

RESEARCH ARTICLE

## Storia naturale e fattori di rischio di nefropatia diabetica in Italia: dati degli Annali AMD

### Natural history and risk factors for diabetic nephropathy in Italy: insights from AMD Annals initiative

**P. Piscitelli<sup>1</sup>, R. Pontremoli<sup>2</sup>, F. Viazzi<sup>2</sup>, A. Ceriello<sup>3,4</sup>, P. Fioretto<sup>5</sup>, C. Giorda<sup>6</sup>, G. Russo<sup>7</sup>, S. De Cosmo<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Mediche, Unità Operativa di Medicina Interna, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG). <sup>2</sup>Università degli Studi and IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino-IST, Genova, Italy. <sup>3</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pii Sunyer (IDIBAPS) y Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Barcelona, Spain. <sup>4</sup>U.O. Diabetologia e Malattie Metaboliche, Multimedica IRCCS, Sesto San Giovanni, Milano, Italy. <sup>5</sup>Department of Medicine, University of Padova, Padova, Italy. <sup>6</sup>Diabetes and Metabolism Unit, ASL Turin 5, Chieri (TO), Italy. <sup>7</sup>Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina, Messina, Italy.

Corresponding author: [decosmo@operapadrepio.it](mailto:decosmo@operapadrepio.it)



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** P. Piscitelli, R. Pontremoli, F. Viazzi, A. Ceriello, P. Fioretto, C. Giorda, G. Russo, S. De Cosmo (2019). Storia naturale e fattori di rischio di nefropatia diabetica in Italia: dati degli Annali AMD. JAMD Vol. 22/4

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** September, 2019

**Accepted** October, 2019

**Published** November, 2019

**Copyright** © 2019 Piscitelli et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement** All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

**Funding** The Authors received no specific funding for this work.

**Competing interest** The Authors declare no competing interests.

### Abstract

Diabetic patients have a high risk to develop diabetic nephropathy. Diabetic nephropathy represents not only a risk factor for progression toward end stage renal disease but it is also associated with an increased risk to have of major cardiovascular events. Over the last few years, analysis of the AMD annals dataset has contributed several important insights on the clinical features of type 2 diabetes kidney disease and their prognostic and therapeutic implications. First, non-albuminuric renal impairment is the predominant clinical phenotype. Even though associated with a lower risk of progression compared to overt albuminuria, it contributes significantly to the burden of end-stage renal disease morbidity. Second, optimal blood pressure control provides significant but incomplete renal protection. It reduces albuminuria but there may be a J curve phenomenon with eGFR at very low blood pressure values. Third, hyperuricemia and diabetic hyperlipidemia, namely elevated triglycerides and low HDL cholesterol, are strong independent predictors of chronic kidney disease onset in diabetes, although the pathogenetic mechanisms underlying these associations remain uncertain. These data help clarify the natural history of CKD in patients with type 2 diabetes and provide important clues for designing future interventional studies.

**KEY WORDS** albuminuria; glomerular filtration rate; hypertension; uric acid; type 2 diabetes mellitus.

### Riassunto

Soggetti affetti da diabete mellito hanno un rischio molto elevato di sviluppare la complicanza renale. La presenza di nefropatia non solo

rappresenta un fattore di rischio di progressione verso l'insufficienza renale terminale, ma è associata anche ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari maggiori. La disponibilità di un grande database clinico ampiamente rappresentativo della pratica clinica diabetologica nel nostro Paese ci ha permesso di conoscere molti aspetti epidemiologici della complicità renale in Italia, compresi i più rilevanti fattori di rischio. È emerso peraltro, come il danno renale non-albuminurico sia il fenotipo clinico predominante. Pur associato a un minor rischio di progressione della malattia renale rispetto all'albuminuria conclamata, contribuisce significativamente all'insorgenza della malattia renale terminale. Si è potuto inoltre documentare il ruolo del controllo glicemico e come il controllo ottimale della pressione arteriosa fornisca una protezione renale significativa. Infine, abbiamo documentato che l'iperuricemia e la dislipidemia aterogena sono forti predittori indipendenti d'insorgenza di malattia renale cronica nel diabete, benché i meccanismi patogenetici alla base di queste associazioni rimangono ancora incerti. Questi studi ci hanno permesso di meglio comprendere la storia naturale della malattia renale cronica nei pazienti con diabete tipo 2 e ci hanno fornito importanti indicazioni per la realizzazione futura di studi interventistici.

**PAROLE CHIAVE** albuminuria; filtrato glomerulare; ipertensione arteriosa; acido urico; diabete mellito tipo 2.

## Introduzione

La nefropatia diabetica (ND) è definita dalle alterazioni strutturali e cliniche che delineano il coinvolgimento renale nel diabete mellito (DM). Oggi costituisce la più comune causa di insufficienza renale cronica terminale (End-Stage Renal Disease, ESRD)<sup>(1)</sup> ed interessa circa il 50% dei soggetti affetti da DM<sup>(2)</sup>. La storia naturale della ND classicamente descritta inizia con un modesto aumento dell'escrezione urinaria di albumina (EUA), che progredisce negli anni successivi verso la macroalbuminuria momento in cui inizia la progressiva riduzione del filtrato glomerulare (Glomerular Filtration Rate, GFR) fino a raggiungere l'ESRD<sup>(3)</sup>. L'evoluzione della ND nel diabete mellito tipo 2 (DMT2) appare essere molto più eterogenea rispetto al diabete mellito tipo 1. Recenti dati mostrano come in una larga percentuale di pazienti con diabete il danno renale può progredire verso l'ESDR, pur in assenza di albuminuria<sup>(4,5)</sup> e che fin dai primi stadi la ND è associata a un elevato rischio cardiovascolare<sup>(6)</sup>.

Sia l'albuminuria che il ridotto GFR hanno un valore prognostico indipendente di evoluzione di danno renale e di sviluppo di malattie cardiovascolari<sup>(7)</sup>, pertanto descrivere la storia naturale dei diversi fenotipi di danno renale diventa indispensabile per riconoscerne le differenti implicazioni prognostiche. A questo proposito le analisi dei dati degli Annali AMD hanno dato un contributo importante per approfondire le conoscenze della storia naturale della ND.

## L'iniziativa degli Annali AMD

In Italia, la cura del DM viene principalmente attuata da circa 700 strutture per la gestione della patologia gestite da Medici Specialisti che, attraverso controlli periodici, effettuano attività di prevenzione e follow-up del diabete e delle complicanze ad esso correlate. Numerosi centri diabetologici italiani sono dotati di una cartella diabetologica informatizzata, per la registrazione dei dati inerenti i pazienti in carico, che dispone di un software fornito dall'Associazione Medici Diabetologi (AMD), che consente l'estrazione di informazioni cliniche di interesse in maniera standardizzata.

Gli Annali AMD costituiscono una pubblicazione periodica di lavori scientifici, che ha consentito di valutare dal 2005 i profili assistenziali dei soggetti affetti da DMT1 e DMT2 in follow-up presso le U.O. di Diabetologia in Italia.<sup>(8)</sup>

L'iniziativa degli Annali italiani AMD prevedeva l'analisi del database AMD, per identificare un set di indicatori di supporto al fine di un miglioramento continuo della qualità delle prestazioni. Sono stati raccolti dati dai Centri partecipanti e analizzati a livello centralizzato in forma anonima. Il DMT2 è stato diagnosticato secondo i criteri dell'American Diabetes Association 2003. In ogni Centro partecipante è stato effettuato il dosaggio di parametri di laboratorio quali la creatinemia, l'acido urico e l'albuminuria, l'emoglobina glicosilata (HbA1c) e l'assetto lipidico (colesterolo totale o LDL, colesterolo HDL e trigliceridi), oltre che la misurazione della pressione arteriosa (PA).<sup>(8)</sup>

È stato inoltre valutato l'utilizzo di specifiche classi di farmaci ipoglicemizzanti, antiipertensivi e ipocolesterolemizzanti.

La funzione renale è stata valutata sulla base dei livelli di creatinina sierica e dei valori di EUA; il GFR è stato stimato (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) mediante un'equazione sviluppata dalla Chronic Kidney Disease Epidemiology

Collaboration (CKD-EPI). L'albuminuria è stata classificata come concentrazione urinaria di albumina >30 mg/l su un campione di urine random; EUA >20 mg/min su un campione di urine temporizzato o rapporto albuminuria/creatinuria >2.5 mg/mmol negli uomini e >3.5 mg/mmol nelle donne. La malattia renale cronica (MRC) è stata definita in presenza di albuminuria o ridotto eGFR (<60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).<sup>(9)</sup>

L'iniziativa possiede diversi punti di forza dovuti alle grandi dimensioni del database e all'omogenea distribuzione geografica dei centri partecipanti, fornendo un'immagine istantanea realistica della situazione clinica rappresentativa del sistema sanitario italiano.

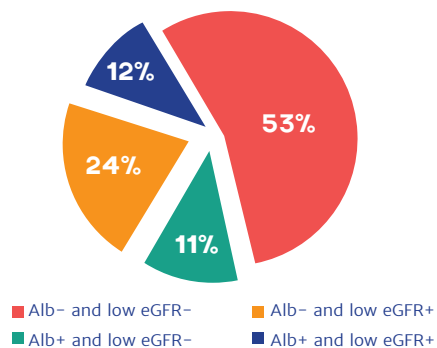
## Storia naturale della nefropatia diabetica

Analizzando il database degli Annali AMD, è stato possibile innanzitutto definire gli aspetti della prevalenza della ND in pazienti affetti da DMT2 nel nostro Paese.

In uno studio trasversale condotto su un'ampia coorte di oltre 120.000 pazienti affetti da DMT2<sup>(10)</sup>, il 36% dei pazienti presentava un'aumentata EUA (micro- e macroalbuminuria), il 23.5% aveva un ridotto eGFR (i.e. <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>), mentre nel 12.2% dei casi coesistevano sia albuminuria che ridotto eGFR (Figura 1). Nella Tabella 1 sono illustrate le caratteristiche cliniche della popolazione globale di tutti i

**Tabella 1 |** Caratteristiche cliniche al basale in 27.029 pazienti con DMT2, intera coorte e divisi per differenti outcome renali.

	Intera coorte n=27,029	Alb-/eGFR- n=18,056	Alb-/eGFR+ n=2,788	Alb+/eGFR- n=4,978	Alb+/eGFR+ n=1,207	p
<b>Maschi (n, %)</b>	15,249 (56.4%)	10,146 (56.2%)	1,296 (46.5%)	3,156 (63.4%)	651 (53.9%)	<.001
<b>Età (anni)</b>	64±10	63±10	69±8	64±10	69±8	<.001
<b>Durata del diabete (anni)</b>	10±8	10±8	12±9	10±8	12±9	<.001
<b>BMI (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	29.2±5	28.9±4.9	29.6±4.8	29.5±5.1	29.9±5	<.001
<b>Creatinemia (mg/dL)</b>	0.85±0.17	0.83±0.16	0.92±0.16	0.84±0.16	0.94±0.16	<.001
<b>eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)</b>	85±13	87±13	74±10	87±13	74±10	<.001
<b>eGFR &gt;90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (n, %)</b>	10,341 (38.3%)	7,908 (43.8%)	226 (8.1%)	2,103 (42.2%)	104 (8.6%)	<.001
<b>HbA1c (%)</b>	7.2±1.3	7.2±1.2	7.3±1.3	7.3±1.3	7.6±1.4	<.001
<b>HbA1c ≥7% (53 mmol/mol)(n, %)</b>	14,194 (52.9%)	9,156 (51.1%)	1,559 (56.4%)	2,751(55.7%)	728 (61%)	<.001
<b>Colesterolo totale (mg/dL)</b>	188±36	189±36	188±37	186±37	185±37	<.001
<b>Trigliceridi (mg/dL)</b>	133±88	129±84	139±94	140±96	148±91	<.001
<b>Trigliceridi ≥150 mg/dl (n, %)</b>	7,484 (29.2%)	4,727 (27.7%)	821 (31.2%)	1,510 (31.8%)	426 (37.1%)	<.001
<b>HDL-c (mg/dL)</b>	52±15	53±15	52±15	51±15	50±15	<.001
<b>HDL-c &lt;40 mg/dL if male, &lt;50 mg/dL if female (n, %)</b>	7,183 (28.3%)	4,539 (26.8%)	774 (29.6%)	1,486 (31.5%)	384 (33.9%)	<.001
<b>LDL-c (mg/dL)</b>	111±32	112±32	110±33	109±33	107±34	<.001
<b>LDL-c ≥100 mg/dL (n, %)</b>	15,523 (61.9%)	10,585 (63.3%)	1,547 (60.2%)	2,759 (59.3%)	632 (56.8%)	<.001
<b>Pressione sistolica (mmHg)</b>	139±18	138±18	142±18	139±18	143±18	<.001
<b>Pressione diastolica (mmHg)</b>	80±9	80±9	80±9	80±9	80±9	.91
<b>Pressione sistolica/diastolica ≥140/85 mmHg (n, %)</b>	1,3702 (59.1%)	8,828 (57.4%)	1,489 (64.4%)	2,670 (60.2%)	715 (69.2%)	<.001
<b>Retinopatia (n, %)</b>	2,510 (9.3%)	1,499 (8.3%)	318 (11.4%)	541 (10.9%)	152 (12.6%)	<.001



Alb+: presenza di micro o macroalbuminuria; Alb-: assenza di micro o macroalbuminuria;  
eGFR+: Filtrato glomerulare stimato >60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>; eGFR-: Filtrato glomerulare stimato <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>

**Figura 1 |** Prevalenza dei differenti fenotipi di disfunzione renale in una coorte di 120.90 pazienti con diabete mellito tipo2.

pazienti e dei differenti sottogruppi dei fenotipi di MRC. 28.806 (48%) dei soggetti con ridotto eGFR, erano normoalbuminurici. In questo gruppo di pazienti, la maggior parte erano donne, con una durata del diabete più breve, più elevato eGFR e colesterolo HDL, e più bassi livelli di HbA1c, PA sistolica (PAS) e trigliceridi rispetto ai soggetti con ridotto eGFR e albuminuria.<sup>(10)</sup>

Un'ulteriore informazione clinica crediamo molto rilevante, ottenuta dall'analisi del database di AMD, è stata quella di poter verificare come la presenza delle componenti della MRC, ed in particolare di albuminuria, si associ ad un sostanziale fallimento nel raggiungimento dei target di controllo glicemico e di PA, nonostante l'intensificazione della specifica terapia.<sup>(10)</sup>

Abbiamo cercato inoltre di definire il ruolo specifico della riduzione del GFR e della presenza di albuminuria nella progressione del danno renale<sup>(11)</sup> con uno studio condotto su oltre 17.000 soggetti affetti da DMT2 ed eGFR>60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> al basale. La proporzione di individui con albuminuria al baseline era pressoché la medesima nei gruppi con eGFR al di sopra e al di sotto di 90 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (22.3 e 22.7%, rispettivamente). Rispetto ai pazienti con eGFR>90 ml/min/1.73m<sup>2</sup> e normoalbuminuria<sup>(11)</sup>, il rischio di sviluppare l'endpoint composito renale (sviluppo di stadio 3 della MRC o riduzione del GFR di oltre il 30% dal basale), era aumentato del 67% (odds ratio, OR 1.67) nei soggetti con albuminuria e eGFR basale>90 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Il valore dell'OR aumentava progressivamente a 2.9 negli individui con normoalbuminuria e valori di eGFR tra 90 e 60 ml/min /1.73m<sup>2</sup>, fino a 5.2 in caso di concomitante albuminuria e riduzione dell'eGFR tra valori di 90 e

60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Per ogni livello di eGFR, la presenza concomitante di albuminuria comportava un elevato rischio renale, e anche modeste riduzioni del GFR sembravano associarsi a un maggior rischio renale a lungo termine. Infatti, due terzi dei soggetti che hanno sviluppato valori di eGFR<60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> non presentavano albuminuria al basale.<sup>(11)</sup> È probabile che il largo utilizzo nella terapia della ND di farmaci bloccanti il sistema renina-angiotensina abbia contribuito alla comparsa di fenotipi clinici differenti di MRC.

## Iperensione arteriosa e rischio renale

È noto che la terapia antiipertensiva e la riduzione dei valori di PA ritardano la progressione della MRC nel DMT2<sup>(9)</sup>. A tal proposito abbiamo intrapreso, sempre tramite l'analisi del database degli Annali AMD<sup>(12)</sup>, uno studio prospettico, condotto su circa 13.000 soggetti affetti da DT2, con l'obiettivo di valutare la relazione tra mantenimento nel tempo di valori pressori a target (ovvero ≥75% delle visite con valori di PAS e PA diastolica (PAD) rispettivamente <140/85 mmHg) e l'incidenza di outcome renali. Al basale, il 28% dei pazienti (n=3.612) aveva valori di PA a target. Nel periodo di follow-up, il 37% dei pazienti ha sviluppato MRC, il 16% un ridotto eGFR e il 27% albuminuria. I soggetti che non sono riusciti a raggiungere e mantenere nel tempo i valori pressori a target, al termine del periodo di studio hanno mostrato un aumento del rischio di sviluppare MRC (OR 1.38, p<0.001), ridotti valori di eGFR (OR 1.18, p=0.03) e albuminuria (OR 1.47, p<0.001) [12]. Tuttavia, nonostante una riduzione ottimale della PA, il rischio renale residuo rimaneva elevato nei pazienti con DT2 e IA. Con tale studio in condizioni di real-life abbiamo dimostrato quindi come, al fine di ottenere protezione renale, non solo è importante raggiungere i target pressori definiti dalle linee guida, ma è necessario anche che tali target vengano mantenuti nel corso del tempo.

Anche le variazioni nel tempo dell'albuminuria hanno un ruolo nel determinare il danno renale e la sua progressione<sup>(13)</sup>. Per questo motivo, analizzando una coorte di 12.611 soggetti ipertesi e diabetici di tipo 2 già in terapia antiipertensiva, con normale eGFR al basale<sup>(14)</sup>, abbiamo potuto documentare come la comparsa di danno renale al follow-up era certamente più elevata nei pazienti con albuminuria persistente ma, rispetto a questi, era minore

nei pazienti in cui nel periodo basale di osservazione l'albuminuria regrediva a normoalbuminuria. Se ne deduce che, nella normale pratica clinica, l'albuminuria può essere considerata una guida nell'ottimizzazione delle strategie terapeutiche per rallentare la progressione del danno renale.

Altro aspetto clinico rilevante nei soggetti affetti da DMT2 a elevato rischio renale è la compresenza dell'"ipertensione arteriosa resistente" o refrattaria (IAR), una condizione caratterizzata dalla presenza di valori pressori al di sopra dei limiti dei valori di riferimento raccomandati, nonostante la compliance adeguate modificazioni dello stile di vita e a una terapia farmacologica costituita da almeno tre classi di farmaci prescritti a dosi ottimali, una delle quali è rappresentata da un diuretico<sup>(15)</sup>.

Una nostra analisi del database degli Annali AMD condotta su circa 30.000 individui affetti da DMT2 e IA, con normali valori di eGFR al basale, ha valutato l'associazione tra valori pressori a stabilmente a target nel tempo (ovvero PA<140/90 mmHg nel 75% delle visite) e incidenza di eGFR<60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> e/o riduzione dell'eGFR≥30% rispetto ai livelli di partenza<sup>(16)</sup>. I soggetti con IAR hanno mostrato un rischio aumentato di sviluppare entrambi gli outcome renali (OR aggiustati 1.31 e 1.43; p<0.001, rispettivamente) rispetto a quelli senza IAR. Sembra, quindi, che in condizioni di real-life la presenza di IAR in soggetti diabetici e ipertesi aumenti il rischio di sviluppare MRC e/o un declino dell'eGFR clinicamente rilevante. Tuttavia nello studio è emerso come il controllo pressorio si associava a un rischio aumentato del 30% di sviluppare outcome renali avversi. L'importanza clinica della IAR è motivata dall'osservazione che questa patologia può determinare una prognosi peggiore rispetto a quella della IA essenziale, in particolare quando si raggiunga un controllo pressorio adeguato attraverso l'impiego rigoroso di una terapia farmacologica antipertensiva. La relazione tra target dei valori pressori e funzione renale, sembrerebbe essere a forma di J, almeno a livelli molto bassi, con valori di PAS ottimali tra 120 e 140 mmHg. È il concetto di a "curva a J", secondo la quale i benefici di ridurre la PAS o la PAD a valori marcatamente bassi sono inferiori rispetto ad una riduzione dei valori pressori verso target più moderati<sup>(17)</sup>. Il rischio renale associato all'IAR appare evidente anche in pazienti affetti già da MRC<sup>(18)</sup>.

## Dislipidemia diabetica

La dislipidemia associata al diabete o "aterogena" è un fattore di rischio indipendente per MRC in pazienti diabetici con valori di PA e di glicemia a tar-

get<sup>(19)</sup>. Il diabete, in particolare, sembra associato a un'alterazione nella composizione delle sottopopolazioni delle HDL e conseguenti processi di glomerulosclerosi e di danno tubulo-interstiziale<sup>(20-21)</sup>. L'analisi del database degli Annali AMD ha permesso di evidenziare come livelli di colesterolo HDL <40 mg/dl negli uomini e <50 mg/dl nelle donne e livelli di trigliceridi superiori a 150 mg/dl fossero predittori indipendenti di ND<sup>(22)</sup>.

Anche nei soggetti con DMT2 a elevato rischio cardiovascolare partecipanti a questo studio, bassi livelli basali di colesterolo HDL erano predittori indipendenti di sviluppo e di progressione di ND, ma non di retinopatia.

I dati a oggi disponibili suggeriscono l'opportunità di valutare attentamente l'assetto lipidico dei soggetti diabetici, al fine di ridurre il rischio non solo di complicanze macroangiopatiche, ma anche di microangiopatia<sup>(19)</sup>. Appare quindi sempre più evidente che una gestione complessiva, che non si limiti al raggiungimento dei valori target di glicemia, ma che coinvolga tutti i possibili fattori di rischio associati, quali l'IA, l'obesità e la dislipidemia, consenta di prevenire le complicanze sia macro- che microangiopatiche del diabete.

## Acido urico e sindrome metabolica

Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato che l'acido urico sierico è un predittore di insorgenza e progressione di malattia renale<sup>(23)</sup>.

Tramite l'analisi del database degli Annali AMD, abbiamo valutato in circa 14.000 pazienti l'associazione tra diversi quintili di acido urico sierico al basale e la comparsa e la progressione del danno renale al follow-up<sup>(24)</sup>. Dopo 4 anni di osservazione, il 7.9% dei pazienti presentava insufficienza renale (eGFR <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) con normoalbuminuria; il 14.1% aveva albuminuria, ma eGFR ≥60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e il 2.0% presentavano entrambe le componenti. L'incidenza di insufficienza renale cresceva progressivamente nei differenti quintili di acido urico. Rispetto al quintile più basso di uricemia il rischio di sviluppare insufficienza renale era rispettivamente 1.46 (IC al 95% 1.14-1.88; p=0.003); 1.44 (IC al 95% 1.11-1.87; p=0.006), 1.95 (IC al 95% 1.48-2.58; p<0.001) e 2.61 (IC 95% 1.98-3.42; p<0.001) per il secondo, terzo, quarto, e quinto quintile rispettivamente. L'uricemia risultava significativamente associata anche alla comparsa di albuminuria, ma questo solo in presenza di

ridotto GFR. Questa analisi ci ha permesso di concludere che l'iperuricemia è fortemente predittiva di comparsa di danno renale in una popolazione di soggetti italiani affetti da DMT2.

Un'ulteriore analisi su 14.000 pazienti affetti da DT2 e normale funzione renale e albuminuria, è stata eseguita per valutare se sindrome metabolica e iperuricemia, che generalmente si associano, contribuissero indipendentemente allo sviluppo di MRC<sup>(25)</sup>. L'incidenza di un ridotto eGFR era più elevata nei soggetti con iperuricemia indipendentemente dalla presenza concomitante o assenza di sindrome metabolica (21%, OR 1.30, p=0.009 e 20%; 1.57, p<0.000, rispettivamente), mentre l'albuminuria si sviluppava più frequentemente se le due patologie coesistevano (32%, OR 1.25, p=0.005) rispetto al gruppo di riferimento<sup>(25)</sup>. Nel complesso, questi risultati evidenziano che iperuricemia e sindrome metabolica svolgono entrambi un ruolo dannoso a livello renale, e sono predittori indipendenti di MRC.

## Variabilità dei fattori di rischio

Negli ultimi anni grazie soprattutto ai lavori del gruppo di Ceriello, si è consolidata l'ipotesi che la variabilità glicemica contribuisca allo sviluppo delle complicanze vascolari del diabete, persino in soggetti con valori di HbA1c a target<sup>(26)</sup>.

Fluttuazioni ripetute della glicemia generano un aumento dei livelli circolanti di citochine infiammatorie rispetto all'effetto di una glicemia stabilmente elevata, e sono in grado di causare stress ossidativo e disfunzione endoteliale sia in soggetti normali che nei soggetti affetti da DMT2<sup>(27)</sup>.

Noi abbiamo voluto valutare se, oltre alla variabilità glicemica, anche quella di altri fattori di rischio quali assetto lipidico, PA, uricemia, potesse avere un ruolo nello sviluppo di albuminuria o MRC<sup>(28)</sup>. I risultati di questa analisi hanno documentato come la variabilità dei livelli di HbA1c era associata a un rischio più elevato di sviluppare albuminuria (hazard ratio [HR] del quartile superiore = 1.3; IC al 95% 1.1-1.6). Le variabilità di uricemia, c-LDL, c-HDL, PAS e PAD sono risultati fattori predittori del declino dell'eGFR.

## Conclusioni

La MRC è altamente prevalente anche tra i pazienti con DMT2. Il database dell'AMD sta offrendo opportunità uniche per la caratterizzazione

della storia naturale della malattia in un setting di real-life. Grazie anche alla serie di studi qui succintamente presentati, oggi abbiamo migliorato molto le nostre conoscenze dei diversi fenotipi di danno renale e dei relativi fattori di rischio. Tutto questo consentirà nel prossimo futuro un'ottimizzazione delle strategie preventive e terapeutiche di questa grave complicanza diabetica al fine di ridurre progressivamente il numero di pazienti che progrediscono verso l'insufficienza renale terminale o che sviluppano eventi cardiovascolari.

**Conformità agli standard etici.** Tutte le procedure adoperate in studi che coinvolgono esseri umani erano in accordo agli standard dei Comitati Etici e con la dichiarazione di Helsinki del 1964 e successive modifiche o standard etici comparabili.

**Consenso informato.** Per questo tipo di studio non è richiesto il consenso informato.

## Bibliografia

1. Koye DN, Shaw JE, Reid CM et al. Incidence of chronic kidney disease among people with diabetes: a systematic review of observational studies. *Diabet Med* 34:887-901, 2017.
2. Reutens AT. Epidemiology of diabetic kidney disease. *Med Clin North Am* 97:1-18, 2013.
3. Krolewski AS. Progressive renal decline: the new paradigm of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 38:954-962, 2015.
4. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G et al. Renal Insufficiency in the Absence of Albuminuria and Retinopathy Among Adults With Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA* 25;289:3273-3277, 2003.
5. De Cosmo S, Lamacchia O, Pacilli A et al. Normoalbuminuric renal impairment and all-cause mortality in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 51:687-689, 2014.
6. Sasso FC, Chiodini P, Carbonara O et al. Nephropathy In Type 2 Diabetes Study Group. High cardiovascular risk in patients with Type 2 diabetic nephropathy: the predictive role of albuminuria and glomerular filtration rate. *The NID-2 Prospective Cohort Study. Nephrol Dial Transplant* 27:2269-2274, 2012.
7. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE et al. ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 20:1813-1821, 2009.
8. Gruppo di studio Annali AMD. [AMD Annals: a model of continuous monitoring and improvement of the quality of diabetes care]. *Epidemiol Prev* 35:18-26, 2011.
9. Viazzi F, Russo GT, Ceriello A et al. Natural history and risk factors for diabetic kidney disease in patients with T2D: lessons from the AMD-annals. *J Nephrol* 32:517-525, 2019.

10. De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A et al. AMD-Annals Study Group. Achievement of therapeutic targets in patients with diabetes and chronic kidney disease: insights from the Associazione Medici Diabetologi Annals initiative. *Nephrol Dial Transplant* 30:1526-1533, 2015.
11. Viazzi F, Piscitelli P, Giorda C et al. AMD Annals Study Group. Association of kidney disease measures with risk of renal function worsening in patients with hypertension and type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 31:419-426, 2017.
12. De Cosmo S, Viazzi F, Piscitelli P et al. AMDAnnals Study Group. Blood pressure status and the incidence of diabetic kidney disease in patients with hypertension and type 2 diabetes. *J Hypertens* 34:2090-8, 2016.
13. Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK et al. Changes in Albuminuria and Subsequent Risk of Incident Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 12: 1941-1949, 2017.
14. Viazzi F, Ceriello A, Fioretto P et al. AMD-Annals Study Group. Changes in albuminuria and renal outcome in patients with type 2 diabetes and hypertension: a real-life observational study. *J Hypertens* 36:1719-1728, 2018.
15. Braam B, Taler SJ, Rahman M et al. Recognition and Management of Resistant Hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol* 12:524-535, 2017.
16. Viazzi F, Piscitelli P, Ceriello A et al. AMD-Annals Study Group. Resistant hypertension, time-updated blood pressure values and renal outcome in type 2 diabetes mellitus. *J Am Heart Assoc* 6, pii: e006745, 2017.
17. Zanchetti A. Blood pressure targets of antihypertensive treatment: up and down the J-shaped curve. *Eur Heart J* 31:2837-2840, 2010.
18. Viazzi F, Greco E, Ceriello A et al. AMD-Annals Study Group. Apparent Treatment Resistant Hypertension, Blood Pressure Control and the Progression of Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *Kidney Blood Press Res* 43:422-438, 2018.
19. Molitch ME. Management of dyslipidemias in patients with diabetes and chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 1:1090-9, 2006.
20. Vaziri ND. Lipotoxicity and impaired high density lipoprotein-mediated reverse cholesterol transport in chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 20 (5 Suppl):S35-43, 2010.
21. Russo GT, Meigs JB, Cupples LA et al. Association of the Sst1 polymorphism at the APOC3 gene locus with variations in lipid levels, lipoprotein subclass profiles and coronary heart disease risk: the Framingham offspring study. *Atherosclerosis* 158:173-181, 2001.
22. Russo GT, De Cosmo S, Viazzi F et al; AMD-Annals Study Group. Plasma Triglycerides and HDL-C Levels Predict the Development of Diabetic Kidney Disease in Subjects With Type 2 Diabetes: The AMD Annals Initiative. *Diabetes Care* 39:2278-2287, 2016.
23. Gul A, Zager P. Does Altered Uric Acid Metabolism Contribute to Diabetic Kidney Disease Pathophysiology? *Curr Diab Rep* 18:18, 2018.
24. De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, et al; AMD-Annals Study Group. Serum Uric Acid and Risk of CKD in Type 2 Diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 10:1921-1929, 2015.
25. Viazzi F, Piscitelli P, Giorda C et al. AMD-Annals Study Group. Metabolic syndrome, serum uric acid and renal risk in patients with T2D. *PLoS One* 12:e0176058, 2017.
26. Hirsch IB. Glycemic Variability and Diabetes Complications: Does It Matter? Of Course It Does! *Diabetes Care* 38:1610-1614, 2015.
27. Ceriello A, Testa R, Genovese S. Clinical implications of oxidative stress and potential role of natural antioxidants in diabetic vascular complications. *Nutr Metab Cardiovasc* 26:285-92, 2016.
28. Ceriello A, De Cosmo S, Rossi MC et al. AMD-Annals Study Group, Variability in HbA1c, blood pressure, lipid parameters and serum uric acid, and risk of development of chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 19:1570-1578, 2017.