno di dialisi con glucosio per prevenire la neoglucogenesi¹⁶¹, a dialisi miste diffuse-convettive¹⁶² fino ad arrivare alla dialisi quotidiana^{163 164}.

Un recente lavoro mette infine in evidenza come una dialisi breve sia a maggior rischio di malnutrizione e morte per i pazienti sottoposti a dialisi¹⁶⁵ confermando che una lunga dialisi sia invece in grado di aumentare la sopravvivenza^{166 167 168}.

Anche nel trapianto renale un buon stato di nutrizione è in grado di far ottenere risultati migliori¹⁶⁹ e un'attenta consulenza dietologica è in grado di ridurre non solo il sovrappeso¹⁷⁰ ma anche la dislipidemia che spesso si verifica in questi pazienti.

Conclusioni:

La presente trattazione non intendeva essere esaustiva né nell'affrontare tutte le situazioni in cui un trattamento adeguato è in grado di ridurre la morbidità e la conseguente ospedalizzazione, né nella trattazione clinica delle affezioni riportate.

L'intento era quello di evidenziare come la presenza attenta dello specialista nefrologo sia in grado di ovviare a molte delle complicanze che possono insorgere in questo gruppo di malati. Claudio Ronco chiama questo indice "tempo medio

medico/su paziente¹⁷¹; non si può non essere totalmente d'accordo con lui. Probabilmente non deve essere inteso "solo" come tempo da passare al letto del malato, ma anche, più estensivamente, come tempo passato a risolvere i problemi del paziente scegliendo, nella maniera più attenta possibile, il trattamento, i tempi, le modalità e la terapia. In quest'ottica la presenza di uno specialista esperto è fondamentale per la buona riuscita di un programma terapeutico adeguato.

Un altro intento era quello di evidenziare che i costi di una maggior qualità delle cure, una volta che queste siano appropriate, devono essere considerati un investimento in grado di ridurre le complicazioni, i ricoveri (soprattutto quelli ripetuti) e il consumo di farmaci.

Il problema dei costi, seppur importante, non deve spaventarci né indurci a prendere decisioni contro l'interesse dei malati. Dobbiamo basare le nostre scelte sull'appropriatezza, sui numeri, sulla letteratura scientifica e quindi sulla nostra professionalità ben consci che notevoli risparmi sono possibili e consapevoli di poter trovare noi, e non il "ragioniere" di turno, dove sono le sacche di spreco, di consumi incongrui, di prestazioni ridondanti. Che tuttavia devono essere trovate per ridurre i costi in modo da poter continuare ad offrire a tutti l'accesso ad una sanità equa e di qualità.

Le sfide che ci aspettano nei prossimi anni in cui si affacciano i problemi del federalismo fiscale, della limitatezza delle risorse, dello sviluppo di nuove e molto più efficaci conoscenze e tecnologie, fatalmente con costi superiori, devono indurci a prendere coscienza del problema in modo da gestirlo da un punto di vista sanitario e non solo "contabile". L'errore tragico di abdicare a questa funzione di controllo, supervisione e sorveglianza ci porterebbe presto a dover rinunciare alla nostra professionalità ed indipendenza senza alcun beneficio per i nostri pazienti.

	1995	1996	1997	1998
prevalenza pmp	669	693	757	786
incidenza pmp	110	117	117	120
Mortalita' complessiva	11	10,7	10,6	11,4

Tab I dati epidemiologici RIDT

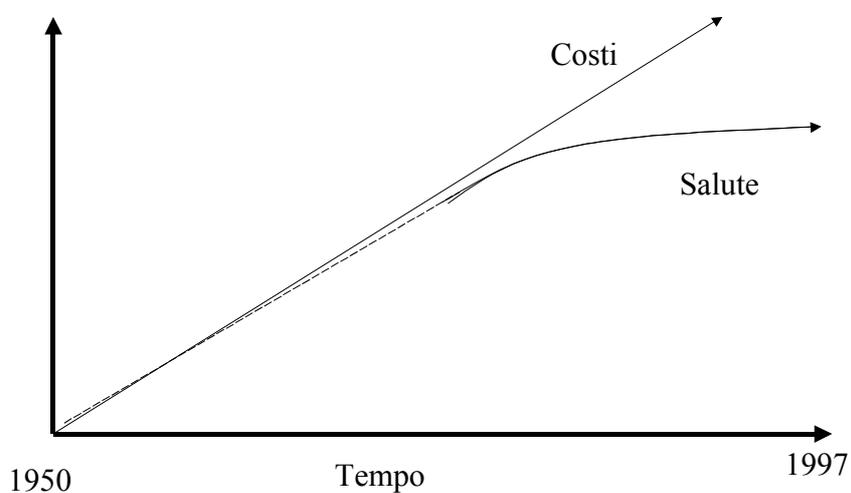


Fig 1: Andamento nel tempo del rapporto tra salute e costi
 Fonte SDA Bocconi - Borgonovi E: Panorama Sanita' 1999

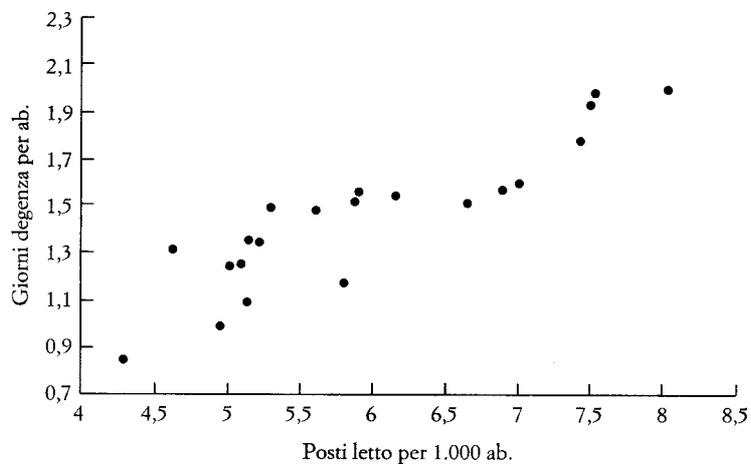


Fig II: Posti letto e giornate di degenza in Italia 1993 Fonte Ministero Sanita'

Bibliografia

- 1 Must we choose between quality and cost containment? Carpenter CE, Bender AD, Nash DB, Cornman JM. *Quality in health care* 1996;5:223-229
- 2 *The role of medicine. Dream, Mirage or Nemesis?* Oxford Blackwell 1980
- 3 National mortality rate Wilkinson GG. *American Journal of public health* 1992,82,
- 4 *Elementi di economia sanitaria* Dirindin N Il mulino 1999
- 5 Can improving quality decrease hospital costs? Jarlier A, Chervet-protat S. *International Journal for Quality in Health care* 2000, vol 12 Number 2; 125-131
- 6 Walshe K et al: Using adverse events in health-care quality improvement: results from a British acute hospital. *Int J Health Care Qual Assur* 1995;8:8-14
- 7 Bates DW et al: The costs of adverse drug events in hospitalized patients *J Am Med Assoc* 1997;277:307-311
- 8 *Strategies for Reduction of Hospital Acquired Infections. A model for quality development* OCSE 1994
- 9 Total quality management. Measuring costs of quality. Finkler SA. *Hosp Cost Manag Account* 1993;5:1-6
- 10 Measuring the costs of quality. Finkler SA *Hosp Cost Manag Account* 1996;7:1-6
- 11 Saval H, Zardet V: The reduction of hidden costs: a means of financing hospital quality improvement *J Econ Med* 1996; 14: 285
- 12 Eisenberg JM et al: Assessing the hidden cost of antibiotic therapy for hospitalized patients *Drug Inform J* 1988;22
- 13 Primicerio B, Tronci M: *Total Quality Management in Sanita'*. Edizioni Luigi Pozzi 1998
- 14 Ronci Ortigosa Emanuele: *La valutazione di Qualita' nei Servizi Sanitari* Franco Angeli 2000
- 15 Carmine Zoccali: The cost of knowledge in Nephrology and the importance of clinical databases. *J Nephrol* 2000; 13:43-45
- 16 Wolfe RA, Held PJ, Hulbert-Shearon TE, Agodoa LY, Port FK. A critical examination of trends in outcomes over the last decade. *Am J Kidney Dis.* 1998 Dec;32(6 Suppl 4):S9-15.
- 17 <http://www.sin-italia.org/registri.htm>
- 18 Sasha Shepperd, Diana Harwood, Alastair Gray, Martin Vessey, Patrick Morgan, Randomised controlled trial comparing hospital at home care with inpatient hospital care. II: cost minimisation analysis *BMJ* 1998;316:1791-1796
- 19 *Panorama Sanita' Sole* 24 ore 12-19 Dicembre 2000
- 20 <http://www.fimmg.org/notizie/chiosprett.htm>
- 21 http://www.adnkronos.com/news/prod/bolletti/storia/slegis/2000/sleg21_2000.htm#17
- 22 http://www.aduc.it/Avvertenze/Eunewsarchivi/eunews11_2000.htm
- 23 <http://www.istat.it/Primpag/sanita/indice.html>
- 24 N.Dirindin: *Elementi di economia sanitaria Il Mulino* 1999
- 25 *SISTAN* Ministro Sanita'
- 26 Morduchowicz G, Boner G: Hospitalizations in dialysis end-stage renal failure patients. *Am J Nephrol* 1999;19(5):565-70
- 27 Becker BN, Coomer RW, Fotiadis C, Evanson J, Shyr Y, Hakim RM: Risk factors for hospitalization in well-dialyzed chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1995 May;5(11):1940-8
- 28 *Health: Qualita' and Choice* Paris Oecd
- 29 Abhijit v. Kshirsagar*, Susan I. Hogan*, Larry Mandelkehr and Ronald j. Falk*: Length of Stay and Costs for Hospitalized Hemodialysis Patients Nephrologists versus Internists. *J Am Soc Nephrol* 11:1526-1533, 2000
- 30 Arora P, Kausz AT, Obrador GT, Ruthazer R, Khan S, Jenuleson CS, Meyer KB, Pereira BJ Hospital utilization among chronic dialysis patients. *Kidney Int* 1996 Aug;50(2):571-8
- 31 F. Malberti, F.Conte, A Limido, D.Marcelli et al: ten years experience of renal replacement treatment in the elderly. *Geriatric Nephrology and Urology* 7:1997
- 32 Kshirsagar AV, Hogan SL, Mandelkehr L, Falk RJ Length of stay and costs for hospitalized hemodialysis patients: nephrologists versus internists. *J Am Soc Nephrol* 2000 Apr;11(4):740-6
- 33 Greenfield S, Nelson EC, Zubkoff M, Manning W, Rogers W, Kravitz RL, Keller A, Tarlov AR, Ware JE: Variations in resource utilization among medical specialties and systems of care. *JAMA*:267 : 1624-1630,1992
- 34 Young S, Baigelman W, Coldiron J, Beiser A: Comparison of efficiency of cardiologists and internists in managing patients with suspected myocardial chest pain. *Crit Care Med* 16 : 1098-1090,1988
- 35 Zeiger RS, Heller S, Mellon MH, Wald J, Falkoff R, Schatz M: Facilitated referral to asthma specialist reduces relapses in asthma emergency room visits. *J Allergy Clin Immunol* 87 : 1160-1168,1991
- 36 Franks P, Dickinson JC: Comparisons of family physicians and internists: Process and outcomes in adult patients at a community hospital. *Med Care* 24:941 -948, 1986
- 37 Garg ML, Mulligan JL, Gliebe WA, Parekh RR: Physician specialty, quality and cost of inpatient care. *Soc Sci Med* 13C : 187-190,1979
- 38 Rosenblatt RA: Specialists or generalists: On whom should we base the American Health Care System? *JAMA* 267 : 1665-1666,1992

-
- 39 J.P.Bosch, S.Bander: La terapia dialitica nel 1999: realta' attuali e sfide per il futuro. Attualita' nefrologiche e dialitiche 1999
- 40 Pierratos A, Ouwendyk M, Francoeur R, Vas S, Raj DS, Ecclestone AM, Langos V, Uldall R. Related Articles Nocturnal hemodialysis: three-year experience. *J Am Soc Nephrol.* 1998 May;9(5):859-68.
- 41 Woods JD, Port FK, Orzol S, Buoncristiani U, Young E, Wolfe RA, Held PJ. Clinical and biochemical correlates of starting "daily" hemodialysis. *Kidney Int.* 1999 Jun;55(6):2467-76.
- 42 Hakim RM, Breyer J, Ismail N, et al. Effects of dose of dialysis on morbidity and mortality. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 661-6.
- 43 Nosé Y. Don't kili Japanese hemodialysis patients like America kills its patients. *Artif Organs* 1998; 22: 271-272
- 44 Nose Y: Japanese government saves hemodialysis patients'lives. *Artif Organs* 1998; 22: 815
- 45 Early referral to the nephrologist and timely initiation of renal replacement therapy: A paradigm shift in the management of patients with chronic renal failure. Obrador GT, Pereira BJG: *Am J Kidney Dis* 31:398-417, 1998
- 46: Excess morbidity in patients starting uremia therapy without prior care by a nephrologist. Ifudu O, Dawood M, Homel P, Friedman E *Am J Kidney Dis* 28:841-845, 1996
- 47 The **referral** pattern of patients with ESRD is a determinant in the choice of dialysis modality. Lameire N, Van Biesen W, Dombros N, Dratwa M, Faller B, Gahl GM, Gokal R, Krediet RT, La Greca G, Maiorca R, Matthys E, Ryckelynck JP, Selgas R, Walls J: *Perit Dial Int* 17:S161-S166, 1997 (suppl 2
- 48 Campbell JD, Ewigman B, Hosokawa M, Van Stone JC: The timing of referral of patients with end-stage renal disease. *Dial Transplant* 18:660-686, 1989
- 49 Hood SA, Sondheimer JH: Impact of pre-ESRD management on dialysis outcomes: A review. *Semin Dial* 11:175-180, 1998
- 50 Timing of Nephrology Referral: Influence on Mortality and Morbidity . Roubicek, Christa.. et al: *Am J Kidney Dis*, Vol 36, No 1 (July), 2000: pp 35-41
- 51 Late referral for maintenance dialysis. Ratcliffe PJ, Phillips RE, Olivier DO: *BMJ* 288:441-443, 1994
- 52 The referral pattern of patients with ESRD is a determinant in the choice of dialysis modality. Lameire N, Van Biesen W, Dombros N, Dratwa M, Faller B, Gahl GM, Gokal R, Krediet RT, La Greca G, Maiorca R, Matthys E, Ryckelynck JP, Selgas R, Walls J: *Perit Dial Int* 17:S161-S166, 1997
- 53 Late **referral** for maintenance dialysis. Ratcliffe PJ, Phillips RE, Olivier DO: *BMJ* 288:441-443, 1994
- 54 Jungers P. et al: Abstracts. Société de Néphrologie, Toulouse, 1-3 Octobre 1997, abstr. Nr. 5.
- 55 RUDT dati non pubblicati
- 56 Jungers P, Zingraff J, Albouze P, Chauveau P, Page B, Hannedouche T, Man NK: Late referral to maintenance dialysis: Detrimental consequences. *Nephrol Dial Transplant* 8:1089-1093, 1993
- 57 Innes A, Rowe PA, Burden RP, Morgan AG: Early deaths on renal replacement therapy: The need for early nephrological referral. *Nephrol Dial Transplant* 7:467-471, 1992
- 58 Early referral to the nephrologist and timely initiation of renal replacement therapy: A paradigm shift in the management of patients with chronic renal failure. Obrador GT, Pereira BJG: *Am J Kidney Dis* 31:398-417, 1998
- 59 Excess morbidity in patients starting uremia therapy without prior care by a nephrologist. Ifudu O, Dawood M, Homel P, Friedman E: *Am J Kidney Dis* 28:841-845,1996
- 60 Detrimental effects of late referral in patients with chronic renal failure: A case-control study. .Jungers P, Zingraff J, Page B, Albouze G, Hannedouche T, Man NK: *Kidney Int* 43:S170-S173, 1993
- 61 Late referral for RRT: Still a common cause of avoidable morbidity. Eadington DW, Craig KJ, Winney RJ: *Nephrol Dial Transplant* 9:1686A, 1994
- 62 Eadington D, Craig W, Winney R: Comorbidity and biochemical indices modulate the impact of late referral on RRT. *Nephrol Dial Transplant* 9:960A, 1994
- 63 Bénéfices d'une prise en charge néphrologique précoce de l'insuffisance rénale chronique. Jungers P, Skihiri H, Zingraff J, Muller S, Fumeron C, Touam M, Nguyen AT, Man NK, Grünfeld JP: *Néphrologie* 19:147A, 1997
- 64 Filière de soins des patients arrives au stade d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) en 1995 dans le Rhône. Boudray YC, Ecochochard R, Pouteil-Noble C: *Néphrologie* 19:140A, 1997
- 65 Debut de dialyse au cours de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT): 134 patients de 1994 à 1996. Lemaître V, Gobert P, Bridoux F, Glowacki F, Provot F, Vanhille Ph *Néphrologie* 19:164A, 1997
- 66 End-stage renal disease treatment: A European perspective. Van Biesen W, Wiedemann M, Lameire N: *J Am Soc Nephrol* 9:S55-S62, 1998
- 67 . Prevalence, predictors, and consequences of late nephrology referral at a tertiary care center. Arora P, Obrador GT, Ruthazer R, Kausz AT, Meyer KB, Jenuleson CS, Pereira BJG: *J Am Soc Nephrol* 10:1281-1286, 1999
- 68 Khan IH, Catto GRD, Edward N, MacLeod A: Death during the first 90 days of dialysis: A case control-study. *Am J Kidney Dis* 25:276-280, 1995[Abstract]
- 69 Timing of Nephrology Referral: Influence on Mortality and Morbidity . Roubicek, Christa.. et al: *Am J Kidney Dis*, Vol 36, No 1 (July), 2000: pp 35-41
- 70 Late referral for RRT: Still a common cause of avoidable morbidity. Eadington DW, Craig KJ, Winney RJ: *Nephrol Dial Transplant* 9:1686A, 1994

-
- 71 Halabi G, Monnerat C, Teta D, Wauters JP: Le transfert tardif au néphrologue pour dialyse chronique: une pratique en augmentation. *Néphrologie* 19:147A, 1997
 - 72 Early referral of CRF patients to nephrologists reduces mortality and hospitalizations. .Coyne DW, Taylor LF, Spivey GH, Chen S: *J Am Soc Nephrol* 9:144A, 1998 (abstr)
 - 73 Schmidt RJ, Domico JR, Sorkin MI, Hobbs G: Early referral and its impact on emergent first dialyses, health care costs, and outcome. *Am J Kidney Dis* 32:278-283, 1998
 - 74 The referral pattern of patients with ESRD is a determinant in the choice of dialysis modality. Lameire N, Van Biesen W, Dombros N, Dratwa M, Faller B, Gahl GM, Gokal R, Krediet RT, La Greca G, Maiorca R, Matthys E, Ryckelynck JP, Selgas R, Walls J: *Perit Dial Int* 17:S161-S166, 1997
 - 75 Chanard J, Wynckel A. The role of the nephrologist in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant*. 1998 Feb;13(2):268-70.
 - 76 Yagi N, Paganini EP. Acute dialysis and continuous renal replacement: the emergence of new technology involving the nephrologist in the intensive care setting. *Semin Nephrol*. 1997 Jul;17(4):306-20.
 - 77 Bellomo R, Ronco C. Indications and criteria for initiating renal replacement therapy in the intensive care unit. *Kidney Int Suppl*. 1998 May;66:S106-9.
 - 78 Arora P, Kausz AT, Obrador GT, Ruthazer R, Khan S, Jenuleson CS, Meyer KB, Pereira BJ Hospital utilization among chronic dialysis patients. *Kidney Int* 1996 Aug;50(2):571-8
 - 79 Feldman HI, Kobrin S, Wasserstein A: Hemodialysis vascular access morbidity. *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 28, 841-845,
 - 80 Windus DW Jendrisak MD Delmez JA Prosthetic fistula survival and complications in hemodialysis patients: effects of diabetes and age. *Am J Kidney Dis* 1992 19:448-452
 - 81 Chazan JA London MR Pono LM 1995 Long-term survival of vascular access in a large chronic hemodialysis population. *Nephron* 69:228-233,
 - 82 Churchill DN Taylor DW Cook RJ LaPlante P Barre P Cartier P Fay WP Goldstein MB Jindal K Mandin H et al 1992 Canadian Hemodialysis Morbidity Study. *Am J Kidney Dis* 19:214-234
 - 83 Feldman HI Held PJ Hutchinson JT Stoiber E Hartigan MF Berlin JA 1993 Hemodialysis vascular access morbidity in the United States. *Kidney Int*. 43:1091-1096
 - 84 Reilly DT, Wood RF, Bell PR 1982 Prospective study of dialysis fistulas: problem patients and their treatment. *Br J Surg* 69:549-553
 - 85 Franco A Aranda I Navas F Olivares J 1997 Survival in hemodialysis: is there a role for vascular access? *Nephrol Dial Transplant* 12:852-856
 - 86 come s68
 - 87 Kinnaert P, Vereerstraeten P, Toussaint C, Van Geertruyden J 1977 Nine years' experience with internal arteriovenous fistulas for haemodialysis: a study of some factors influencing the results. *Br J Surg* 64:242-246
 - 88 Fan PY and Schwab SJ 1992 Vascular access: concepts for the 1990s. *J Am Soc Nephrol* 3:1-11
 - 89 Morton CC, U.S. dialysis survival strategy. *Ann Intern Med*. 1998 Mar 15; 128(6): 514-516
 - 90 Windus DW Jendrisak MD Delmez JA 1992 Prosthetic fistula survival and complications in hemodialysis patients: effects of diabetes and age. *Am J Kidney Dis* 19:448-452
 - 91 De Marchi S Falleti E Giacomello R Stel G Cecchin E Sepiacchi G Bortolotti N Zanella F Gonano F Bartoli E 1996 Risk factor for vascular disease and arteriovenous fistula dysfunction in Hemodialysis patients *J Am Soc Nephrol* 7:1169-1177
 - 92 Quintaliani et al : Survival of vascular access during daily and three times a week hemodialysis: *Clinical nephrology* 2000,3
 - 93 Francesco Locatelli, Lucia Del Vecchio, Paolo Marai, Sara Colzani The renoprotective effect of antihypertensive drugs *JOURNAL OF NEPHROLOGY* Vol. 11 No. 6 - 1998 / 330-336
 - 94 Locatelli F, Carbarns IRI, Maschio G, Mann JFE, Ponticelli C, Ritz E, et al and the Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. Long-term progression of chronic renal insufficiency in the AIPRI extension study. *Kidney Int* 1997; 52 (Suppl. 63): S63-6.
 - 95 Zucchelli P, Zuccala A, Borghi M, Fusaroli M, Sasdelli M, Stallone C, et al. Long-term comparison between captopril and nifedipine in the progression of renal insufficiency. *Kidney Int* 1992; 42: 452-8.
 - 96 Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JFE, Motolese M, et al. and the Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. Effect of the Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor Benazapril on the Progression of Chronic Renal Insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 334: 939-45.
 - 97 The GISEN Group: Randomised placebo controlled trial effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non diabetic nephropathy. *The Lancet* 1997; 349: 1857-63
 - 98 P Ruggenti, A Perna, G Gherardi, F Gaspari, R Benini, G Remuzzi, on the behalf of GISEN: Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. *The Lancet* 1998; 352: 1252-56
 - 99 P Ruggenti, A Perna, R Benigni, T Bertani, C Zoccali, Q Maggiore, M Salvadori, G Remuzzi on the behalf of the investigators of the GISEN Group: In chronic nephropaties prolonged ACE inhibition can induce remission: dynamics of time-dependent changes in GFR. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 997-1006

-
- 100 P Ruggienti, A Perna, G Gherardi, G Garini, C Zoccali, M Salvadori, F Scolari, FP Schena, G Remuzzi: Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropaties with non-nephrotic proteinuria. *The Lancet* 1999; 354: 359-64
 - 101 A Benigni, G Remuzzi: Novel strategies to retard renal disease progression: combining ACE inhibition with an endothelin receptor antagonist. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2734-38
 - 102 N Perico, A Remuzzi, F Sangalli, N Azzolini, M Mister, G Vendramini, M Moriggi, G Remuzzi: The antiproteinuric effect of angiotensin antagonists in human IgA is potentiated by indomethacin [abst] *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 96A
 - 103 Mann JFE for the HOPE investigators: Should the result of the HOPE study affect nephrological practice? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 453-4
 - 104 Giatras I, Lau J, Levey AS, for the Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease Study Group. Effect of Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors on the progression of non-diabetic renal disease: a meta-analysis of randomised trials. *Ann Int Med* 1997; 127: 337-45..
 - 105 Francesco Locatelli, Lucia Del Vecchio, Paolo Marai, Sara Colzani The renoprotective effect of antihypertensive drugs *JOURNAL OF NEPHROLOGY* Vol. 11 No. 6 - 1998 / 330-336
 - 106 Ruilope LM, Hansson L, Zanchetti A. Renal aspects of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study. *J Nephrol* 1996; 9: 147-51
 - 107 Giordano C: Use of exogenous and endogenous urea for protein synthesis in normal and uremic subjects. *J Lab Clin Med* 1963; 62:231-246
 - 108 Giovannetti S, Maggiore Q: A low-nitrogen diet with protein of high biological value for severe chronic uremia. *Lancet* 1964; 1:100
 - 109 G.Maschio, L.Oldrizzi La terapia dietetica della insufficienza renale cronica *Attualita' nefrologiche e dialitiche* 1999
 - 110 Giovannetti S: Answer to Ten Question on the dietary treatment of chronic renal failure. *The Lancet* 8515p1140
 - 111 Barsotti G, Morelli E, Guiducci A, Ciardella F, Giannoni A, Lupetti S, Giovannetti S: Reversal of hyperparathyroidism in severe uremics following very low-protein and low-phosphorus diet. *Nephron* 30:310.313:1982
 - 112 Levey AS, Greene T, Beck GJ, Caggiula AW, Kusek JW, Hunsicker LG, Klahr S Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? *Modification of Diet in Renal Disease Study group. J Am Soc Nephrol* 1999 Nov;10(11):2426-39
 - 113 Kopple JD, Levey AS, Greene T, et al: Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997 Sep;52(3):778-91
 - 114 Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997 Jun;51(6):1908-19
 - 115 Locatelli F, Alberti D, Graziani G, Bucciatti G, Redaelli B, Giangrande A. Prospective, randomised, multicentre trial of effect of protein restriction on progression of chronic renal insufficiency. Northern Italian Cooperative Study Group. *Lancet*. 1991 Jun 1;337(8753):1299-304.
 - 116 Locatelli F. Low-protein diet and progression of chronic renal failure *Lancet*. 1997 Jul 12;350(9071):145-6.
 - 117 Mitch WE Dietary therapy in uremia: the impact on nutrition and progressive renal failure. *Kidney Int* 2000 Apr;57 Suppl 75:S38-43
 - 118 <http://www.istat.it/novita/mortal.html>
 - 119 <http://www.istat.it/Primpag/sanita/cap14.xls>
 - 120 <http://www.sin-italia.org/lineeguida/index.html>
 - 121 Ruggienti P, Perna A, Lesti M, Pisoni R, Mosconi L, Arnoldi F, Ciocca I, Gaspari F, Remuzzi G for the GISEN Group: Pretreatment blood pressure reliably predicts progression of chronic nephropaties. *Kidney Int* 2000; 58: 2093-2101
 - 122 Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi C, Zampi I, Santucci A, Santucci C, Reboldi G: Ambulatory blood pressure, an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 793-801
 - 123 Verdecchia P: Prognostic value of ambulatory blood pressure, current evidence and clinical implications. *Hypertension* 2000; 35: 844-85
 - 124 Foley NR, Parfrey PS, Kent G, Harnett JD, Murray D, Barre PE: Serial change in echocardiographic parameters and cardiac failure in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 912-916
 - 125 Metcalfe W, Khan IH, Prescott GJ, Simpson K, MacLeod AM: Can we improve early mortality in patients receiving renal replacement therapy? *Kidney Int* 2000; 57: 2539-45
 - 126 Levey AS, Greene T, Beck GJ, Caggiula AW, Kusek JW, Hunsicker LG, Klahr S: Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all the results of the MDRD study shown? *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2426-39
 - 127 Hall K, Whiting SJ, Comfort B: Low nutrient intake contributes to adverse clinical outcomes in hospitalized elderly patients. *Nutr Rev* 2000 Jul;58(7):214-7

- 128 Sullivan DH, Sun S, Walls RC: Protein-energy undernutrition among elderly hospitalized patients: a prospective study. *JAMA* 1999 Jun 2;281(21):2013-9
- 129 Allison SP, Rawlings J, Field J, Bean N, Stephen AD: Nutrition in the elderly hospital patient Nottingham studies. *J Nutr Health Aging* 2000;4(1):54-7
- 130 Covinsky KE, Martin GE, Beyth RJ, Justice AC, Sehgal AR, Landefeld CS The relationship between clinical assessments of nutritional status and adverse outcomes in older hospitalized medical patients *J Am Geriatr Soc* 1999 May;47(5):532-8
- 131 Edington J, Winter PD, Coles SJ, Gale CR, Martyn CN Outcomes of undernutrition in patients in the community with cancer or cardiovascular disease. *Proc Nutr Soc* 1999 Aug;58(3):655-61
- 132 Alarcon T, Barcena A, Gonzalez-Montalvo JI, Penalosa C, Salgado A: Factors predictive of outcome on admission to an acute geriatric ward. *Age Ageing* 1999 Sep;28(5):429-32
- 133 Acchiardo SR, Moore LW, Latour PA: Malnutrition as the main factor in morbidity and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int* 24(Suppl 16):S199-S203, 1983
- 134 Parker TFI, Laird NM, Lowrie EG: Comparison of the study groups in the national cooperative dialysis study and a description of morbidity, mortality, and patient withdrawal. *Kidney Int* 23(Suppl 13):S42-S49, 1983
- 135 Owen JRWF, Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM: The urea reduction ratio and serum albumin concentrations as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 329:1001-1006, 1993
- 136 Lowrie EG, Lew NL: Death risk in hemodialysis patients: The predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 15:458-482, 1990
- 137 Kopple JD: Effect of nutrition on morbidity and mortality in maintenance dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 24:1002-1009, 1994
- 138 Lazarus JM: Nutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 21:99-105, 1993
- 139 Avram MM, Mittman N, Bonomini L, Chattopadhyay J, Fein P: Markers for survival in dialysis: A seven-year prospective study. *Am J Kidney Dis* 26:209-219, 1995
- 140 Bergström J: Nutrition and mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 6:1329-1341, 1995
- 141 Cianciaruso, B., Brunori, G., Kopple, J.D., Traverso, G., Panarello, G., Enia, G., Strippoli, P., de Vecchi, A., Querques, M., Viglino, G., and et al Cross-sectional comparison of malnutrition in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Am.J.Kidney Dis.* 1995.Sep. 26:475-486
- 142 Churchill DN, Taylor DW, Cook RJ, Al E: Canadian hemodialysis morbidity study. *Am J Kidney Dis* 19:214-234, 1992
- 143 Collins AJ, Ma JZ, Umen A, Keshaviah P: Urea index and other predictors of hemodialysis patient survival. *Am J Kidney Dis* 23:272-282, 1993
- 144 Iseki K, Kawazoe N, Fukiyama K: Serum albumin is a strong predictor of death in chronic dialysis patients. *Kidney Int* 44:115-119, 1993
- 145 Goldwasser P, Mittman M, Antignani A, Burrell D, Michel M, Collier T, Avram MM: Predictors of mortality on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 3:1613-1622, 1993
- 146 Lowrie EG, Huang WH, Lew NL, Liu Y: The relative contribution of measured variables to death risk among hemodialysis patients, in *Death on Hemodialysis*, edited by Friedman EA, Amsterdam, Kluwer Academic, 1994, p 121
- 147 Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsson A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Lindholm B, Bergström J: Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients: A cross-sectional study. *Kidney Int* 53:773-782, 1998
- 148 Cano N, Feinandez JP, Lacombe P, Lankester M, Pascal S, Defayolle M, Labastie J, Saingra S: Statistical selection of nutritional parameters in hemodialysis patients. *Kidney Int* 32(Suppl 22):S178-S180, 1987
- 149 Sehgal, A.R., ORourke, S.G., and Snyder, C. Patient assessments of adequacy of dialysis and protein nutrition. *Am.J.Kidney Dis.* 30(4):514-520, 1997
- 150 A computerized program to assess anthropometric parameters in uremic patients. Quintaliani G, Reboldi P, DeMegni L, Buoncristiani U. "V° International Congress on Nutrition and Metabolism in Renal Disease" Harrogate 26-30/8/1991
- 151 DOQI Document Nutrition: *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 35, No 6, Suppl 2 (June), 2000: pp S17-S104
- 152 Antonio Piccoli, for the Italian Hemodialysis-Bioelectrical Impedance Analysis (HD-BIA) Study Group (Quintaliani G. et al): Identification of operational clues to dry weight prescription in hemodialysis using bioimpedance vector analysis. *Kidney International* Volume 53, Number 4, April 1998
- 153 Chertow G.M et al Bioimpedance norms for the hemodialysis population. *Kidney Int.* Vol.52 (1997), pp.1617-1621
- 154 Bhatla B, Moore H, Emerson P, Keshaviah P, Prow-ant Nolph KD, Singh A: Lean body mass estimation by creatinine kinetics, bioimpedance, and dual energy x-ray absorptiometry in patients on continuous ambulatory perito-neal dialysis. *ASAIO J* 41:M442-M446, 1995
- 155 Maggiore Q, Nigrelli S, Ciccarelli C, Grimaldi C, Rossi GA, Michelassi C: Nutritional and prognostic correlates of bioimpedance indexes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 50:2103-2108, 1996

-
- 156 Blumenkrantz J, Kopple JD, Chan YK, Roberts C, Gandhi V, Gutman RA et al: Methods for assessing nutritional status of patients with renal failure. *Am J Clin Nutr* 33:1567-1585:1980
 - 157 Detsky, a.mclaughlin, J., et all., What is Global Assessment of Nutritional Status? *JPES* 1181):8-13,1987
 - 158 Enia G, Sicuso C, Alati G, Zoccali C: Subjective global assessment of nutrition in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 8:1094-1098, 1993
 - 159 Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: Association with clinical outcomes. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am Soc Nephrol* 7:198-207, 1996
 - 160 Canada-USA Peritoneal Dialysis Study Group Adequacy of dialysis in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:198-207
 - 161 Gutierrez A, Bergstrom J, Alvestrand A: Hemodialysis-associated protein catabolism with and without glucose in the dialysis fluid. *Kidney Int.* 1994 Sep;46(3):814-22.
 - 162 Mactier R.A: Comparison of high efficiency and standard haemodialysis providing equal urea clearances by partial and total dialysate quantification *Nephrol Dial Transplant* (1997) 12 (6): 1182-1186
 - 163 GP Reboldi, G. Quintaliani, A.Ruggeri, G.Ciao, R.Errico, G.Toraldo, A. Bueti, U.Buoncrisiani: Quantitative evaluation of the short-term effect of two dialysis schedules on insulin sensitivity International Congress on Nutrition and Metabolism in Renal Disease Vienna. *Wiener Klinische Wochenschrift* n° 110, 1998
 - 164 Quintaliani G, Pasticci F, Fagugli R, Buoncrisiani U: Daily Hemodialysis (Dd) Improves Nutritional Status.. VIII° International Congress on Nutrition and Metabolism in Renal Disease Vienna. *Wiener Klinische Wochenschrift* n° 110, 1998
 - 165 Glenn M. Chertow, Kirsten L. Johansen, Nancy Lew, J. Michael Lazarus, and Edmund G. Lowrie Vintage, nutritional status, and survival in hemodialysis patients. *Kidney International* 57 (3), 1176-1181
 - 166 Harris SA, Brown EA: Patients surviving more than 10 years on haemodialysis: The natural history of the complications of treatment. *Nephrol Dial Transplant* 13:1226–1233, 1998
 - 167 Avram MM, Bonomini LV, Sreedhara R, Mittman N: Predictive value of nutritional markers (albumin, creatinine, cholesterol, and hematocrit) for patients on dialysis for up to 30 years. *Am J Kidney Dis* 28:910–917, 1996
 - 168 Owen WF, Madore F, Brenner BM: An observational study of cardiovascular characteristics of long-term end-stage renal disease survivors. *Am J Kidney Dis* 28:931–936, 1996
 - 169 Johnson CP, Kuhn EM, Hariharan S, Hartz AJ, Roza AM, Adams MB: Pre-transplant identification of risk factors that adversely affect length of stay and charges for renal transplantation. *Clin Transplant* 1999 Apr;13(2):168-75
 - 170 Bioimpedance analysis is able to demonstrate the normalisation of body composition and total water in the transplant patients. Quintaliani G, Kulurianu H, Pasticci F, Ceccarelli L, Buoncrisiani U. Napoli 9-12/10/1996 Reports from the 8th International Congress on Renal Nutrition and Metabolism Naples 1996 Edit BIOS 1997
 - 171 Ronco C, Marcelli D. Opinions regarding outcome differences in European and US haemodialysis patients. *NDT* 14: 2616-20, 1999.