

Ambulatorio nefrologico nutrizionale: una organizzazione trasversale in nefrologia e flowchart di accesso

Articoli originali

Margherita Vischi¹, Benedetta Moreschi², Cristina Zanoni², Enrica Raschioni², Paola Lanzi², Nicola Vincenzo Orfeo³, Mario Cozzolino¹

1 SC Nefrologia e Dialisi, ASST Santi Paolo e Carlo Milano
2 SSD Servizio Dietetico e Nutrizione Clinica-ASST Santi Paolo e Carlo Milano
3 Direzione Sanitaria ASST Santi Paolo e Carlo Milano



Margherita Vischi

Corrispondenza a:

Dr.ssa Margherita Vischi
UO Nefrologia e Dialisi
Ospedale San Carlo Borromeo, Via Pio II, 3 - 20153 Milano
Tel: 02 40222343 - 3388649974
E-mail: margherita.vischi@asst-santipaolocarlo.it

ABSTRACT

L'aspetto nutrizionale ha rilevanza critica nel percorso educativo e di cura del paziente nefropatico. La sinergia tra nefrologia e dietologia nelle aziende ospedaliere è condizionata da vari fattori, fra cui la difficoltà delle unità di dietologia ad erogare follow-up capillari e personalizzati ai nefropatici.

Da qui nasce l'esperienza di un ambulatorio nefrologico trasversale di II livello dedicato agli aspetti nutrizionali del nefropatico in tutto il suo percorso, dalle fasi più precoci della malattia renale fino al trattamento sostitutivo. La flowchart di accesso prevede una prima indicazione nefrologica: da ambulatori di malattia renale cronica (MRC), calcolosi, immunopatologia, emodialisi, dialisi peritoneale e trapianto, o dalla degenza ospedaliera i pazienti vengono selezionati per la valutazione nutrizionale. L'ambulatorio è condotto da un nefrologo esperto e da dietisti formati ed è articolato in diverse prestazioni: incontri educazionali a piccoli gruppi (pazienti e caregiver); visite dietetiche simultanee all'ambulatorio MRC IV e V stadio; visite nefrologiche nutrizionali su problematiche specifiche: dallo screening metabolico della calcolosi urinaria, alla cura del microbiota intestinale in immunopatologia, all'uso della dieta chetogenica in obesità, sindrome metabolica, diabete ed iniziale nefropatia, alla terapia dietetico-nutrizionale in onconefrologia. L'invio a valutazioni dietologiche rimane limitato a casi critici e selezionati.

Il modello sinergico tra nefrologia e dietologia offre vantaggi clinici e organizzativi: garantisce un follow-up capillare dei pazienti riducendo il numero degli accessi in ospedale, potenziando così la compliance ed i risultati clinici, nel contempo ottimizzando le risorse a disposizione e superando le criticità di un ospedale complesso a vantaggio della sempre proficua multidisciplinarietà.

PAROLE CHIAVE: terapia dietetico-nutrizionale, nefrologia, malattia renale cronica

La terapia dietetico-nutrizionale nella malattia renale cronica (MRC)

L'aspetto nutrizionale ha rilevanza critica nel percorso educativo e di cura del paziente nefropatico tanto che anche le linee guida nazionali ed internazionali [1–6] confermano la Terapia Dietetico-Nutrizionale (TDN) come parte integrante del trattamento da offrire ai nostri pazienti cronici. Il suo obiettivo non è solo di preservare la funzione renale residua, rallentando la progressione della malattia renale verso l'uremia, ma anche e soprattutto di meglio controllare i sintomi uremici e di mantenere uno stato nutrizionale adeguato [1, 2, 7]. In questo modo i pazienti stanno meglio e giungono al trattamento sostitutivo più tardi e in condizioni cliniche e nutrizionali migliori, con vantaggi anche economici di risparmio sulla spesa sanitaria [1, 2].

Negli anni l'approccio nutrizionale è maturato: la dieta ipoproteica originaria [8] è evoluta a terapia dietetico-nutrizionale [9–13] ponendo una particolare attenzione all'adeguatezza dell'apporto energetico e rivendicando il ruolo di vera e propria terapia e, come tale, da gestire con indicazioni, controindicazioni, posologia, follow-up e controllo della compliance [1, 2]. Si è inoltre arricchita delle opzioni di dieta vegetariana, più recentemente rivalutate ed estese anche ai pazienti dializzati [14, 15], anche alla luce delle conoscenze sul microbiota intestinale [15–21], delle disponibilità di nuovi chelanti del potassio, oltre che dell'emergenza climatica globale [22–25].

Da segnalare è anche il concetto di TDN di precisione, maturato per ritagliare ad hoc sulle caratteristiche del paziente il miglior approccio nutrizionale possibile [1, 2, 26–31].

Il concetto di aderenza è un punto cruciale per il successo della TDN: l'impegno educativo che si profonde nel prescrivere la TDN è proporzionale ai risultati che si conseguono e non a caso, storicamente, i centri nefrologici che più si impegnano nella istruzione dei pazienti e delle famiglie in ogni ambito nefrologico, da sempre sono anche quelli che più "credono" nella dieta. Le esperienze italiane a questo proposito sono maestre [1, 2, 32–47].

Tuttavia la crescente sensibilità, anche a livello di popolazione, all'aspetto nutrizionale e allo stile di vita "sano", le evidenze epidemiologiche sempre più rilevanti sul ruolo di obesità, sindrome metabolica, diabete e malattie cardiovascolari e neoplastiche [48–56] da un lato e dall'altro i numerosi studi su microbiota intestinale e sul suo ruolo nella patogenesi di molte malattie croniche, impongono al nefrologo di allargare il proprio orizzonte di pensiero e di azione anche in termini nutrizionali. Come ribadito nel Core curriculum del 2022 [57], la terapia dietetico-nutrizionale diventa un continuum che accompagna il paziente dalle fasi precoci di prevenzione secondaria – e prima ancora primaria – della malattia renale, fino al suo sviluppo ed evoluzione, sino alla terapia sostitutiva. In questa accezione la terapia nutrizionale può intervenire molto presto, fin dalle fasi di prevenzione primaria: ipertensione arteriosa, sovrappeso, obesità, sindrome metabolica, diabete tipo II, calcolosi renale, nefropatie immunologiche sono tutti campi in cui l'intervento nutrizionale precoce contribuisce alla prevenzione primaria e secondaria dello sviluppo di nefropatia cronica [49–57]; fra gli approcci meno convenzionali, ma con ormai una solida letteratura alle spalle, vanno anche considerati il rinnovo del microbiota intestinale e la dieta chetogenica *very-low-carbohydrate ketogenic diet* (VLKD) con i suoi effetti pleiotropici [58–66].

Abbiamo detto come l'aderenza alla terapia dietetico nutrizionale in condizioni inesorabilmente il successo: entrambe dipendono molto da quanto le Unità Operative di Nefrologia riescono a dedicarvi, facendo i conti con le risorse, non solo numeriche, ma anche culturali ed organizzative, che ciascuna realtà ha a disposizione.

La sinergia tra Nefrologia e Dietologia in un presidio ospedaliero è condizionata da vari fattori. Maggiori sono la dimensione, la complessità del presidio e la numerosità dell'utenza tanto più è difficile per la Dietologia sopperire alle esigenze delle diverse unità operative e per la Nefrologia

ottenere un follow-up personalizzato e capillare. Ci sono poi realtà dove non è neanche presente una Dietologia a cui riferirsi e la collaborazione con dietisti in varia forma (borse di studio, contratti a tempo sempre più breve) è l'unica opzione disponibile, gestita direttamente dalle Nefrologie stesse [1, 2, 67].

Proprio da queste considerazioni nasce l'idea del nostro ambulatorio nefrologico nutrizionale trasversale.

Si riporta qui l'esperienza della nascita e sviluppo di un ambulatorio nefrologico di II livello focalizzato sugli aspetti nutrizionali del paziente nefropatico in tutto il suo percorso. La novità del progetto sta nel fatto che l'Ambulatorio Nefrologico Nutrizionale non è un'entità fisica e temporale ben definita, ma una presenza fluida, che si inserisce trasversalmente nei vari settori dell'attività nefrologica realizzando concretamente il concetto di continuum della terapia dietico-nutrizionale lungo il percorso assistenziale e di cura del paziente nefropatico [57].

Il modello organizzativo nefrologo-dietista

L'ASST Santi Paolo e Carlo di Milano copre un vasto bacino di utenza nell'area ovest e sud di Milano.

La Struttura Complessa (SC) di Nefrologia del Presidio Ospedaliero San Carlo Borromeo di Milano comprende un reparto di degenza nefrologica di 22 posti letto (600 ricoveri/anno), un ambulatorio di Dialisi Ospedaliera con 30 000 trattamenti/anno, 200 pz cronici in carico; un CAL Centro ad assistenza limitata intraospedaliero (25 pazienti), un ambulatorio di Dialisi Peritoneale (26 pazienti), un ambulatorio trapianti (75 pazienti in carico, 203 visite/anno); un ambulatorio nefrologico (2500 visite/anno), che include: ambulatorio nefrologico generale (564/anno), ambulatorio immunologico (348/anno), ambulatorio malattia renale cronica stadio 4 (489/anno), ambulatorio Malattia Renale Avanzata (MaReA) (622/anno).

La nostra realtà poi da alcuni anni prevede un'unica SC di Nefrologia e Dialisi nell'ambito della ASST, ponendoci come obiettivo quello di uniformare al massimo il nostro operato, estendendo anche al PO San Paolo quanto avviato al PO San Carlo.

Di contro il Servizio di Dietologia, attivo sui due presidi ospedalieri, eroga 8000 prestazioni anno al PO San Carlo e 4000 al San Paolo.

Prima del nostro intervento, i pazienti con Malattia Renale Cronica (MRC) afferivano all'ambulatorio generale gestito dal Centro Unico di Prenotazione e non differenziato per i diversi stadi di insufficienza renale e non esisteva un'uniformità di indicazione nefrologica all'approccio dietico-nutrizionale. Il primo step organizzativo è stato riprogettare l'ambulatorio della Malattia Renale Avanzata al fine di censire adeguatamente i pazienti, di ottimizzare il percorso di cura in previsione della dialisi e di programmare meglio l'inizio del trattamento sostitutivo. A partire dal mese di gennaio 2020 è stata pertanto effettuata una revisione organizzativa strutturando l'ambulatorio MaReA con 10 visite cliniche settimanali e 5 colloqui educazionali. I pazienti afferenti a questo ambulatorio presentano una MRC di stadio IV/V con filtrato glomerulare minore di 20 ml/min, non ancora in trattamento dialitico. Successivamente, a partire dal mese di settembre 2021, a causa dell'elevato numero di pazienti afferenti, si è pensato di restringere ulteriormente il criterio di inclusione a un valore di VFG 15 ml/min, creando un ambulatorio parallelo dedicato ai pazienti con MRC di IV stadio (VFG tra 16-20 ml/min). Il primo accesso del paziente in ambulatorio prevede una prima visita nefrologica della durata di un'ora circa in cui, insieme alla visita clinica, viene presentato l'obiettivo di presa in carico clinico-educazionale globale dell'ambulatorio MaReA. Gli appuntamenti di controllo vengono gestiti internamente grazie ad un'agenda dedicata e vengono generalmente programmati a distanza di un minimo di un mese a un massimo di tre mesi, a seconda della

situazione clinica e della gravità del paziente. Accanto al follow-up clinico ogni paziente effettua, in presenza di eventuali familiari, un percorso educativo articolato in 3-4 incontri di un'ora sui seguenti argomenti: la malattia renale cronica, la fisiopatologia, la terapia, la dieta e gli aspetti educativi; l'emodialisi; la dialisi peritoneale; il trapianto renale. Al termine del percorso educativo, il paziente e la famiglia, supportati dal nefrologo e dalle figure sanitarie gravitanti nell'ambulatorio MaReA, esprimono una decisione in merito al tipo di trattamento sostitutivo più idoneo. Inoltre, se necessario, è previsto un supporto psicologico.

A partire dal mese di gennaio 2021, grazie ad una rinsaldata collaborazione tra il Servizio Dietetico e di Nutrizione Clinica e l'Unità operativa di Nefrologia e Dialisi, nasce l'ambulatorio nutrizionale parallelo e contestuale all'ambulatorio MaReA. La peculiarità di questo ambulatorio è che si svolge nella stessa sede e negli stessi orari dell'ambulatorio MaReA; la valutazione nefrologica in questo contesto è sempre seguita dalla valutazione dietistica in modo da affrontare immediatamente criticità cliniche che di volta in volta si evidenziano (controllo di fosforo e potassio non ottimali, rischio di malnutrizione, inadeguata aderenza alla dieta in eccesso o in difetto, dubbi o quesiti particolari). In casi di criticità maggiori il paziente viene indirizzato a valutazione dietologica.

Dal gennaio 2021 prendono anche il via:

– incontri educativi a piccoli gruppi (4 incontri al mese ciascuno con 8 pazienti/caregiver): durante l'incontro di 1 ora un nefrologo e una dietista formati spiegano con l'aiuto di diapositive la malattia renale cronica con cenni di fisiopatologia, segni e sintomi, farmaci ed alimentazione con consegna di libretto da noi redatto; l'esiguità numerica dei gruppi, dettata dalle esigenze di pandemia Covid19, consente al termine una sessione sempre vivace dedicata alle numerose domande dei presenti. Tale incontro è dedicato a tutti i pazienti afferenti al nostro ambulatorio fin dallo stadio III di IRC. Sono in fase di organizzazione incontri dedicati a pazienti di area dialitica e trapianto.

– visite nefrologiche individuali (12/mese) con presa in carico di problematiche specifiche: dallo screening metabolico della calcolosi urinaria, al lavoro sul microbiota intestinale nei soggetti con malattie immunologiche, alla indicazione e monitoraggio di dieta chetogenica medicalizzata finalizzata al calo ponderale in pazienti con obesità, sindrome metabolica, diabete ed iniziale danno renale.

Riportiamo di seguito la flowchart che riassume l'attività dell'ambulatorio nefrologico nutrizionale di II livello (Fig. 1): l'invio prevede una indicazione nefrologica alla presa in carico: da ambulatori di MRC, calcolosi, immunologia, emodialisi, dialisi peritoneale e trapianto o in dimissione da reparto nefrologico i pazienti vengono inviati a valutazione presso il nostro ambulatorio di secondo livello. L'ambulatorio si articola in diversi setting, di cui vi abbiamo raccontato la nascita:

- Visite nefrologiche e dietistiche contestuali ad ambulatorio MaReA
- Visite nefrologiche e dietistiche contestuali ad ambulatorio MRC IV
- Incontri educativi di gruppo
- Produzione di materiale educativo stampato distribuito negli ambulatori e negli incontri
- Visite nefrologiche nutrizionali dedicate a problematiche specifiche

Solo in caso di criticità particolari questi pazienti vengono indirizzati a rivalutazione dietologica, altrimenti proseguono l'iter nutrizionale negli ambulatori nefrologici congiunti.

Il progetto è stato sviluppato a pari risorse: un nefrologo esperto e formato specificamente, una giovane dietista formata, due dietiste renali di consolidata esperienza, tutti già operativi all'interno

del PO San Carlo, ma accomunati dall'entusiasmo per un progetto comune, semplice, ma innovativo al tempo stesso.

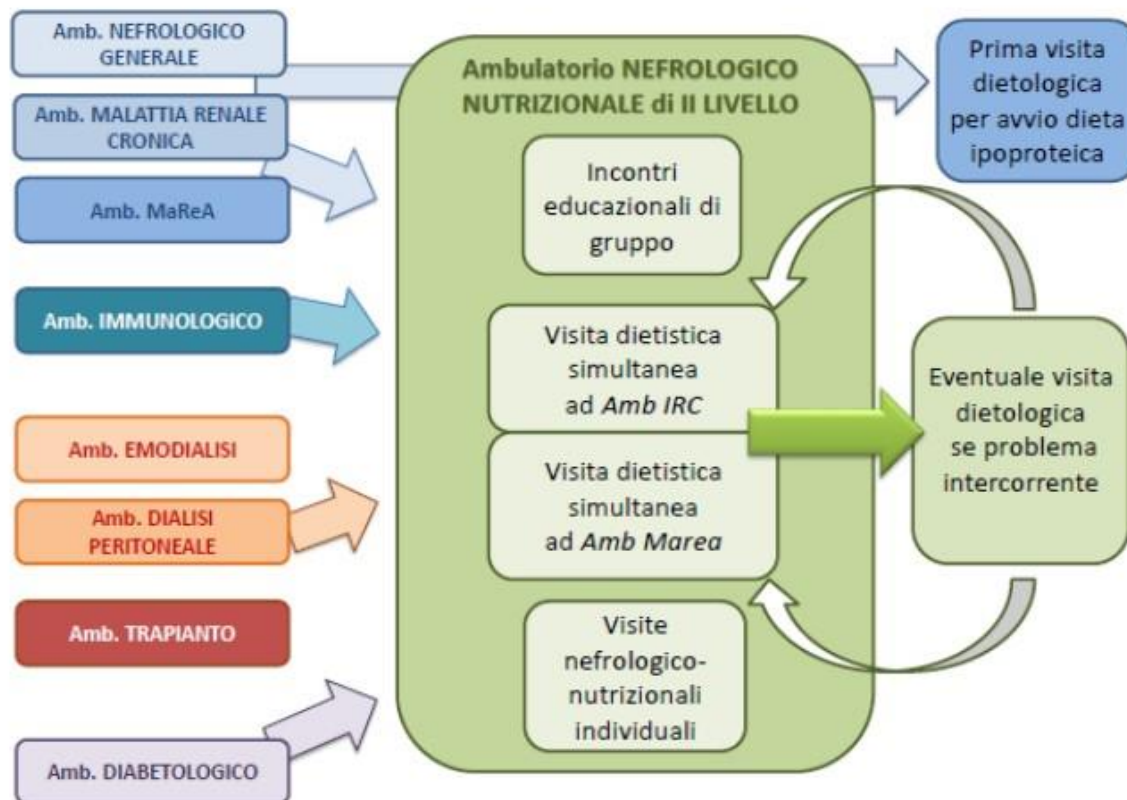


Figura 1: Flowchart di accesso all'ambulatorio nefrologico nutrizionale di II livello.

Volumi e risultati dell'ambulatorio nefrologico-nutrizionale

Dal punto di vista numerico nel 2022 sono state effettuate circa 500 visite dietistiche contestuali ad ambulatorio MaReA ed MRC IV; 144 prime visite dietologiche per MRC e 366 controlli.

L'ambulatorio nutrizionale dedicato ha effettuato 101 prime visite. I pazienti afferiti ad incontri educazionali sono stati 90 (con altrettanti famigliari).

La sinergia tra Nefrologia e Dietologia ha portato numerosi risultati. Essa ha consentito innanzitutto di ottimizzare le risorse e la gestione dei controlli ambulatoriali, riducendo il numero dei "doppi controlli" dietologico e dietistico, aumentando così la disponibilità, per numero e riduzione tempi di attesa, di sedute ambulatoriali per prima visita dietologica da dedicare a presa in carico di nuovi pazienti affetti da MRC, inclusi i pazienti in trattamento sostitutivo.

Si sono ridotti anche, per singolo paziente, il numero di prelievi ematici e di accessi in ospedale, dovuti in passato alla mancata sincronizzazione tra le diverse visite e alla mancanza di comunicazione tra nefrologi e dietologi.

Tutto ciò ha portato a migliorare la compliance e l'aderenza al progetto terapeutico in particolare per i pazienti MaReA, con ricadute in termini clinici e di qualità di prestazione percepita.

Dal punto di vista clinico poi la tempestiva correzione di "errori dietetici" ha consentito di migliorare i risultati, di controllare meglio i sintomi uremici, di prevenire lo sviluppo di eventuale malnutrizione e di individuare precocemente una deplezione energetico-proteica.

Gli incontri di gruppo hanno inciso notevolmente nell'aumento della aderenza al progetto terapeutico globale, sensibilizzando i pazienti e le famiglie, riducendo i drop-out e aumentando notevolmente la qualità percepita di servizio prestato.

Le valutazioni nefrologiche individuali mirate alla nutrizione hanno invece consentito di offrire un approccio educativo e nutrizionale fin dalle fasi più precoci dell'insufficienza renale (con particolare sensibilizzazione all'intervento precoce sul controllo degli introiti di fosforo e di sale), ma anche un approccio innovativo alla gestione dell'obesità, della sindrome metabolica e del diabete con la dieta chetogenica medicalizzata, e delle malattie autoimmuni con la cura del microbiota intestinale.

Il progetto ha anche avuto una grande ricaduta formativa nell'ambito delle due équipe coinvolte, nefrologica e dietologica. Sono state redatte una tesi di laurea triennale in dietistica e una tesi magistrale in alimentazione e nutrizione umana, e sono in fase di organizzazione eventi formativi interni per il personale di area nefrologica, dialitica e dietologica. Il nostro obiettivo è di proseguire con la sua applicazione validandolo e quantificandone i risultati dal punto di vista clinico, di qualità percepita e di impatto economico sulla spesa.

Il maggiore impatto ora quantificabile è sicuramente quello sulla qualità percepita dal paziente e sulla organizzazione. Si riportano i risultati dei questionari di gradimento somministrati ai pazienti al termine dei colloqui educazionali di Gruppo (Tab. 1).

Domande	Risposte
Quanto ha gradito da 1 a 10 l'incontro?	Da 1 a 10: media 9,55
Ritiene utile conoscere meglio la malattia renale?	Da 1 a 10: media 9,44
Desidera partecipare a ulteriori incontri sull'argomento?	SI 76,5%
Vorrebbe avere una consulenza dietistica personalizzata?	SI 72%
I contenuti della lezione sono stati chiari?	Da 1 a 10: media 9,36
Gradirebbe effettuare visita nefrologica e dietistica contemporaneamente?	Da 1 a 10: media 9,16
Quanto ritiene importante il ruolo della corretta alimentazione nella MRC?	Da 1 a 10: media 9,67

Tabella 1: Risultati dei questionari di gradimento somministrati ai 90 pazienti in occasione degli incontri di gruppo.

Considerazioni finali

Il modello sinergico tra nefrologia e dietologia offre vantaggi clinici e organizzativi: garantisce un follow-up capillare dei pazienti riducendo il numero degli accessi in ospedale, potenziando così la compliance e i risultati clinici, nel contempo ottimizzando le risorse a disposizione e superando le criticità di un ospedale complesso, a vantaggio della sempre proficua multidisciplinarietà. Quello da noi proposto e sperimentato è un modello organizzativo fluido, che ben si adatta alle realtà nefrologiche di medie-grandi dimensioni dove la numerosità dell'utenza e delle attività cliniche spesso non consente un follow-up personalizzato e globale. La terapia dietetico-nutrizionale concepita trasversalmente alla attività delle UO nefrologiche e ai vari ambiti del percorso del paziente nefropatico deve integrarsi sempre più saldamente con le risorse di cura del paziente nefropatico in un approccio moderno e flessibile, di precisione per ogni singola esigenza.

In particolare, il passaggio da fase conservativa a trattamento sostitutivo appare critico: in questo ambito la TDN non deve essere dimenticata, anzi il suo uso sapiente è cruciale per poter percorrere anche la strategia della dialisi incrementale, con vantaggi clinici e risparmio di spesa, e comunque per il mantenimento del benessere clinico del paziente [68–72].

Un'amministrazione lungimirante e saggia dovrebbe, a nostro avviso, investire nella terapia dietico-nutrizionale come strumento di cura per migliorare l'outcome del paziente, ridurre le comorbidità e diminuire anche i costi del trattamento sostitutivo dilazionandolo e riducendone la dose [73-76]. In ultimo, in tempi di green nephrology, va ricordato anche il beneficio che procrastinare la dialisi o ridurre la dose può comportare sull'impatto ambientale [23–26].

BIBLIOGRAFIA

1. Cupisti A, Brunori G, Di Iorio BR, D'Alessandro C et al. La terapia dietetica nutrizionale nella gestione del paziente con Malattia Renale Cronica in fase avanzata per ritardare l'inizio e ridurre la frequenza della dialisi, e per il programma di trapianto pre-emptive. *G Ital Nefrol* 2018.
2. Cupisti A, Brunori G, Di Iorio BR, D'Alessandro C et al. Nutritional treatment of advanced CKD: twenty consensus statements. *J Nephrol*. 2018 Aug;31(4):457-473. <https://doi.org/1007/s40620-018-0497-z>.
3. Ikizler A, Burrowes JD, Byham-Gray LD et al. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update. *AJKD* 2020 Vol 76, Iss 3, Suppl 1. <https://doi.org/1053/j.ajkd.2020.05.006>.
4. Documento di indirizzo per la malattia renale cronica e decreto cronicità. <https://renalgate.wordpress.com/malattia-renale-cronica/>
5. Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional Management of Chronic Kidney N Engl J Med 2018; 378:583-585. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1715765>
6. Hahn D, Hodson EM, Fouque D. Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10(10):CD001892. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001892.pub4>.
7. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Back to the future: Restricted protein intake for conservative management of CKD, triple goals of renoprotection, uremia mitigation, and nutritional health. *Int Urol Nephrol* 2016; 48: 725-9. <https://doi.org/1007/s11255-016-1224-0>.
8. Giovannetti S, Maggiore Q. A low nitrogen diet with proteins of high biological value for severe chronic uraemia. *Lancet* 1964 May 9;1(7341):1000-3. [https://doi.org/1016/s0140-6736\(64\)91919-1](https://doi.org/1016/s0140-6736(64)91919-1).
9. Brunori G et al. Terapia nutrizionale nell'IRC in fase conservativa: suggerimenti di pratica clinica e di applicazione delle Linee Guida. *G Ital Nefrol* 2013; 30 (S59).
10. Pupim LB, Ikizler TA. Assessment and Monitoring of Uremic Malnutrition. *J Renal Nutrition* 2004; 14:6-19. <https://doi.org/1053/j.jrn.2003.10.001>.
11. Sarav M, Kovesdy CP. Protein Energy Wasting in Hemodialysis Patients. *JASN* 2018, 13 (10) 1558-1560. <https://doi.org/2215/CJN.02150218>.
12. Fouque D, Horne R, Cozzolino M, Kalantar-Zadeh K. Balancing nutrition and serum phosphorus in maintenance dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2014 Jul;64(1):143-50. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.01.429>.
13. Carrero JJ, Cozzolino M. Nutritional therapy, phosphate control and renal protection. *Nephron Clin Pract*. 2014;126(1):1-7. <https://doi.org/1159/000357679>.
14. Clegg DJ, Headley SA, Germain MJ. Impact of dietary potassium restrictions in CKD on clinical outcomes: benefits of a plant-based diet. *Kidney Med*. 2020;2(4):476-487. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2020.04.007>.
15. Carrero JJ, Gonzalez-Ortiz A, Avesani CM, Bakker SJL, Bellizzi V, et al. Planted based diets to manage the risks and complications of chronic kidney disease. *Nat rev nephrol* 2020 (16): 525-542. <https://doi.org/1038/s41581-020-0297-2>.
16. Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf, S, Meert N, Glorieux G, Temmar M, Choukroun G, Vanholder R, Massy ZA. Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2009, 4, 1551–1558. <https://doi.org/2215/CJN.03980609>.
17. Salarolli RT, Alvarenga L, Cardozo LFMF, Teixeira, KTR, de SG Moreira L, Lima JD, Rodrigues SD, Nakao LS, Fouque D, Mafra, D. Can curcumin supplementation reduce plasma levels of gut-derived uremic toxins in hemodialysis patients? A pilot randomized, double-blind, controlled study. *Int. Urol. Nephrol*. 2021, 53, 1231–1238. <https://doi.org/1007/s11255-020-02760-z>.
18. Vaziri NZ, Zhao YY, Pahl MV. Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: The nature, mechanisms, consequences and potential treatment. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2016, 31, 737–746. <https://doi.org/1093/ndt/gfv095>.
19. Zhao J, Ning X, Liu B, Dong R, Bai M, Sun S. Specific alterations in gut microbiota in patients with chronic kidney disease: An updated systematic review. *Ren Fail*. 2021, 43, 102–112. <https://doi.org/1080/0886022X.2020.1864404>.
20. Montemurno E, Cosola C, Dalfino G et al. What would you like to eat, Mr CKD Microbiota? A Mediterranean Diet, please! *Kidney Blood Press Res* 2014;39(2-3):114-23. <https://doi.org/1159/000355785>.
21. Margiotta E, Miragoli F, Callegari ML, Vettoretti S, Caldiroli L, Meneghini M, Zanoni F, Messa, P. Gut microbiota composition and frailty in elderly patients with chronic kidney disease. *PLoS ONE* 2020, <https://doi.org/1371/journal.pone.0228530>.
22. Pivari F, Mingione A, Piazzini G, Ceccarani C, et al. Curcumin Supplementation (Meriva®) Modulates Inflammation, Lipid Peroxidation and Gut Microbiota Composition in Chronic Kidney Disease. *Nutrients*, 2022, 14: 231. <https://doi.org/3390/nu14010231>.
23. Nagai et al. Renal health benefits of sustainable diets in Japan: a review. *Renal Replacement*

- Therapy (2022) 8:25
<https://doi.org/10.1186/s41100-022-00415-6>.
24. Agar JWM, Piccoli GB. The regrets of a green dialysis warrior. *Journal of Nephrology* (2022) 35:1949-1951. <https://doi.org/1007/s40620-022-01472-0>.
 25. Agar JWM. Green Dialysis: The Environmental Challenges Ahead. *Seminars in Dialysis*, Dec 2014, 28(2). <https://doi.org/1111/sdi.12324>.
 26. Blankestijn PJ, Bruchfeld A, Cozzolino M, et al. Nephrology: achieving sustainability. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 Dec 4;35(12):2030-2033. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa193>.
 27. Piccoli GB, Deagostini MC, Vigotti FN, et al. Which low-protein diet for which CKD patient? An observational, personalized approach. *Nutrition* 2014; 30: 992–9. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.01.004>.
 28. Bellizzi V, Cupisti A, Locatelli F et al. Low-protein diets for chronic kidney disease patients: the Italian experience. *BMC Nephrol* 2016;17(1):77. <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0280-0>.
 29. Bellizzi V, Carrero JJ, Chauveau P et al. Retarding chronic kidney disease (CKD) progression: a practical nutritional approach for non-dialysis CKD. *Nephrology @ Point of Care* 2016;2(1): e56-67. <https://doi.org/5301/pocj.5000207>.
 30. Walser M, Hill S. Can renal replacement be deferred by a supplemented very-low protein diet? *J Am Soc Nephrol* 1999;10(1):110-6. <https://doi.org/10.1681/ASN.V101110>.
 31. Bellizzi V, Chiodini P, Cupisti A et al. Very low-protein diet plus ketoacids in chronic kidney disease and risk of death during end-stage renal disease: a historical cohort controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(1):71-7. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu251>.
 32. Hanafusa N, Lodebo BY, Kopple JD. Current Uses of Dietary Therapy for Patients with Far-Advanced CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12:1190-1195. <https://doi.org/10.2215/CJN.09340916>.
 33. Hu EA, Coresh J, Anderson CAM, et al. Adherence to healthy dietary patterns and risk of CKD progression and all-cause mortality: findings from the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis*. 2021;77(2):235-244. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.04.019>.
 34. Coyne T, Olson M, Bradham K et al. Dietary satisfaction correlated with adherence in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *J Am Diet Assoc* 1995;95(11):1301–6. [https://doi.org/1016/s0002-8223\(95\)00341-x](https://doi.org/1016/s0002-8223(95)00341-x).
 35. Lopez-Vargas PA, Tong A, Howell M et al. Educational Interventions for Patients With CKD: A Systematic Review. *Am J Kidney Dis* 2016;68(3):353-70. <https://doi.org/1053/j.ajkd.2016.01.022>.
 36. Pasticci F, Fantuzzi AL, Pegoraro M et al. Nutritional management of stage 5 chronic kidney disease. *J Ren Care* 2012;38(1):50-8. <https://doi.org/1111/j.1755-6686.2012.00266.x>.
 37. Piccoli GB, Mezza E, Iadarola AM, Bechis F, et al. Education as a clinical tool for self-dialysis. *Advances in Peritoneal dialysis. Conference on Peritoneal Dialysis*. 2000; 16:186-190.
 38. Buccianti G, Baragetti I, Alberghini E, Furiani S, Musacchi N. La presa in carico precoce nell'insufficienza renale cronica: un nuovo approccio. *G Ital Nefrol*. 2005: 134-139.
 39. Buccianti G, Alberghini E, I Baragetti. L'educazione terapeutica in nefrologia. Da crisalide a farfalla. *Aspetti tecnici in nefrologia*. Forum Service, 2005.
 40. Sirignano C, D'Urso P, Di Iorio BR. L'ottimizzazione delle cure e il timing dell'intervento del nefrologo nell'insufficienza renale cronica pre-dialitica. *G Ital Nefrol* 2003; 2: 133-8.
 41. Jungers P, Massy ZA, Nguyen-Khoa T, et al. Longer duration of predialysis nephrological care is associated with improved long-term survival of dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2357-64. <https://doi.org/1093/ndt/16.12.2357>.
 42. Graffigna G, Barello S, Riva G et al. Patient engagement: the key to redesign the exchange between the demand and supply for healthcare in the era of active ageing. *Stud Health Technol Inform* 2014.203:85–95 152.
 43. Oshima Lee E, Emanuel EJ. Shared decision making to improve care and reduce costs. *N Engl J Med* 2013; 368(1):6–8 153. <https://doi.org/1056/NEJMp1209500>.
 44. Laurance J, Henderson S, Howitt PJ et al. Patient Engagement: four case studies that highlight the potential for improved health outcomes and reduced costs. *Health Aff* 2014; 33(9):1627–1634 156. <https://doi.org/1377/hlthaff.2014.0375>.
 45. Stewart M. Towards a global definition of patient centred care. *BMJ* 2001.322:444–445 157. <https://doi.org/1136/bmj.322.7284.444>.
 46. Charles C, Gafni A, Whelan T. How to improve communication between doctors and patients: learning more about the decision-making context is important. *BMJ*, 2000. 320(7244):1220–1221. <https://doi.org/1136/bmj.320.7244.1220>.
 47. Golper T. Patient education: can it maximize the success of therapy? *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (suppl 7): S20-4. 7. https://doi.org/1093/ndt/16.suppl_7.20.
 48. Young JH, Klag MJ, Munter P, Whyte JL, Pahor M, Coresh J. Blood pressure and decline in kidney function: findings from the systolic hypertension in the elderly program (SHEP), *J Am Soc Nephrol* 2002 (13): 2776-2782. <https://doi.org/1097/01.asn.0000031805.09178.37>.

49. Haroun MK, JAar BJ, Hoffman SC, Comstock GW, Klag MJ, Coresh J. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23534 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol* 2003, 14 (11): 2934-41. <https://doi.org/1097/01.asn.0000095249.99803.85>.
50. Gelber RP et al. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis* 2005. Vol 46 (5) 871-880. <https://doi.org/1053/j.ajkd.2005.08.015>.
51. Zoccali C, Mallamaci F. Moderator's view: Salt, cardiovascular risk, observational research and recommendations for clinical practice. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(9):1405-8. 13. <https://doi.org/1093/ndt/gfw277>.
52. Humalda JK, Navis G. Dietary sodium restriction: a neglected therapeutic opportunity in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014;23(6):533-40. <https://doi.org/1097/MNH.0000000000000073>
53. Obermayr et al. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008 Dec;19(12):2407-13. <https://doi.org/1681/ASN.2008010080>
54. Talaat KM, el Sheikh AR. The effect of mild Hyperuricemia on urinary transforming growth factor beta and progression of chronic kidney disease. *AM J Nephrol* 2007; 27: 435-40. <https://doi.org/1159/000105142>.
55. Galan I et al. Hyperuricemia is associated with progression of chronic kidney disease in patients with reduced functioning kidney mass. *Nefrologia* 2017 S0211-6995 (17) 30108-X. <https://doi.org/1016/j.nefro.2017.04.006>.
56. LiL, Yang C, Zhao Y. Is hyperuricemia an independent risk factor for new onset chronic kidney disease? A systematic review and metanalysis based on observational cohort studies *BMC Nephrol* 2014; 15:12. <https://doi.org/1186/1471-2369-15-122>.
57. MacLaughlin HL, Friedman A.N, and Alp Ikizler T. Nutrition in Kidney Disease: Core Curriculum 2022. *Am J Kidney Dis*. 2022, 79(3): 437-449. <https://doi.org/1053/j.ajkd.2021.05.024>
58. Caprio M., Infante M et al. Very-low-calorie ketogenic diet (VLCKD) in the management of metabolic diseases: systematic review and consensus statement from the Italian Society of Endocrinology (SIE). *J Endocrinol Invest*. 2019 Nov; 42 (11):1365-1386. <https://doi.org/1007/s40618-019-01061-2>.
59. Bruci A, Tuccinardi D, Tozzi, R, Balena A, et al. Very Low-Calorie Ketogenic Diet: A Safe and Effective Tool for Weight Loss in Patients With Obesity and Mild Kidney Failure. *Nutrients*. 2020 Jan 27;12(2):333. <https://doi.org/3390/nu12020333>.
60. Rolland, C.; Mavroei, A.; Johnston, K.L.; Broom, J. The effect of very low-calorie diets on renal and hepatic outcomes: A systematic review. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2013, 6, 393–401. <https://doi.org/2147/DMSO.S51151>.
61. Goday, A.; Bellido, D.; Sajoux, I. et al. Short-term safety, tolerability and efficacy of a very low-calorie-ketogenic diet interventional weight loss program versus hypocaloric diet in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2016, 6, e230. <https://doi.org/10.1038/ntd.2016.36>.
62. Docherty, N.G.; Canney, A.L.; le Roux, C.W. Weight loss interventions and progression of diabetic kidney disease. *Diab. Rep.* 2015, 15, 55. <https://doi.org/10.1007/s11892-015-0625-2>
63. Lew, Q.J.; Jafar, T.H.; Koh, H.W.; Jin, A.; Chow, K.Y.; Yuan, J.M.; Koh, W.P. Red Meat Intake and Risk of ESRD. *Am. Soc. Nephrol.* 2017, 28, 304–312. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016030248>.
64. Azadbakht, L.; Shakerhosseini, R.; Atabak, S.; Jamshidian, M.; Mehrabi, Y.; Esmail-Zadeh, A. Beneficiary effect of dietary soy protein on lowering plasma levels of lipid and improving kidney function in type II diabetes with nephropathy. *J. Clin. Nutr.* 2003, 57, 1292–1294. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601688>.
65. Jibani, M.M.; Bloodworth, L.L.; Foden, E.; Griffiths, K.D.; Galpin, O.P. Predominantly vegetarian diet in patients with incipient and early clinical diabetic nephropathy: Effects on albumin excretion rate and nutritional status. *Med.* 1991, 8, 949–953. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.1991.tb01535.x>.
66. Swaminathan, R.; Major, P.; Snieder, H.; Spector, T. Serum creatinine and fat-free mass (lean body mass). *Chem.* 2000, 46, 1695–1696. <https://doi.org/10.1093/clinchem/46.10.1695>.
67. Fantuzzi AL, Gennari AL, Pasticci F et al. Posizione ANDID: Ruolo del Dietista nella gestione nutrizionale del paziente con malattia renale cronica. *ANDID notizie, speciale* 5:23–24. 2005.
68. Torreggiani M, Fois A, Chatrenet A, Nielsen L, et al. Incremental and Personalized Hemodialysis Start: A New Standard of Care. *Kidney International Reports* (2022) 7, 1049–1061. <https://doi.org/1016/j.ekir.2022.02.010>.
69. Piccoli GB, Nazha M, Capizzi I, Neve Vigotti F et al. Diet as a system: an observational study investigating a multi-choice system of moderately restricted low-protein diets. *BMC nephrol* 2016 (17): 197. <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0413-5>
70. Locatelli F, Andrulli S, Pontoriero G, Di Filippo S, Bigi MC. Integrated diet and dialysis programme. *Nephrol dial transplant*. 1998; 13 Suppl 6: 132-8. https://doi.org/1093/ndt/13.suppl_6.132.
71. Bolasco P, Murtas S. Percorsi pratici per intraprendere un programma di dialisi monosettimanale integrato da una nutrizione ipoproteica personalizzata (CDDP). *G Ital Nefrol* 2017 -cap9.

72. Caria S, Cupisti A, Sau G, Bolasco P. The incremental treatment of ESRD: a low-protein diet combined with weekly hemodialysis may be beneficial for selected patients. *BMC Nephrol* 2014 (15): 172. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-15-172>.
73. I trattamenti sostitutivi della funzione renale in Italia: aspetti clinici, economici e sociali. Roma, 2008. 134.
74. Mennini FS, Russo S, Marcellusi A et al. Economic effects of treatment of chronic kidney disease with low-protein diet. *J Ren Nutr* 2014;24(5):313-21. 136. <https://doi.org/1053/j.jrn.2014.05.003>.
75. Scalone L, Borghetti F, Brunori G et al. Cost-benefit analysis of supplemented very low-protein diet versus dialysis in elderly CKD5 patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:907-13. 137. <https://doi.org/1093/ndt/gfp572>.
76. Di Iorio BR, Bellizzi V, Minutolo R et al. Supplemented Very Low Protein Diet in advanced CRF: is it money saving? *Kidney Int* 2004; 65:742. https://doi.org/1111/j.1523-1755.2004.404_2.x.