

# LA LINEA GRIGIA DELL'INIZIO DIALISI: PRIMA POSSIBILE, OVVERO CON MODALITÀ INCREMENTALE

**Francesco Gaetano Casino**

U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale Madonna delle Grazie, Matera

## Riassunto

*In passato, l'inizio dialisi (ID) era basato sulla comparsa di sintomi e segni uremici con alterazioni biochimiche. Più recentemente, sulla base di alcuni studi osservazionali è stato ipotizzato che un ID più precoce potesse essere utile. Questa "opinione", recepita dalle Linee Guida Internazionali, ha portato alla pratica corrente dell'ID con un GFR di 10-15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Però recenti studi osservazionali, che hanno tenuto conto del "lead time bias", mostrano una prognosi peggiore piuttosto che migliore nei pazienti con ID precoce, suggerendo che la presenza di tale bias potrebbe avere alterato i risultati degli studi precedenti. I dati del recente trial IDEAL (Initiating Dialysis Early And Late) hanno mostrato che l'ID, subito dopo la comparsa di sintomi uremici, non è pericoloso in quanto è associato agli stessi risultati forniti dall'ID precoce. Noi crediamo che questi risultati possono essere compatibili con la nostra ipotesi che nei pazienti asintomatici, ma con segni obiettivi di uremia lieve ed un GFR "misurato" intorno a 10 mL/min/1.73 potrebbe essere appropriato iniziare la dialisi (DP o HD) con modalità incrementale. Infatti, in presenza di un GFR significativo, una ridotta dose e/o frequenza dialitica dovrebbe essere sufficiente a controllare la lieve uremia e allo stesso tempo potrebbe meglio preservare la funzione renale residua, a causa di un minore tempo di contatto tra sangue e materiale dialitico più o meno incompatibile. La dose e/o la frequenza della dialisi potrebbe essere incrementata gradualmente, alla comparsa di sintomi o di alterazioni biochimiche o del volume corporeo, senza dover necessariamente misurare il Kt/V settimanale dell'urea.*

## The grey line of dialysis initiation: as early as possible that is, by the incremental modality

*In the past, the initiation of dialysis treatment was determined by the appearance of signs and symptoms of uremia along with biochemical parameters. More recently, based on the findings of observational studies, it was hypothesized that an earlier start would benefit patients. The endorsement of this concept by international guidelines has led to the current practice of starting dialysis at GFR levels of 10 to 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. However, recent observational studies taking into proper account the lead time bias showed a worse rather than better prognosis in early starters, suggesting that the previous studies might have been flawed. The IDEAL (Initiating Dialysis Early And Late) study has shown that starting dialysis "just in time", i.e., at the occurrence of uremic symptoms, does not harm the patient in that it is associated with the same clinical outcomes as early dialysis initiation. We believe that these results are compatible with our hypothesis that starting peritoneal dialysis or hemodialysis with an incremental modality could be appropriate for an asymptomatic patient with objective signs of mild uremia and a measured GFR around 10 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. In fact, when the GFR is relatively high, a reduced dialysis dose and/or frequency could suffice to control mild uremia, while possibly preserving the residual renal function owing to the reduced contact time between blood and bio-incompatible dialysis materials. The dialysis dose and/or frequency could be increased step by step, at the occurrence of symptoms, marked biochemical derangements or problems with volume control, without computing weekly Kt/Vurea.*

Conflict of interest: None

## ✉ Indirizzo degli Autori:

**Dr. Francesco Gaetano Casino**  
 U.O. Nefrologia e Dialisi  
 Ospedale Madonna delle Grazie  
 C.da Cattedra Ambulante  
 75100 Matera  
 e-mail: [asl4.dialisi@rete.basilicata.it](mailto:asl4.dialisi@rete.basilicata.it)

## Parole chiave:

Dialisi incrementale,  
 Funzione renale residua,  
 GFR,  
 Inizio dialisi

## Key words:

Dialysis initiation,  
 Residual renal function,  
 GFR,  
 Incremental dialysis

## INTRODUZIONE

Lo scopo principale della ricerca in dialisi è sempre stato quello di sviluppare ed ottimizzare la tecnologia e la strategia dialitica, insieme alla terapia farmacologica di supporto, per avvicinare la sopravvivenza e la qualità di vita dei pazienti in dialisi a quella della popolazione generale. In questo contesto, in parallelo con l'aumento della dose e/o la frequenza della dialisi, si è recentemente sviluppata la tendenza a spostare sempre più in alto il livello di funzione renale (GFR) al momento dell'inizio dialisi (ID), nella speranza di migliorare la sopravvivenza e di prevenire non solo le minacciose manifestazioni della sindrome uremica conclamata, ma anche le alterazioni uremiche relativamente lievi (1, 2). Gli aumentati costi economici associati a questo approccio (3), però, hanno portato ad una valutazione critica dei suoi presupposti teorici e soprattutto dei suoi risultati. È stato così evidenziato che l'ID precoce è supportata solo da vecchi studi osservazionali (4-6), in cui, peraltro, sono stati identificati importanti errori (*bias*) metodologici, e che studi più recenti (7-12), anch'essi osservazionali, avrebbero trovato una consistente associazione tra ID precoce ed aumento della mortalità. Chiaramente, per uscire da questa area grigia di incertezza sono necessari *trial* controllati e randomizzati (RCT) finalizzati a stabilire il momento ottimale per l'ID, inteso come il momento in cui il rapporto costi/benefici risulta favorevole sia per il paziente che per la società. Dopo una lunga attesa, finalmente sono stati pubblicati i risultati dello studio "IDEAL" (*Initiating Dialysis Early and Late*), il primo RCT sull'ID (13). Prima di esporre e commentare i risultati di questo importante studio, può essere utile esaminare i principali dati della letteratura che hanno finora aiutato il nefrologo a scegliere il momento per l'ID. Ciò permetterà non solo di motivare meglio alcune

critiche all'IDEAL *study*, ma anche di prospettare un possibile futuro per la dialisi precoce.

### Indicazioni tradizionali per l'inizio della dialisi

Tradizionalmente, le indicazioni alla dialisi erano distinte in "assolute" e "relative" (1). Le indicazioni assolute comprendevano tutte le complicanze più severe dell'uremia (Pericardite, Sovraccarico idrico ed edema polmonare, Iperensione arteriosa severa, Iperkaliemia severa, Acidosi metabolica severa, Encefalopatia uremica, Diateasi emorragica, ecc). Questi quadri clinici sono manifestazioni uremiche tardive, potenzialmente molto pericolose, e molti nefrologi hanno sempre ritenuto che non sarebbe corretto attendere la comparsa di queste "Indicazioni" prima di iniziare la dialisi, perché il paziente sarebbe esposto a rischi non necessari (1). In effetti, le condizioni cliniche che più frequentemente determinano l'ID appartengono al gruppo delle "Indicazioni Relative", che comprendono manifestazioni uremiche meno gravi, come anoressia, vomito, prurito, riduzione delle funzioni cognitive ecc., che non minacciano la sopravvivenza, ma piuttosto riducono la qualità di vita del paziente (1). Uno studio sui segni e sintomi di 118 pazienti che cominciarono la dialisi, pubblicato nel 1991, mostrò la presenza di anoressia e perdita di peso nel 61% dei pazienti, astenia generalizzata nel 58%, segni di encefalopatia nel 49%, e nausea e vomito nel 41% (14). È importante considerare che lo sviluppo e la manifestazione dei sintomi "relativi" in pazienti con riduzione lenta e progressiva del GFR è molto variabile, e sia i pazienti che i familiari possono adattarsi a questi sintomi, tanto da non riferirli neppure al medico (1, 15). Inoltre, alcuni farmaci comunemente usati in questi pazienti possono avere effetti collaterali che mimano la sintoma-

tologia uremica (1). Al contrario, la correzione anche parziale dell'anemia con eritropoietina può migliorare i sintomi neurologici e cardiovascolari ed il senso di benessere senza agire sulla funzione renale (16). Infine, in molti pazienti possono non esserci eventi "maggiori" che richiedano l'inizio immediato della dialisi. Da tutto ciò appare evidente l'utilità di identificare altri marker dell'uremia meno soggettivi e/o ambigui, per iniziare in tempo la dialisi ed evitare di mettere a rischio la salute del paziente (1, 2).

### Le basi storiche della dialisi precoce

Poiché il GFR è il migliore *marker* disponibile per la valutazione della funzione renale, si è comunemente ritenuto che uno dei principali criteri di laboratorio per l'ID dovesse consistere nel superamento di un particolare valore soglia del GFR (2). Ovviamente, ciò ha richiesto sforzi, da un lato per stabilire metodi idonei per la misura accurata del GFR e, dall'altro, per individuare il valore soglia del GFR. In realtà, a tutt'oggi, non ci sono studi che abbiano individuato un preciso valore di GFR al di sotto del quale è indicato l'ID (17). Per superare questa difficoltà, nella seconda metà degli anni '90, sembrò ragionevole proporre che il livello minimo di GFR per l'ID potesse coincidere con il livello minimo della dose ritenuta adeguata in dialisi, in pratica, assumendo una equivalenza clinica tra *clearance* dialitica e *clearance* renale (2, 6). In aggiunta a questo criterio, piuttosto teorico ed "opinabile", basato sulla presunta soglia del GFR, si ritenne opportuno aggiungere un secondo criterio quantitativo, basato su livelli soglia degli indici associati allo stato nutrizionale, in modo da documentare o predire la malnutrizione (1, 2). Il rationale per l'introduzione di questo criterio è che, poiché la malnutrizione è un potente predittore di mortalità in dialisi e si sviluppa

in parallelo con la progressione dell'IRC, l'ID al primo comparire dei segni di compromissione dello stato nutrizionale potrebbe contribuire a migliorare le condizioni cliniche del paziente e a sottrarlo all'influenza negativa indotta dalla malnutrizione sulla sua sopravvivenza e qualità di vita (1, 2).

Quanto appena delineato riassume in breve il razionale delle prime Linee Guida (LG) Americane per l'inizio dialisi, pubblicate nel 1997 (2). Esse, infatti, suggerivano l'ID in presenza di un livello di un GFR appena inferiore alla equivalente dose dialitica ritenuta adeguata, ma l'ID poteva essere ritardato se il paziente era asintomatico e non aveva segni di malnutrizione (2). In Tabella I sono riportate i criteri K/DOQI sull'inizio dialisi, nella versione aggiornata del 2001 (18). Sulla base dei successivi dati della letteratura, questi criteri sono stati sostanzialmente rivisti nel 2006 (19). Nella Tabella II sono riportate, per confronto, le principali LG Internazionali correnti (18-22) relative all'ID. Per chiarezza, i principali dati della letteratura su cui sono stati basati gli sviluppi e gli aggiornamenti delle varie LG sono stati raggruppati in tre argomenti principali.

### 1. Valutazione della funzione renale nell'IRC avanzata

In passato, molti nefrologi hanno utilizzato come criterio per l'inizio dialisi specifici valori soglia di alcuni parametri di laboratorio correlati al livello di GFR (1). In particolare, questi *target* potevano consistere in un particolare valore della Creatinemia (sCr), dell'azotemia (BUN) o della *clearance* della Creatinina (ClCr). Per esempio, molti nefrologi richiedevano un valore di sCr >10 mg/dL per iniziare la dialisi (23). Tuttavia, soprattutto nei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) avanzata, esistono problemi nella correlazione tra BUN, sCr o

ClCr e GFR (24). Infatti, è ben noto che il BUN non è un affidabile indicatore del GFR, per la spiccata variabilità sia della generazione che del riassorbimento tubulare dell'urea. La sCr riflette il GFR meglio del BUN, essenzialmente per una minore variabilità della generazione della creatinina ( $G_{Cr}$ ) nello stesso individuo, ma quest'ultima,

dipendendo dalla massa muscolare, può essere molto differente tra i vari individui, in funzione dell'età, del sesso e delle dimensioni corporee (25). A ciò si aggiunge la variabilità dell'escrezione extrarenale e della secrezione tubulare della creatinina. Pertanto, una bassa sCr può riflettere sia un buon GFR che una perdita di massa musco-

**TABELLA I - LINEE GUIDA NKF-K/DOQI (2000) PER L'INIZIO DIALISI**

**Linea Guida 1: Quando iniziare la dialisi - Il criterio del  $Kt/V_{urea}$  (Opinione)**

A meno che non si verifichino alcune condizioni, i pazienti dovrebbero essere consigliati di iniziare la dialisi quando il  $Kt/V_{urea}$  settimanale renale ( $Krt/V_{urea}$ ) scende al di sotto di 2.0. Le condizioni che possono indicare che la dialisi non è ancora necessaria, anche il  $Krt/V_{urea}$  è inferiore a 2.0, sono:

1. Peso corporeo senza edemi stabile o in aumento. I parametri obiettivi indicanti una buona nutrizione sono una massa magra corporea >63%, un punteggio SGA (*subjective global assessment*) indicativo di adeguata nutrizione (vedi LG 12: Valutazione dello Stato Nutrizionale, e appendice B: razionale dettagliato della Linea Guida 2) e una concentrazione dell'albumina sierica al di sopra del limite inferiore del laboratorio, e stabile o in aumento; e
2. Le indicazioni nutrizionali per l'inizio della terapia renale sostitutiva sono dettagliate nella LG 27 delle Linee Guida di pratica clinica sulla nutrizione, parte della quale è riprodotta come Linea Guida 2 delle LG sull'adeguatezza in DP.
3. Completa assenza di segni clinici e sintomi attribuibili all'uremia.

**Linea Guida 2: Indicazioni per la terapia sostitutiva renale (Opinione)**

In pazienti con IRC avanzata (GFR<15-20 mL/min) che non siano in trattamento dialitico di mantenimento, si raccomanda l'inizio della dialisi di mantenimento o il trapianto renale se la malnutrizione proteico-calorica (PEM) si sviluppa o persiste nonostante intensi sforzi per ottimizzare l'introito di calorie e proteine e non ci sono cause evidenti per la malnutrizione, a parte la bassa introduzione di nutrienti.

**TABELLA II - PRINCIPALI LINEE GUIDA INTERNAZIONALI CORRENTI PER L'INIZIO DELLA DIALISI**

Linee Guida	Anno	eGFR indicativo mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	Altri criteri
K/DOQI (USA)	2006	<15	In presenza di segni e sintomi uremici. Considerare i vantaggi e gli svantaggi di iniziare la dialisi
European Best Practice	2005	8-10	La dialisi può essere iniziata se GFR<15 e sono presenti segni e sintomi dell'uremia. Ma, in ogni caso, bisogna iniziare se GFR<6, a prescindere dai sintomi
CARI (Caring for Australians with Renal Impairment)	2005	6-10	Iniziare la dialisi se GFR<10 con segni e sintomi di uremia o delle sue complicanze (malnutrizione) In assenza di tali segni e sintomi, iniziare quando GFR<6

lare, dovuta a riduzione dell'attività fisica o dell'introito alimentare (26). La misura di  $Cl_{Cr}$ , essendo basata sull'escrezione urinaria di creatinina, tiene conto della  $G_{Cr}$  nel paziente e riflette il GFR molto meglio della semplice  $sCr$ . Tuttavia, la raccolta urinaria accurata non è sempre facile da ottenere, specie in ampi studi epidemiologici. Ciò spiega il successo ottenuto dalla formula di Cockcroft e Gault (CG) che, basandosi sul peso corporeo, età e sesso del paziente predice  $G_{Cr}$  e, usando  $sCr$ , fornisce una buona stima della  $Cl_{Cr}$  (25). Però, sia con la  $Cl_{Cr}$  misurata che quella stimata con la formula di CG, c'è il problema della secrezione tubulare della creatinina, che implica una sistematica sovrastima del vero GFR (24, 27-30). Per esempio, è stato osservato che 80 pazienti avevano una clearance dell'inulina di 22 mL/min, in media, ma la  $Cl_{Cr}$  era quasi il doppio (27). Per avvicinare la  $Cl_{Cr}$  al GFR è stato suggerito di inibire la secrezione della creatinina usando la Cimetidina (28, 29). Però, la dose di Cimetidina è elevata, e deve essere somministrata il giorno prima del prelievo per  $sCr$  (30).

A causa di queste limitazioni della  $Cl_{Cr}$ , sono stati ricercati metodi più accurati per misurare GFR. Le clearance dei radionuclidi o dell'inulina, sono risultate molto accurate, però non sono facilmente disponibili e non sono adatte per l'uso routinario di monitoraggio del GFR (2). Negli ultimi anni si è affermata la formula sviluppata dagli investigatori dallo studio "Modification of Diet in Renal Diseases" (MDRD) (31), che è stata validata in un ampio range di valori di GFR (32, 33). Tuttavia, il GFR minimo valutato in questo studio era 13 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, pertanto, l'uso dell'equazione MDRD in pazienti prossimi all'ID, e che spesso hanno GFR < 13 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, è discutibile. Almeno in questo range basso di valori di GFR < 13 mL/

min/1.73 m<sup>2</sup>, che è proprio quello tipico dei pazienti prossimi alla dialisi, l'unico metodo routinario ritenuto affidabile (2) è quello basato sulla media della  $Cl_{Cr}$  e della clearance dell'urea ( $Cl_{Ur}$ ) misurate:  $GFR_m = (Cl_{Cr} + Cl_{Ur})/2$ . Infatti, la  $Cl_{Ur}$  sottostima il GFR, a causa del riassorbimento tubulare dell'urea, ma, fortunatamente, l'entità di questa sottostima è all'incirca pari a quella della sovrastima del GFR esibita da  $Cl_{Cr}$ , pertanto, i due errori si bilanciano quasi perfettamente.  $GFR_m$  può essere ulteriormente corretto per la superficie corporea (BSA). Incidentalmente, nel "The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis" (NECOSAD) si è visto che la formula MDRD sovrastimava di circa il 100% il GFR residuo (che, in media, era 3 mL/min), misurato come  $GFR_m$ , sia nei pazienti in emodialisi (HD) che in dialisi peritoneale (DP) (30).

## 2. Funzione renale all'inizio dialisi e successivi outcome clinici

Tra i principali lavori che contribuirono allo sviluppo dell'ID precoce ci sono gli studi dei gruppi di Bonomini (4, 5) e di Tattersall (6) ed il CANUSA study (7). Fin dagli anni '70, il gruppo di Bonomini, partendo dall'ipotesi che anticipando l'ID avrebbe attenuato il rischio di malnutrizione e mantenuto l'equilibrio ormonale renale ed extra-renale, aveva iniziato la dialisi in pazienti con una  $Cl_{Cr}$  di 15-20 mL/min, riportando una mortalità a 4 anni pari all'85% (4). In uno studio successivo, che confrontava pazienti con ID precoce ( $Cl_{Cr} > 10$  mL/min) con quelli con ID tardivo ( $Cl_{Cr} < 4$  mL/min), lo stesso gruppo riportò che i pazienti con ID precoce ebbero una migliore sopravvivenza a 12 anni (85% vs 51%) (5). Un lavoro pubblicato nel 1995 dal gruppo di Tattersall, (6) ha avuto il ruolo importante perché stabilì un legame tra la funzione renale ottimale per

l'ID e la clearance dialitica ritenuta adeguata in CAPD ( $K_t/V$  settimanale dell'urea = 2.0) (2). In particolare, Tattersall et al. (6), esprimendo la funzione renale residua in termini di  $K_t/V$  dell'urea, trovarono che in 63 pazienti consecutivi al momento dell'ID il  $K_t/V$  renale ( $K_{t/V}$ ) giornaliero era  $0.15 \pm 0.05$  (cioè, in media, 1.05 su base settimanale), un livello che nel paziente in CAPD non sarebbe accettabile perché indicherebbe una dose inadeguata. Nei 6 pazienti che morirono durante un periodo di follow-up di  $10 \pm 4.5$  mesi, risultarono significativamente più elevati l'età media ( $p < 0.01$ ), l'indice di comorbidità ( $p < 0.05$ ) ed il  $K_{t/V}$  iniziale ( $p < 0.05$ ), rispetto ai pazienti viventi alla fine del periodo considerato. I tassi di ospedalizzazione correlavano con l'età, l'indice di comorbidità ed il  $K_{t/V}$  iniziale. In questo campione di pazienti,  $K_{t/V}$  iniziale dei diabetici era uguale a quello dei non-diabetici, ma la  $sCr$  media era significativamente più bassa nei diabetici. Sulla base di questi risultati, Tattersall et al. (6) conclusero che "la cinetica dell'urea (UKM) può aiutare a definire il momento ottimale per l'ID, specialmente nei diabetici, e in molti pazienti può portare ad un ID più precoce". Come sarà stabilito dalle prime Linee Guida KDOQI (2), l'equivalenza tra  $K_{t/V}$  ed il  $K_{t/V}$  allora ritenuto adeguato in CAPD, implicava che  $K_{t/V} = 2$ . Pertanto, assumendo, per esempio, un volume dell'urea (V) di 35 L, dalla relazione  $K_{t/V} = 2$ , si ha che  $K_t$  (in questo caso, la clearance renale dell'urea richiesta per l'ID) =  $2 \times 35000 \text{ (mL)}/10080 \text{ (min)} = 7 \text{ mL/min}$ . Una critica ovvia, ma per molto tempo sottovalutata, è che l'ipotesi di stabilire il GFR per iniziare la dialisi sulla base di una presunta equivalenza con la dose di dialisi adeguata, implica una equivalenza "clinica" tra clearance renali e clearance dialitiche, mentre, in realtà, le equazioni di UKM stabiliscono solo l'equivalenza "mecca-

nica" della rimozione dei soluti. È ovvio, infatti, che a parità di depurazione di urea o creatinina, il rene nativo, anche se molto compromesso, può ancora eseguire tante altre funzioni endocrino-metaboliche utili alla sopravvivenza. Lo stesso errore fu commesso dagli Autori del CANUSA study (33), che considerarono sullo stesso piano la clearance dialitica e la ClCr renale, contribuendo così a fissare una ClCr di 9-14 mL/min come ottimale per l'ID. Dalla media delle clearance dell'urea (7-8 mL/min) e della Creatinina (9-14 mL/min), è derivato il valore di GFR suggerito dalle KDOQI per l'inizio dialisi intorno a 10.5 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (2). Tuttavia, gli stessi Autori del CANUSA study, avevano osservato che i pazienti con una funzione renale residua (FRR) significativa avevano una clearance totale (renale + dialitica) più elevata, e la migliore sopravvivenza apparentemente associata ad una dose più elevata poteva in realtà dipendere da una maggiore FRR (33). Il maggiore impatto operato dalla FRR sulla sopravvivenza rispetto alla clearance dialitica fu definitivamente provato da un importante RCT, l'ADEMEX study (34) che, oltre a ridimensionare la dose dialitica adeguata, stabilì definitivamente la non-equivalenza tra clearance peritoneale e clearance renale. Ciò ha portato ad una modifica delle K/DOQI sull'inizio dialisi, nel 2006 (19). Analogamente, un altro importante RCT nei pazienti in emodialisi, l'HEMO study (35), confermò che un maggiore livello di clearance dialitica dell'urea non si traduceva necessariamente in un migliore outcome. Al contrario, un'analisi secondaria dello stesso HEMO Study mostrò un migliore outcome associato a più bassi valori di  $\beta_2$ -microglobulina ( $\beta_2$ -M), a conferma dell'importanza di una buona FRR e/o dell'uso di membrane dialitiche ad alto flusso (36).

### 3. Rapporti tra funzione renale, dialisi, e stato nutrizionale

Diversi studi osservazionali avevano da tempo evidenziato un aumento del rischio di morte in pazienti in HD affetti da malnutrizione (37-41). Per esempio, Lowrie e Lew (39), in un campione di oltre 13000 pazienti, trovarono che sia i livelli sierici dell'albumina (sAlb) che sCr correlavano inversamente con il rischio di morte. Un'analisi dei dati del USRDS mostrò che la stessa correlazione osservata in dialisi esisteva anche tra il grado di malnutrizione al momento dell'inizio dialisi e la successiva mortalità: il rischio di morte in pazienti che iniziavano l'HD con bassa sAlb era sostanzialmente più elevato che nei pazienti con sAlb normale (1). Risultati simili furono osservati anche nei pazienti in CAPD (42). Inoltre, come per i pazienti in dialisi di mantenimento, i dati dell'USRDS mostrarono che bassi valori di sCr (<10 mg/dL) al momento dell'ID, possibilmente associati a malnutrizione, erano associati con un rischio aumentato di mortalità in dialisi (1). Inoltre, in un'analisi sulla mortalità nei primi 3 mesi di dialisi, i pazienti deceduti avevano una sAlb significativamente più bassa di quelli che erano sopravvissuti (43). Questi dati suggerivano che la malnutrizione, evidenziata da bassi livelli di sAlb e/o sCr all'ID era un importante marker prognostico. Un altro importante dato storico è stata l'osservazione che i pazienti con IRC a dieta libera tendevano a ridurre spontaneamente l'introito proteico al progredire dell'IRC: per esempio, da un introito intorno a 1.1 g/kg/die con ClCr>50 mL/min, passavano a 0.70 g/kg/die con ClCr di 10-25 mL/min, e a 0.54 g/kg/die con ClCr<10 mL/min (44). Questi dati mostravano che un basso introito proteico, nei pazienti a dieta libera, oltre a quantificare un basso livello di nutrienti, poteva anche essere una spia di uremia più

o meno avanzata. In effetti, la misura dell'introito proteico, o meglio del cosiddetto "protein equivalent of nitrogen appearance" (nPNA), normalizzato per il peso ideale, che è equivalente alla velocità di catabolismo proteico normalizzato (nPCR), fu stabilito come secondo criterio delle K/DOQI: in un paziente con IRC avanzata, un valore di nPNA<0.8 g/kg/die, indicativo di malnutrizione, consiglierebbe l'ID (2). Sebbene l'ID spesso determini un miglioramento dell'appetito nell'uremia sintomatica, solo due studi osservazionali avrebbero mostrato un successivo miglioramento dello stato nutrizionale (45, 46). Nel primo studio, vari indici nutrizionali furono valutati ogni tre mesi, per un anno dopo l'inizio dialisi in 50 emodializzati. Fu osservato un marcato aumento di sAlb, nPNA, massa magra, ecc. Il grado di miglioramento era dipendente dallo stato di nutrizione a *baseline*, e più basso era il valore di partenza, più basso era il valore ad un anno (45). Anche nel secondo studio, che considerò 97 pazienti in HD, numerosi indici nutrizionali, come sAlb, sCr, nPNA, ecc., aumentarono significativamente nei primi 6 mesi di terapia, e in molti casi, continuarono ad aumentare fino alla fine dello studio. Inoltre, l'introito proteico (nPNA), correlava direttamente con sAlb (46). Pertanto, sembrerebbe che l'ID migliori i parametri nutrizionali, almeno nel primo anno dall'inizio.

### Lavori più recenti sull'inizio dialisi

Tutti i lavori sull'ID sopra esaminati, oltre ad essere osservazionali (e quindi capaci solo di generare ipotesi, ma non di fornire evidenze certe), avevano anche importanti errori (*bias*) metodologici, come, per esempio, i cosiddetti "lead-time bias" e "survival-bias", causati, rispettivamente, dall'ingresso nello studio in momenti diversi della malattia, e dal fatto che veniva consi-

derata la sopravvivenza solo dei pazienti che erano riusciti a sopravvivere fino all'ID. Inoltre, essi non sempre tenevano conto delle comorbidità e di altri importanti fattori prognostici. I lavori più recenti sono anch'essi osservazionali, ma metodologicamente più accurati, anche se la natura retrospettiva di alcuni di essi non sempre ha potuto evitare i due *bias* sopra citati. Un importante studio multicentrico fu eseguito dal gruppo di Korevaar (8), che valutò prospettivamente una *coorte* di 253 pazienti e trovò un *trend* favorevole, ma non significativo, per una sopravvivenza più lunga di circa 2.5 mesi nei primi 3 anni di dialisi nei pazienti che avevano iniziato seguendo i criteri KDOQI, rispetto a quelli che avevano ritardato l'ID. Però questi ultimi avevano avuto 4 mesi di tempo libero da dialisi, suggerendo che l'apparente guadagno di sopravvivenza era dovuto al cosiddetto "*lead-time bias*" che, in questo contesto, misurando la sopravvivenza dall'inizio della dialisi aumentava la sopravvivenza apparente di quelli che avevano iniziato con una FRR meglio conservata, cioè in una fase più precoce della malattia, rispetto a quelli che avevano iniziato la dialisi con un GFR più basso. Uno studio retrospettivo successivo ha cercato di tenere conto del *lead-time bias* valutando la sopravvivenza a partire dal momento in cui il singolo paziente raggiungeva una ClCr di 20 mL/min (9), a prescindere dal momento dell'ID. Quest'ultimo fu definito precoce se la ClCr era >8.3 mL/min (valore mediano) e tardivo per ClCr<8.3 mL/min. L'ID precoce non solo non migliorava la sopravvivenza, ma anzi fu trovato un aumento del 10% del rischio di morte per 1 mL/min di aumento di ClCr all'ID. Un altro studio retrospettivo valutò l'effetto della comorbidità sulla mortalità e l'ID precoce (11). In tutti i gruppi studiati, un GFR di base più elevato si associava con un maggiore rischio di morte. Dopo aggiustamento per

tutte le covariate, il rischio di morte nei pazienti con un GFR di base >10 mL/min/1.73m<sup>2</sup> era, inspiegabilmente più elevato (+42%) di quello dei pazienti con GFR di base <5 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. In un altro studio retrospettivo, partendo dal fatto che pazienti malnutriti possono avere bassi valori di sCr e ClCr, ma alti valori di eGFR<sub>MDRD</sub> (10), fu valutata separatamente l'associazione di ClCr ed eGFR all'ID con la successiva mortalità: ogni aumento di 5 mL/min dell'eGFR basale si associava ad un aumento del rischio del 27% (P<0.001), ma non c'era alcun aumento del rischio associato all'aumento di ClCr basale. Gli Autori conclusero che probabilmente eGFR, in questi pazienti, forniva una stima errata di GFR. In ogni caso questi dati non mostravano un beneficio della dialisi precoce. Un recente studio di *coorte* di 11470 pazienti di 9 nazioni Europee (12) oltre a mostrare un trend in aumento dell'eGFR basale medio (7.9±4.4 nel 1999 vs 8.6±4.2 mL/min/1.73m<sup>2</sup>), ha trovato che per ogni aumento di 1 mL/min/1.73m<sup>2</sup> di eGFR basale il rischio di morte aumentava del 3%, anche dopo aggiustamento per età, sesso, nefropatia di base, modalità di trattamento e comorbidità. Commentando sul risultato "inatteso" dell'aumento di mortalità associato all'ID con GFR più elevato, sono state invocate varie ipotesi a partire da quelle relative ai "*bias*" metodologici, come pure dalla difficoltà degli studi osservazionali di tenere ben conto delle comorbidità e soprattutto di altri fattori "ignoti". Inoltre, ci possono essere problemi nell'usare un GFR stimato invece che misurato. Per esempio, Beddhu (10) aveva trovato che solo un GFR stimato più alto, ma non una più alta ClCr (misurata), correlava con un peggiore *outcome*. Infatti, è ovvio che pazienti malnutriti hanno una sCr più bassa e un GFR stimato più elevato del vero GFR. L'elenco degli studi sopra riportati non è certamente esaustivo, ma esemplifica i vari aspetti

problematici emersi nella letteratura e spiega l'ansia con cui erano attesi i risultati dell'IDEAL *study*.

### L'IDEAL Study

Questo studio molto importante è stato condotto in 32 centri in Australia e Nuova Zelanda, per stabilire se il momento dell'ID influenzasse o meno la sopravvivenza (1). Nello studio furono inclusi 828 pazienti adulti (542 uomini e 286 donne, età media 60.4 anni) con IRC progressiva e con un GFR compreso tra 10 e 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Il GFR è stato stimato con l'equazione di CG (25), e corretto per BSA (47). Di questi pazienti, 404 furono randomizzati per l'ID con un GFR compreso tra 10 e 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (*early start*) e 424 furono randomizzati per iniziare con un GFR compreso tra 5 e 7 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (*late start*). Il tempo mediano per l'ID fu 1.8 mesi per l'*early start* e 7.4 mesi per il gruppo con *late start*. La maggior parte (76%) dei pazienti di quest'ultimo gruppo, però, non riuscì a raggiungere il livello programmato di GFR ed iniziò la dialisi con un GFR>7 mL/min, per la comparsa di sintomi. Il GFR con medio nei due gruppi fu pari a 12 e 9.8 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, rispettivamente. Durante un periodo mediano di *follow-up* di 3.59 anni, morirono 152 pazienti (37.6%) del gruppo con *early start* e 155 (36.6%) del gruppo con *late start*. L'*hazard ratio* con ID precoce fu 1.04 (intervallo di confidenza al 95%: 0.83-1.30; P=0.75). Non ci furono differenze significative tra i gruppi nelle frequenze di eventi avversi cardiovascolari o infettivi o di complicanze dialitiche. In conclusione, in questo studio l'ID precoce programmato non fu associato a miglioramento né della sopravvivenza né di altri *outcome* clinici.

Nell'editoriale di accompagnamento all'IDEAL *study*, Lameire e Van Biesen (48) hanno espresso una serie di interessanti commenti, tutti pienamente condivisibili. Per

esempio, il fatto che l'ID con GFR di 5-7 mL/min/1.73m<sup>2</sup> non sembra comportare danni per il paziente, non implica che bisogna iniziare solo quando il GFR scende al di sotto di 7 mL/min. Infatti, ben il 76% dei pazienti randomizzati al "late start" dovettero anticipare l'ID per la comparsa di sintomi uremici, sovraccarico idrico e varie altre ragioni riportate in appendice. Queste "violazioni del protocollo", pur essendo legittime, perché il disegno dello studio permetteva ai medici curanti di iniziare la dialisi quando lo ritenevano opportuno, nell'interesse del paziente, hanno fatto sì che il GFR medio all'ID nel gruppo tardivo fosse 9.8 mL/min, ben al di sopra del target di 5-7 mL/min. D'altra parte, questo numero elevato di violazioni necessarie del protocollo, riflettono la pratica attuale, in cui i sintomi clinici e l'attento monitoraggio clinico del paziente sono di maggiore importanza nel prendere la decisione di iniziare la dialisi rispetto all'eGFR. In altre parole, la presenza di sintomi dell'uremia portarono all'ID nella maggioranza dei pazienti del gruppo tardivo. Pur ponendo il problema se una così piccola differenza del GFR (in media 2.2 mL/min/1.73, P>0.001) tra i gruppi al momento dell'ID possa essere clinicamente rilevante (anche per la ben nota inaccuratezza della stima di eGFR in questo basso livello di funzione renale), Lameire e Van Biesen concludono che, in ogni caso, il dato rilevante è che iniziando (subito) dopo la comparsa dei sintomi o segni uremici ha permesso al paziente di vivere in media 6 mesi libero dalla dialisi, senza conseguenze negative, mentre iniziare la dialisi sulla base di un predefinito valore di eGFR non ha migliorato l'outcome. Ovviamente, perché questa politica del "wait and see" suggerita dall'IDEAL Study, ovvero di attendere la comparsa delle complicanze uremiche prima di

iniziare la dialisi, possa realizzarsi nella pratica clinica corrente, sono necessarie anche le stesse condizioni operative presenti nel trial: tutti i pazienti erano stati inviati per tempo al nefrologo, avevano ricevuto tutte le cure nefrologiche standard per i pazienti in fase pre-dialitica (trattamento dell'ipertensione, dell'anemia, dell'acidosi, dell'alterato bilancio calcio fosforo, ecc.) e la preparazione in tempo dell'accesso per la dialisi, in modo da evitare la necessità di cateteri temporanei. In effetti, in pochissimi pazienti (circa il 6%) in entrambi i gruppi l'ID fu necessario un catetere temporaneo. Da ciò si può dedurre che l'uso di cateteri temporanei, con i loro elevati rischi di infezione e stenosi, può probabilmente essere evitato, ritardando l'ID per il tempo necessario alla maturazione dell'accesso definitivo, almeno nei pazienti asintomatici. In questi stessi pazienti, se orientati alla DP, si potrebbe fare a meno di una emodialisi temporanea.

Un ulteriore commento di Lameire e Van Biesen (48) è che poiché l'ID nell'IDEAL Study era stato guidato sia dal GFR che dai sintomi, i risultati dello studio sono difficilmente comparabili con quelli dei precedenti studi di registro (9-12) in cui la valutazione dell'inizio precoce o tardivo della dialisi era ricavato solo dai valori di eGFR.

Sviluppando il concetto implicito di quest'ultimo commento si potrebbe pensare alla necessità di creare un elenco predefinito con i principali sintomi e segni in modo da costringere il medico a dichiarare il motivo principale che ha portato all'ID nel paziente individuale, e rendere questo dato disponibile per gli studi di registro, insieme al GFR. A quest'ultimo proposito, è opinione personale che gli ideatori dell'IDEAL Study siano stati incredibilmente superficiali nell'affidarsi alla formula di CG per stimare il GFR nei loro pazienti. Come già discusso sopra,

questa formula non stima il GFR, ma la CICr, con conseguente sovrastima del vero GFR. Certo, questo non altera il risultato principale, che attendendo la comparsa di complicazioni non arreca danno al paziente, ma rende incerta la definizione dei valori di riferimento per GFR. Per la verità, in un'analisi post-hoc gli Autori hanno ricalcolato anche i valori di eGFR con l'equazione MDRD. Questi, in media, sono stati 9 e 7.2 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, per il gruppo precoce e tardivo, rispettivamente, e la differenza media tra i due gruppi era pari a 1.8 mL/min/1.73m<sup>2</sup> (P<0.001). A parte il fatto il trial è stato disegnato in base ai valori dell'equazione di CG, e quindi non è certo che si sarebbero ottenuti gli stessi risultati iniziando la dialisi in base all'eGFR<sub>MDRD</sub>, il vero disappunto è che nel trial sono state eseguite tante valutazioni nutrizionali, che sicuramente saranno mostrate in pubblicazioni successive, e non doveva essere particolarmente difficile misurare CICr e CIUr e usare GFRm. Per fornire qualche informazione sui rapporti tra "GFR" stimato con CG (GFR<sub>CG</sub>) e GFRm, questi due parametri sono stati valutati (dati personali, non pubblicati) in 33 pazienti in fase predialitica, con GFR<sub>CG</sub> nello stesso range dell'IDEAL Study (5-15 mL/min/1.73m<sup>2</sup>): i valori medi di GFR<sub>CG</sub> e GFRm sono stati 9.9±2.5 e 7.4±1.6; differenza -2.4±2.0 (P<0.001). La relativa equazione di regressione: GFRm = 0.39 GFR<sub>CG</sub> + 3.58, risolta per i valori di 12 e 9.8 mostra che il vero GFR all'ID del gruppo precoce era 8.3 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, mentre per il gruppo tardivo era 7.4 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. Questi risultati mostrano che c'è qualche problema nel definire "precoce" un ID con un GFRm di circa 8 mL/min/1.73m<sup>2</sup> e che la differenza media di GFRm tra i 2 gruppi era solo 0.9 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. Pertanto, non si può escludere che i valori di GFR non siano sufficientemente separati nei due gruppi.

## Che spazio rimane per la dialisi precoce?

In accordo con Lameire e Van Biesen (48), riteniamo che l'IDEAL study confermi sostanzialmente la pratica corrente in cui la decisione dell'ID viene presa sulla base dei dati clinici e di laboratorio, piuttosto che del solo valore di GFR. Inoltre, essendo stata smentita l'utilità di opporre un inizio definito "tardivo" o "precoce" in rapporto a valori di GFR inferiori o superiori rispettivamente ad un arbitrario valore di GFR, è condivisibile la proposta di aggiornare la terminologia, per cui nel paziente sintomatico si dovrebbe parlare di dialisi "on indication", cioè "su indicazione" clinica, mentre nel paziente asintomatico, la dialisi sarebbe "preemptive", in pratica, "preventiva", per prevenire la comparsa dei sintomi uremici (48). Il tema iniziale "iniziare la dialisi il prima possibile o il più tardi possibile?", dopo la pubblicazione dei risultati dell'IDEAL Study si riduce sostanzialmente alla domanda "in quali casi è indicata la dialisi "preemptive"? Ovviamente, al momento, non ci sono certezze al riguardo, ma si può ipotizzare che alcuni dati ritenuti utili in passato per suggerire l'inizio "precoce" in pazienti con nefropatia avanzata possano essere ugualmente utili per suggerire la dialisi "preemptive", sia pure da iniziare senza fretta, e con accesso definitivo. Tra le indicazioni per la dialisi "preemptive", si possono includere la comparsa di indici precoci di malnutrizione e/o di alterazioni del volume, alterazioni biochimiche

marcate (per esempio, acidosi e/o iperkaliemia e/o iperfosforemia), refrattarie alla terapia medica, in presenza di un GFR "misurato" non particolarmente elevato (per esempio, intorno ai 10 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). In considerazione che anche iniziando la dialisi dopo la comparsa di sintomi non sembra danneggiare il paziente, si potrebbe proporre che la dialisi "preemptive", laddove prevista, sia iniziata e proseguita con modalità incrementale fino alla comparsa di sintomi, badando più a misurare e conservare la funzione renale residua (30), che a raggiungere i "vecchi" target della dialisi incrementale. Infatti, l'ADEMEX study, non solo ha ridimensionato il target depurativo totale (renale+dialitico), portando il Kt/V settimanale da 2.0 a 1.7 per il paziente anurico, ma ha anche stabilito una maggiore importanza della FRR, rispetto alla clearance dialitica (34). Come dire che, in presenza di una significativa FRR, non è necessario raggiungere un Kt/V settimanale di 1.7, anche se non è chiaro come "pesare" l'impatto "clinico" di FRR sulla dose totale. L'approccio incrementale è ben stabilito in DP e, per un approfondimento sull'argomento, si può far riferimento all'esautiva rassegna recentemente presentata da Bertoli et al. (49) su questo "Giornale". Questi Autori, tra l'altro, hanno riportato che una dose minore di dialisi potrebbe favorire la preservazione della RRF (49). In emodialisi, invece, la modalità incrementale, è piuttosto controversa. In effetti, la RRF tende a ridursi più rapidamente in HD che in DP, con la conseguente necessità

di frequenti misure delle clearance urinarie (notoriamente fastidiose per il paziente e non sempre affidabili), per evitare la sottodialisi. Forse anche per questo, le Lnee Guida Europee (20) sconsigliano l'HD bisettimanale, e, a maggior ragione, l'HD monosettimanale. Ciononostante, in molti centri, spesso la dialisi viene iniziata con frequenza e/o dose ridotta con buoni risultati (50, 51). Sulla base di dati personali, parzialmente pubblicati (50), sembrerebbe che l'HD incrementale preservi meglio la FRR, forse anche per un minore contatto del sangue con materiale più o meno incompatibile. Al fine di favorire l'approccio incrementale in HD, si può considerare che poiché i livelli sierici di  $\beta$ 2-M dipendono essenzialmente dal livello di FRR, il monitoraggio di FRR potrebbe essere eseguito con prelievi seriati di  $\beta$ 2-M, anche senza misurare le clearance renali. In caso di significativo aumento di  $\beta$ 2-M si può aumentare dose e/o frequenza, fino a raggiungere la piena dose dialitica in presenza di sintomi persistenti. Ovviamente, l'approccio incrementale così semplificato dovrebbe essere valutato con opportuni RCT, ma i risultati dell'IDEAL Study mostrano che la comparsa di sintomi non è così pericolosa come si pensava in passato.

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

## BIBLIOGRAFIA

1. Hakim RM, Lazarus JM. Initiation of dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1319-28.
2. National Kidney Foundation-K/DOQI. Clinical practice guidelines for hemodialysis and peritoneal dialysis adequacy. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: S1-136.
3. Rosansky SJ, Clark WF, Eggers P, Glasscock RJ. Initiation of dialysis at higher GFRs: is the apparent rising tide of early dialysis harmful or helpful? *Kidney Int* 2009; 76 (3): 257-61.
4. Bonomini V, Vangelista A, Stefoni S. Early dialysis in renal substitutive programs. *Kidney Int Suppl* 1978; (8): S112-6.
5. Bonomini V, Baidrati I, Feletti C, Stefoni S, Vangelista A. Long-term early dialysis. In: Giordano C, Friedman EA, Eds. *Uremia-Pathobiology of Patients Treated for 10 Years or More*. Milano: Wichtig; 1981; 133-7.
6. Tattersall J, Greenwood R, Farrington K. Urea kinetics and when to commence dialysis. *Am J Nephrol* 1995; 15: 283-9.
7. McCusker FX, Teehan BP, Thorpe KE, Keshaviah PR, Churchill DN. How much peritoneal dialysis is required for the maintenance of a good nutritional state? Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *Kidney Int Suppl* 1996; 56: S56-61.
8. Korevaar JC, Jansen MA, Dekker FW, et al. Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis Study Group. When to initiate dialysis: effect of proposed US guidelines on survival. *Lancet* 2001; 358: 1046-50.
9. Traynor JP, Simpson K, Geddes CC, Deighan CJ, Fox JG. Early initiation of dialysis fails to prolong survival in patients with end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2125-32.
10. Beddhu S, Samore MH, Roberts MS, et al. Impact of timing of initiation of dialysis on mortality. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2305-12.
11. Kazmi WH, Gilbertson DT, Obrador GT, et al. Effect of comorbidity on the increased mortality associated with early initiation of dialysis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 887-96.
12. Stel VS, Dekker FW, Ansell D, et al. Residual renal function at the start of dialysis and clinical outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3175-82.
13. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, et al. IDEAL Study. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med* 2010; 363: 609-19.
14. Porush JG, Faubert PF. Renal Disease. In: *the Aged*. Boston: Little, Brown and Company, 1991; 285-313.
15. Hakim RM. Initiation of dialysis. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1994; 23: 295-309.
16. Nissenson AR. Epoetin and cognitive function. *Am J Kidney Dis* 1992; 20 (1 Suppl. 1): 21-4.
17. Tattersall J. Is it really better to start dialysis as late as possible? *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2972-4.
18. II. NKF-K/DOQI clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (Suppl. 1): S65-136.
19. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for 2006 updates: hemodialysis adequacy, peritoneal dialysis adequacy and vascular access. *Am J Kidney Dis* 2006; 48 (Suppl. 1): S1-322.
20. European Best Practice Guidelines Expert Group on Hemodialysis, European Renal Association. Section I. Measurement of renal function, when to refer and when to start dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl. 7): 7-15.
21. ERA-EDTA. European Best Practice Guidelines for Peritoneal Dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (Suppl. 9): ix3-7.
22. The CARL guideline. Level of renal function at which to initiate dialysis. *Nephrology* 2005; 10: S50-4.
23. Obrador RT, Arora P, Kausz AT, et al. Level of renal function at the initiation of dialysis in the US end stage renal disease population. *Kidney Int* 1999; 5: 2227-35.
24. Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int* 1990; 38: 167-84.
25. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
26. Lucas PA, Meadows JH, Roberts DE, Coles GA. The risks and benefits of a low protein-essential amino acid-keto acid diet. *Kidney Int* 1986; 29: 995-1003.
27. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985; 28: 830-8.
28. Kemperman FA, Silberbusch J, Slaats EH, et al. Estimation of the glomerular filtration rate in NIDDM patients from plasma creatinine concentration after cimetidine administration. *Diabetes Care* 1998; 21: 216-20.
29. Kemperman FA, Silberbusch J, Slaats EH, Prins AM, Krediet RT, Arisz L. Follow-up of GFR estimated from plasma creatinine after cimetidine administration in patients with diabetes mellitus type 2. *Clin Nephrol* 2000; 54: 255-60.
30. Krediet RT. How to preserve residual renal function in patients with chronic kidney disease and on dialysis? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (Suppl. 2): ii42-6.
31. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Green T, Rogers N, Roth D. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70.
32. Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PM. Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 459-66.
33. Churchill DN. An evidence-based approach to earlier initiation of dialysis. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 899-906.
34. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, et al. Mexican Nephrology Collaborative Study Group. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1307-20.
35. Cheung AK, Levin NW, Greene T, et al. Effects of high-flux hemodialysis on clinical outcomes: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 3251-63.
36. Cheung AK, Rocco MV, Yan G, et al. Serum beta-2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: results of the HEMO Study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 546-55.
37. Schoenfeld PY, Henry RR, Laird NM, Roxe DM. Assessment of nutritional status of the National Cooperative Dialysis Study population. *Kidney Int Suppl* 1983; (13): S80-8.
38. Acchiardo SR, More LW, Latour PA. Malnutrition as the main factor in morbidity and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl* 1983; 16: S199-203.
39. 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* 1990; 15: 458-82.
40. Lowrie EG, Lew NL, Huang WH. Race and diabetes as death risk predictors in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl* 1992; 38: S22-31.
41. Goldwasser P, Mittman M, Antignani A, et al. Predictors of mortality on hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1613-22.
42. Avram MM, Goldwasser P, Erroa

- M, Fein PA. Predictors of survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: the importance of prealbumin and other nutritional and metabolic markers. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 91-8.
43. Khan IH, Catto GR, Edward N, MacLeod AM. Death during the first 90 days of dialysis: a case control study. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 276-80.
44. Ikizler TA, Greene JH, Wingard RL, Parker RA, Hakim RM. Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1386-91.
45. Pupim LB, Kent P, Caglar K, Shyr Y, Hakim RM, Ikizler TA. Improvement in nutritional parameters after initiation of chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40 (1): 143-51.
46. Mehrotra R, Berman N, Alistwani A, Kopple JD. Improvement of nutritional status after initiation of maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40 (1): 133-42.
47. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition* 1989; 5: 303-11.
48. Lameire N, Van Biesen W. The initiation of renal-replacement therapy-just-in-time delivery. *N Engl J Med* 2010; 363: 678-80.
49. Bertoli SV, Musetti C, Ciurlino D. La dialisi peritoneale incrementale: una soluzione comune per pazienti diversi. *G Ital Nefrol* 2010; 27: 383-90.
50. Casino FG, Lopez T. The equivalent renal urea clearance: a new parameter to assess dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1574-81.
51. Vilar E, Wellsted D, Chandna SM, Greenwood RN, Farrington K. Residual renal function improves outcome in incremental haemodialysis despite reduced dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2502-10.