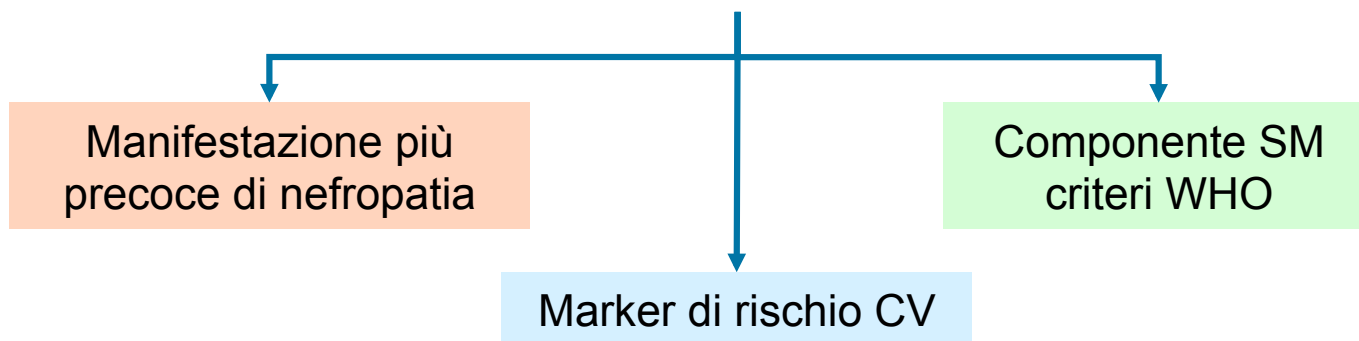


Premessa

Microalbuminuria

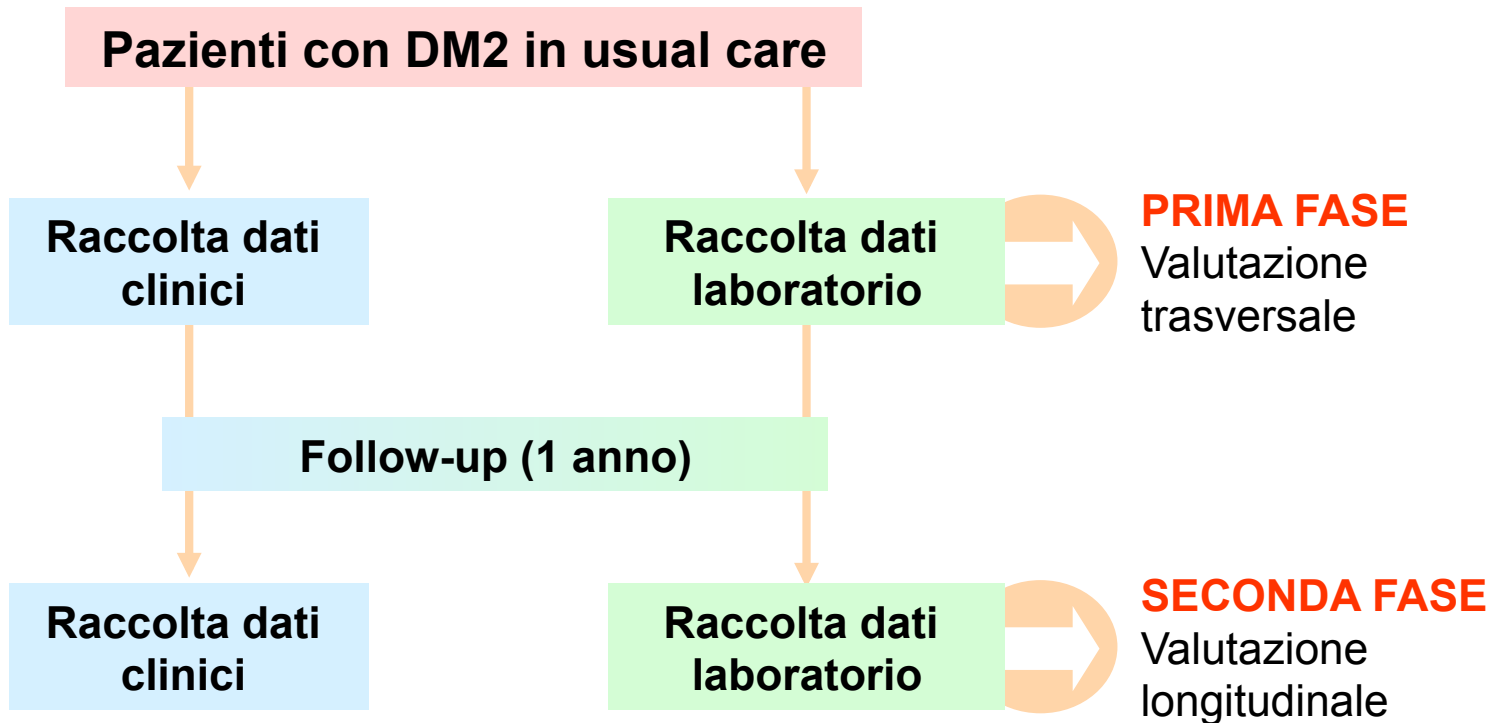


Al momento della diagnosi di diabete il 30% della popolazione presenta livelli aumentati di albumina nelle urine, di cui:

- ❖ Il 75% microalbuminuria
- ❖ Il 25% nefropatia diabetica conclamata

La MAU evolve a nefropatia diabetica, in assenza di interventi specifici, in circa il 30% dei pazienti diabetici, nella maggioranza dei casi entro 20-25 anni dall'esordio della malattia.

Disegno dello studio



Obiettivi – fase 1

- Valutare la prevalenza di MAU in pazienti con DM2 routinariamente seguiti dai SdD italiani
- Identificare i fattori correlati alla MAU
- Identificare specifici sottogruppi di pazienti a rischio particolarmente elevato di presentare MAU

Reclutamento

55 Servizi di Diabetologia **36**
Pazienti / centro

Periodo di reclutamento:
Novembre 2004 – Maggio 2005



Campionamento di casi consecutivi:

PRIMA SETTIMANA: i primi 6 pazienti eleggibili del lunedì, martedì e mercoledì

SECONDA SETTIMANA: i primi 6 pazienti eleggibili del mercoledì, giovedì e venerdì

Criteri di eleggibilità

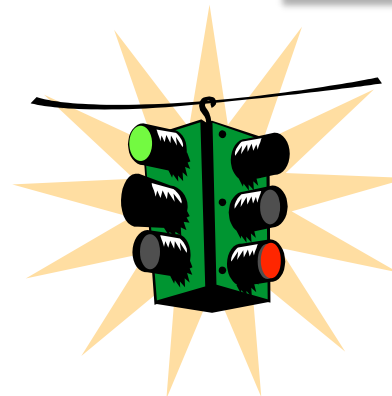
Criteri d'inclusione

Diagnosi di DM2

Età 18-80 anni

Entrambi i sessi

Consenso informato



Criteri di esclusione

Diagnosi di DM1

Ciclo mestruale

Infezioni vie urinarie

Nefropatia diabetica conclamata

Rifiuto del consenso informato

Misure centralizzate

- **Rapporto albuminuria/creatininuria (ACR):**

Microalbuminuria = ACR: 30-299 mg/g

Macroalbuminuria = ACR: ≥ 300 mg/g

- **Infezioni delle vie urinarie:**

Presenza di nitriti o leucociti ≥ 250 leuc/ml

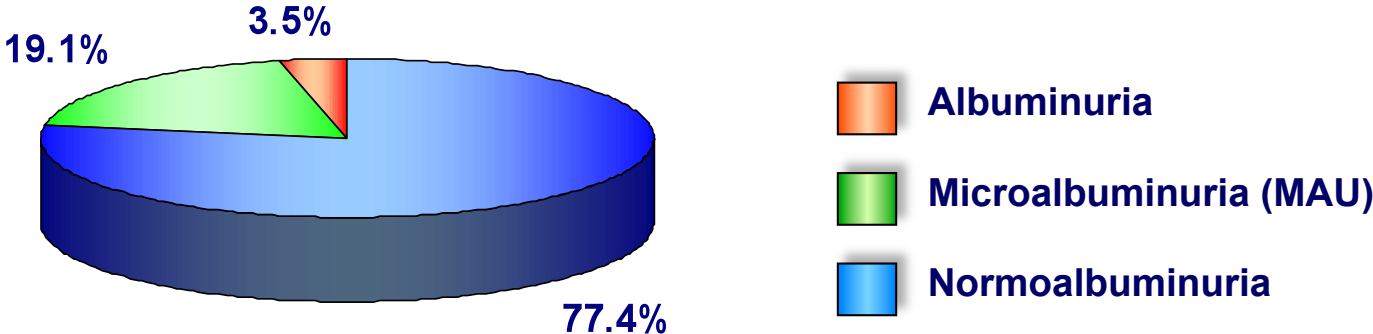
Risultati

Pazienti arruolati
1841



Pazienti analizzati
1613

Tasso d'infezioni delle vie urinarie (presenza di nitriti o leucociti ≥ 250 leuc/ml)
12.4%
(228 pazienti)



Microalbuminuria = ACR: 30-299 mg/g
Macroalbuminuria = ACR: ≥ 300 mg/g

Risultati

Caratteristiche al
baseline in accordo alla
presenza di MAU

Variable	Normoalb.	MAU	p*
Maschi	58.5%	63.6%	0.1
Età (aa)	62.9±9.1	65.0±9.2	<0.0001
Durata diabete (aa)	9.4±6.0	11.7±9.9	<0.0001
HbA1c (%)	7.3±1.5	7.8±1.6	<0.0001
Circonferenza vita (cm)			
Maschi	101.7±12.4	104.4±11.6	0.002
Femmine	99.5±12.8	101.9±13.4	0.02
Fumo	13.9%	17.0%	0.37
Ipertensione	61.6%	73.6%	<0.0001
Dislipidemia	54.0%	54.7%	0.8
Sindrome metabolica (ATP-III)	74.3%	85.3%	0.03
Retinopatia	15.2%	28.8%	<0.0001
Placche diabetiche	3.3%	5.0%	0.17
Complicanze CV	18.6%	24.9%	0.01

Risultati

Analisi
multivariata

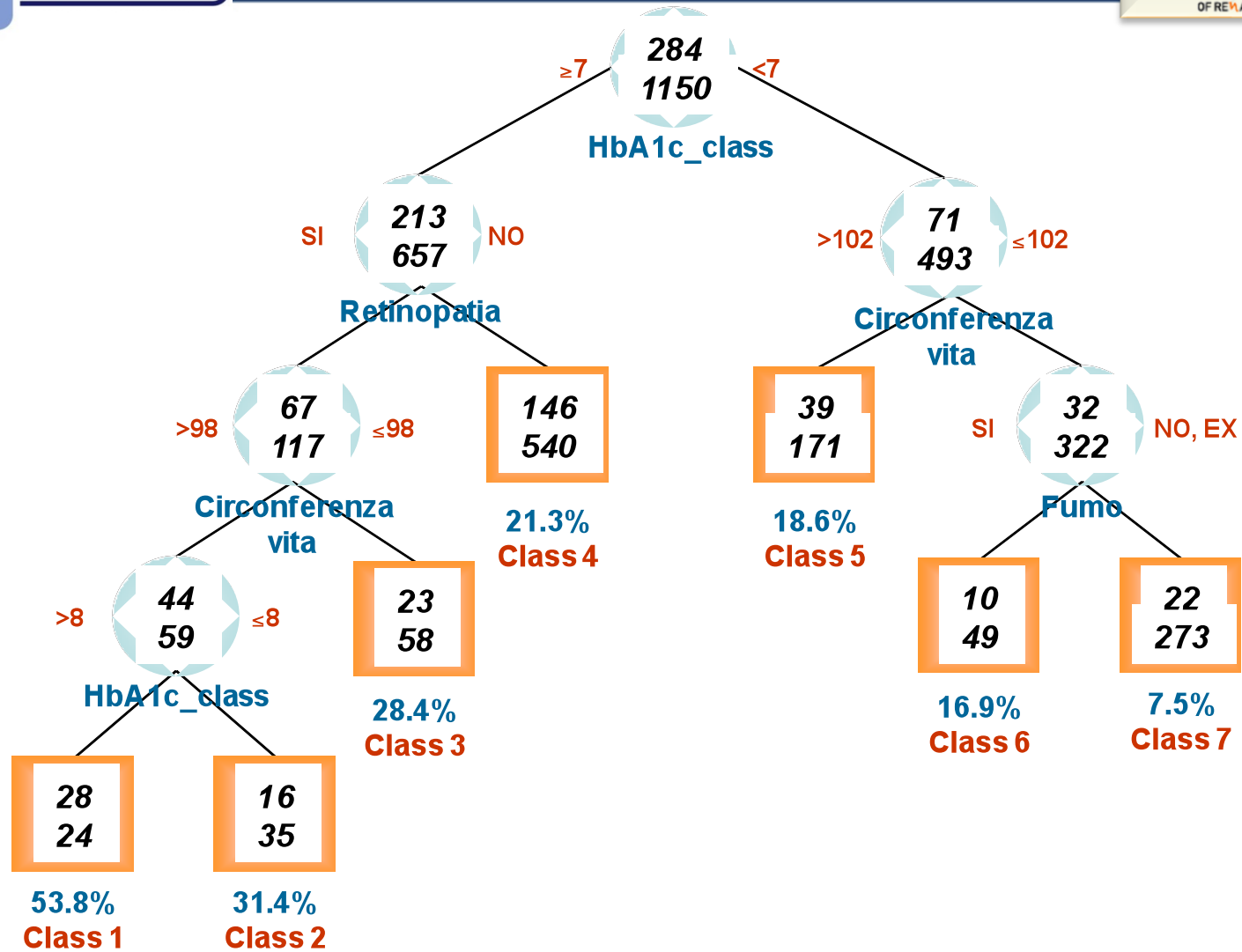
<i>Covariate</i>	<i>OR</i>	<i>95%CI</i>
<i>Maschi</i>	1.49	1.09-2.08
<i>Età</i>	1.03	1.01-1.05
<i>HbA1c</i>		
<7	1.0	
7-8	1.48	1.02-2.17
>8	2.20	1.49-3.23
<i>Trattamento antidiabetico</i>		
<i>Dieta e lifestyle</i>	1.0	
<i>Ipoglicemizzanti orali</i>	2.17	1.12-4.19
<i>Ipoglicemizzanti orali + Insulina</i>	2.78	1.27-6.06
<i>Insulina</i>	3.12	1.45-6.69
<i>PA sistolica (by 5 mmHg)</i>	1.06	1.02-1.11
<i>Circonferenza vita (by 5 cm)</i>	1.07	1.01-1.13
<i>Fumo</i>		
NO	1.0	
EX	0.86	0.61-1.22
SI	1.72	1.12-2.64
<i>HDL-colesterolo</i>		
>60	1.0	
50-60	1.47	0.94-2.31
<50	1.67	1.00-2.81
<i>Retinopatia</i>	1.57	1.10-2.24

Risultati

Analisi RECPAM

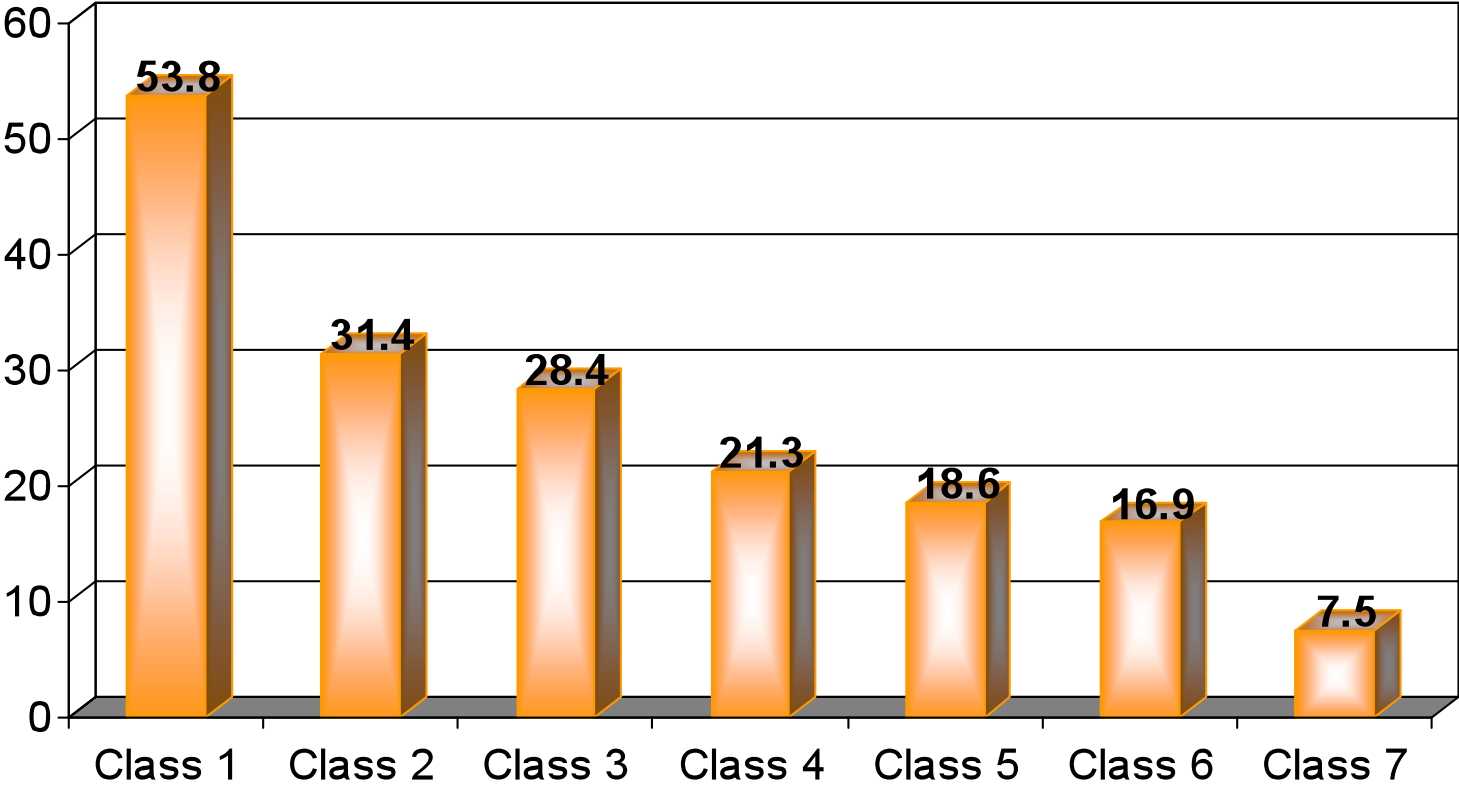
- **RECURSIVE Partitioning and AMalgamation (RECPAM).**
- **Tecnica di regressione multivariata ad albero.**
- **Permette di identificare particolari sottogruppi/classi di pazienti che mostrano una probabilità più elevata di presentare MAU.**
- **Ad ogni iterazione l'algoritmo sceglie la variabile (e il livello di splitting) che massimizza la differenza nel rischio di MAU.**
- **L'età e la pressione arteriosa sistolica sono state testate nel modello come predittori globali.**

Risultati

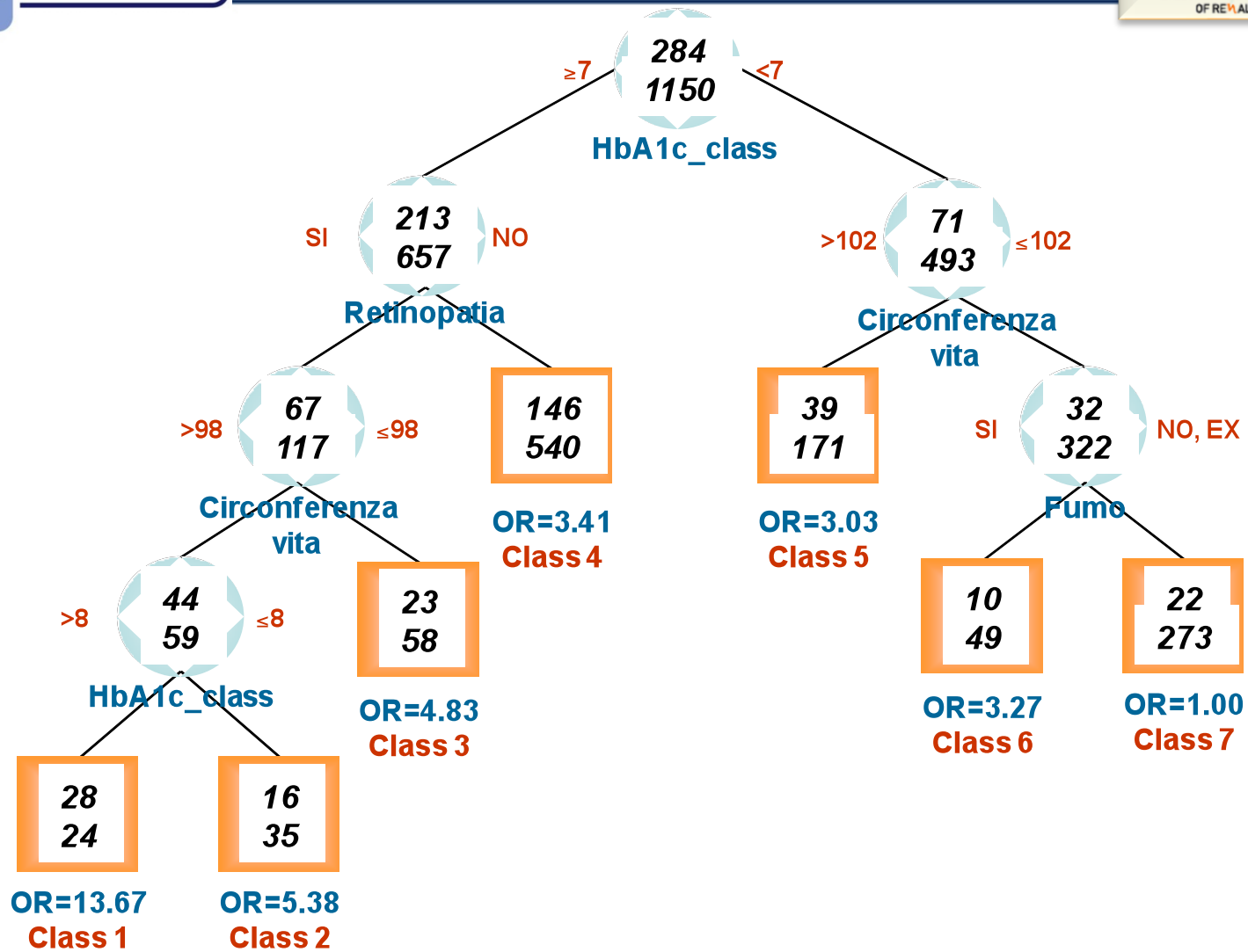


Risultati

Prevalenza di MAU nelle classi identificate



Risultati



Risultati

	OR=13.67 HbA1c>8 Vita>98 Retinopatia	OR=5.38 HbA1c≤8 Vita>98 Retinopatia	OR=4.83 HbA1c>7 Vita≤98 Retinopatia	OR=3.41 HbA1c≥7 No Retinopatia	OR=3.03 HbA1c<7 Vita>102	OR=3.27 HbA1c<7 Vita ≤ 102 Fumo	OR=1.00 HbA1c<7 Vita ≤ 102 No fumo	p-value
n	52	51	81	686	210	59	295	
Maschi	42.3%	62.7%	54.3%	59.1%	73.8%	71.2%	56.7%	<0.0001
Età	65.7±7.5	65.0±7.0	65.2±8.3	63.2±9.2	60.5±9.5	57.2±10.1	63.6±8.9	<0.0001
Durata del diabete	16.7±6.8	15.0±9.3	18.3±8.7	10.1±7.9	6.6±6.6	6.5±6.1	7.3±6.9	<0.0001
HbA1c	9.4±1.4	7.5±0.3	8.9±1.5	8.3±1.2	6.2±0.6	6.1±0.7	6.1±0.6	<0.0001
Tratt: Dieta	0	0	2.6%	7.5%	18.7%	29.1%	25.5%	<0.0001
Ipo.oral	32.7%	48.8%	35.1%	69.9%	71.5%	60.0%	67.3%	
Ipo.or.+Ins.	30.8%	14.0%	28.6%	12.4%	6.2%	7.3%	4.7%	
Insulina	36.5%	37.2%	33.8%	10.2%	3.6%	3.6%	2.5%	<0.0001
Fumo: No	67.3%	52.9	71.3%	58.1%	51.7%	0	73.4	
Ex	28.8%	29.4%	22.5%	26.7%	36.4%	0	26.6%	
Si	3.8%	17.6%	6.3%	15.2%	12.0%	100%	0	
Ipertensione	75.0%	80.4%	72.8%	63.0%	69.5%	49.2%	64.6%	0.004
PAS	142.0±13.6	141.7±15.9	138.2±15.9	138.6±16.7	139.6±17.1	132.0±13.6	137.0±16.9	0.009
PAD	82.3±7.7	80.1±7.2	77.8±9.3	80.3±9.0	81.9±9.2	78.5±6.5	79.9±7.9	0.002
Circonferenza vita	110.0±9.7	111.0±10.1	90.3±6.3	101.3±12.4	112.1±10.8	92.8±7.7	92.9±7.1	<0.0001
BMI	32.4±5.4	32.4±4.2	26.0±3.1	29.6±4.9	32.1±4.6	26.5±2.4	26.9±3.3	<0.0001
Trigliceridi	177.7±75.2	164.8±77.3	160.1±105.8	174.2±111.5	180.7±135.1	143.4±121.8	145.8±78.2	0.002
ACE-I. e/o Sartani	63.5%	66.7%	69.1%	51.5%	54.3%	37.3%	49.5%	0.0009
Statine	42.3%	27.5%	33.3%	35.4%	32.4%	32.2%	31.2%	0.6
Retinopatia	100	100	100	0	11.9%	1.7%	9.9%	<0.0001
Piede	15.4%	5.9%	3.7%	3.5%	4.3%	3.4%	1.4%	0.0003
Evento CV	25.0%	26.0%	30.0%	20.8%	18.1%	22.0%	15.2%	0.07

Risultati

Analisi
multivariata
finale

Covariate	OR	95%IC
<i>Età</i>	1.03	1.01-1.04
<i>PA sistolica (by 5mmHg)</i>	1.05	1.01-1.10
<i>Trattamento antidiabetico</i>		
<i>Dieta e lifestyle</i>	1.0	
<i>Ipoglicemizzanti orali</i>	2.29	1.19-4.40
<i>Ipoglicemizzanti orali + Insulina</i>	3.08	1.45-6.56
<i>Insulina</i>	3.12	1.48-6.58
<i>HDL-cholesterol</i>		
>60	1.0	
50-60	1.5	0.98-2.31
<50	1.89	1.17-3.08
<i>Recpam class</i>		
7	1.0	
6	3.37	1.47-7.74
5	2.71	1.53-4.79
4	2.88	1.78-4.67
3	3.49	1.76-6.91
2	3.74	1.74-8.05
1	9.61	4.60-20.09

Conclusioni fase 1

- **All'interno di una popolazione di soggetti con DM2, il rischio di MAU può variare di 10 volte.**
- **La presenza di retinopatia, soprattutto se associata a cattivo controllo metabolico e obesità viscerale, rappresenta il fattore di rischio più importante.**
- **Fra i soggetti senza retinopatia, il rischio di MAU è considerevolmente aumentato in presenza di cattivo controllo metabolico, obesità viscerale o fumo.**
- **Elevati valori pressori e bassi livelli di HDL ulteriormente aumentano il rischio di MAU in tutti i sottogruppi identificati.**

Nephrol Dial Transplant 2008; 23:1278-1284

Nephrol Dial Transplant (2008) 23: 1278–1284
doi: 10.1093/ndt/gfm798
Advance Access publication 26 November 2007



Original Article

Identifying patients with type 2 diabetes at high risk of microalbuminuria: results of the DEMAND (*Developing Education on Microalbuminuria for Awareness of renal and cardiovascular risk in Diabetes*) Study*

Maria C.E. Rossi¹, Antonio Nicolucci¹, Fabio Pellegrini¹, Marco Comaschi², Antonio Ceriello³, Domenico Cucinotta⁴, Carlo Giorda⁵, Umberto Valentini⁶, Giacomo Vespasiani⁷ and Salvatore De Cosmo⁸

¹Department of Clinical Pharmacology and Epidemiology, Consorzio Mario Negri Sud, S. Maria Imbaro, CH, ²Department of Internal Medicine, La Colletta Hospital, Genoa, Italy, ³Warwick Medical School, University of Warwick, Coventry, UK, ⁴Department of Internal Medicine, Policlinico Universitario, Messina, ⁵Metabolism and Diabetes Unit ASL 8, Regione Piemonte, Chieri (TO), ⁶Diabetologic Unit, Spedali Civili di Brescia, Brescia, ⁷Diabetes and Metabolism Unit, Madonna del Soccorso Hospital, San Benedetto del Tronto, AP and ⁸Unit of Endocrinology, Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, FG, Italy

Abstract

Background. We evaluated to what extent the presence of risk factors and their interactions increased the likelihood

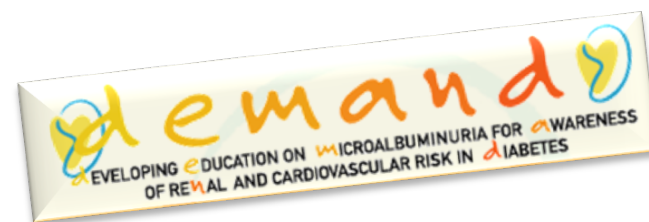
of microalbuminuria (MAU) among individuals with type 2 diabetes.

Methods. Fifty-five Italian diabetes outpatient clinics enrolled a sample of patients with type 2 diabetes, without urinary infections and overt diabetic nephropathy. A morning spot urine sample was collected to centrally determine the urinary albumin/creatinine ratio (ACR). A tree-based regression technique (RECPAM) and mul-

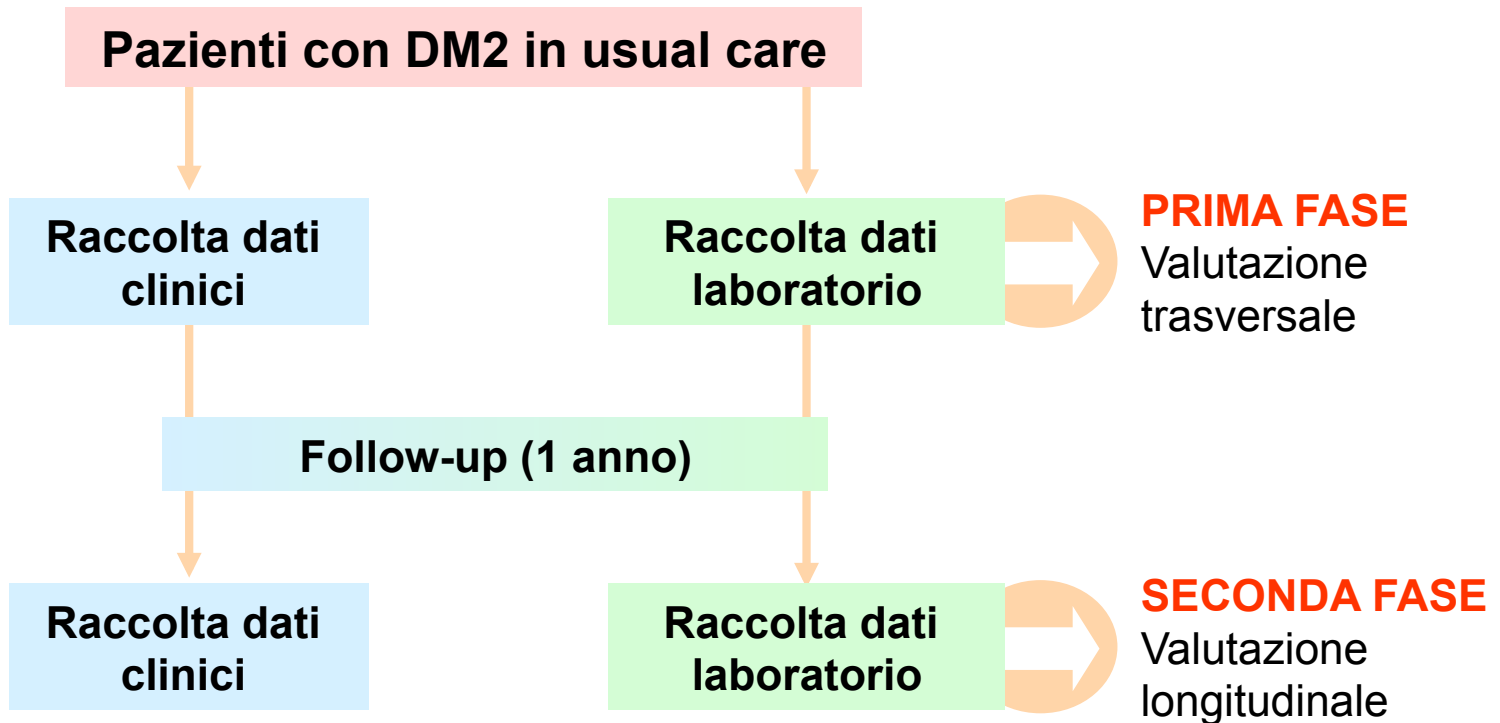
*List of investigators: G. Brandoni—Ancona; L. Gentile, S. Guidi—Asti; V. Paciotti, P. Alfidi—Avezzano (AQ); A. Sforza, V. Chiarini—Bologna; L.



I risultati della seconda fase dello STUDIO DEMAND: i predittori della regressione e della progressione del danno renale



Disegno dello studio



Obiettivi – fase 2

Tasso di **regressione** del danno renale (espresso come diminuzione di almeno il **50%** del valore di **ACR** rispetto a quello riscontrato al baseline)

Tasso di **progressione** del danno renale (espresso come aumento di almeno il **50%** del valore di **ACR** rispetto a quello riscontrato al baseline)

Identificazione dei **fattori predittivi** della progressione e della regressione

Risultati

1841 soggetti arruolati



1289 soggetti rivisti al follow-up



1019 soggetti analizzabili per
la seconda fase



Pazienti esclusi dalle analisi:

112 (8.7%) soggetti
con infezioni delle vie urinarie

59 (4.6%) soggetti
con dati incompleti

99 (7.7%) soggetti
esclusi alla prima fase per
infezioni delle vie urinarie e/o
macroalbuminuria

Mediana di follow-up:

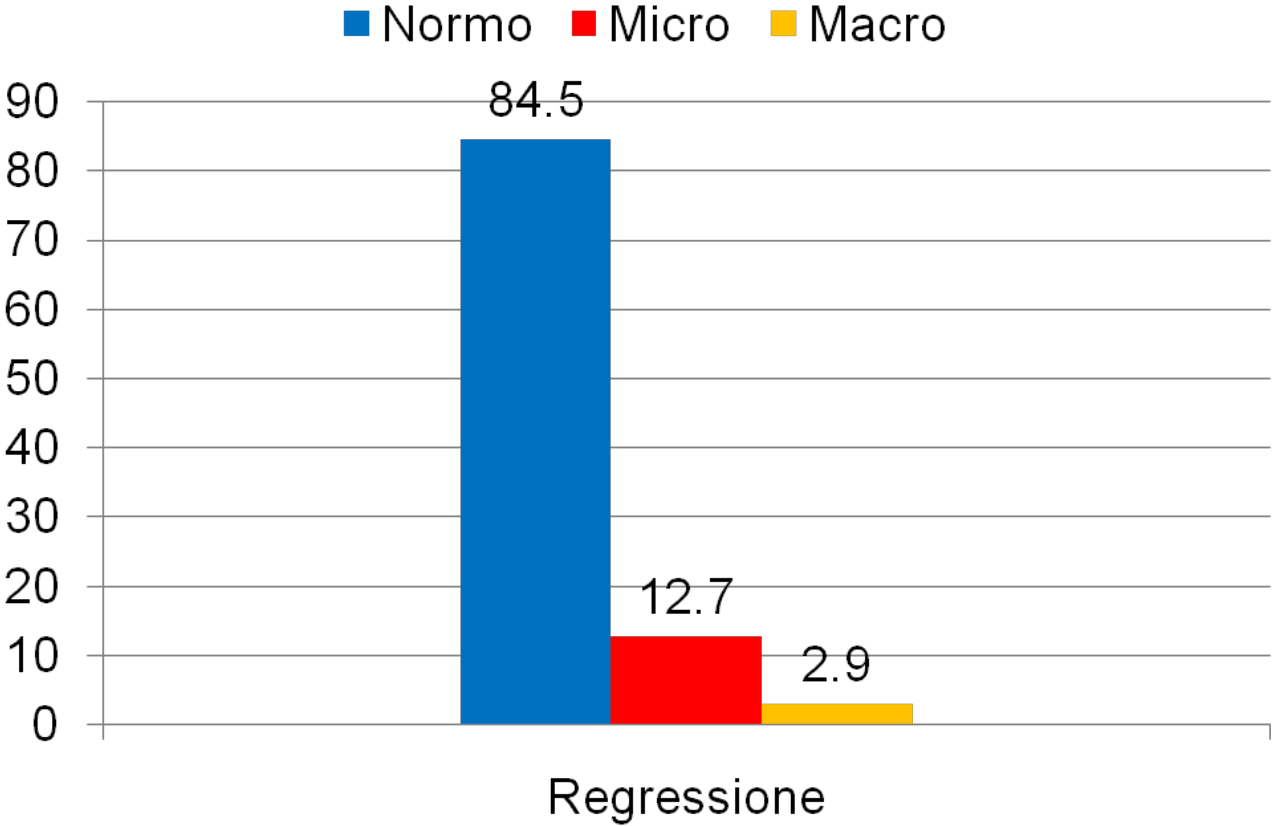
12.0 (9.0-24.0) mesi

Risultati

Tasso di regressione
(decremento ACR \geq 50%)
23.7%
(241 su 1019 pazienti)

Risultati

Distribuzione dei pazienti (%) per classe di danno renale al baseline



Risultati

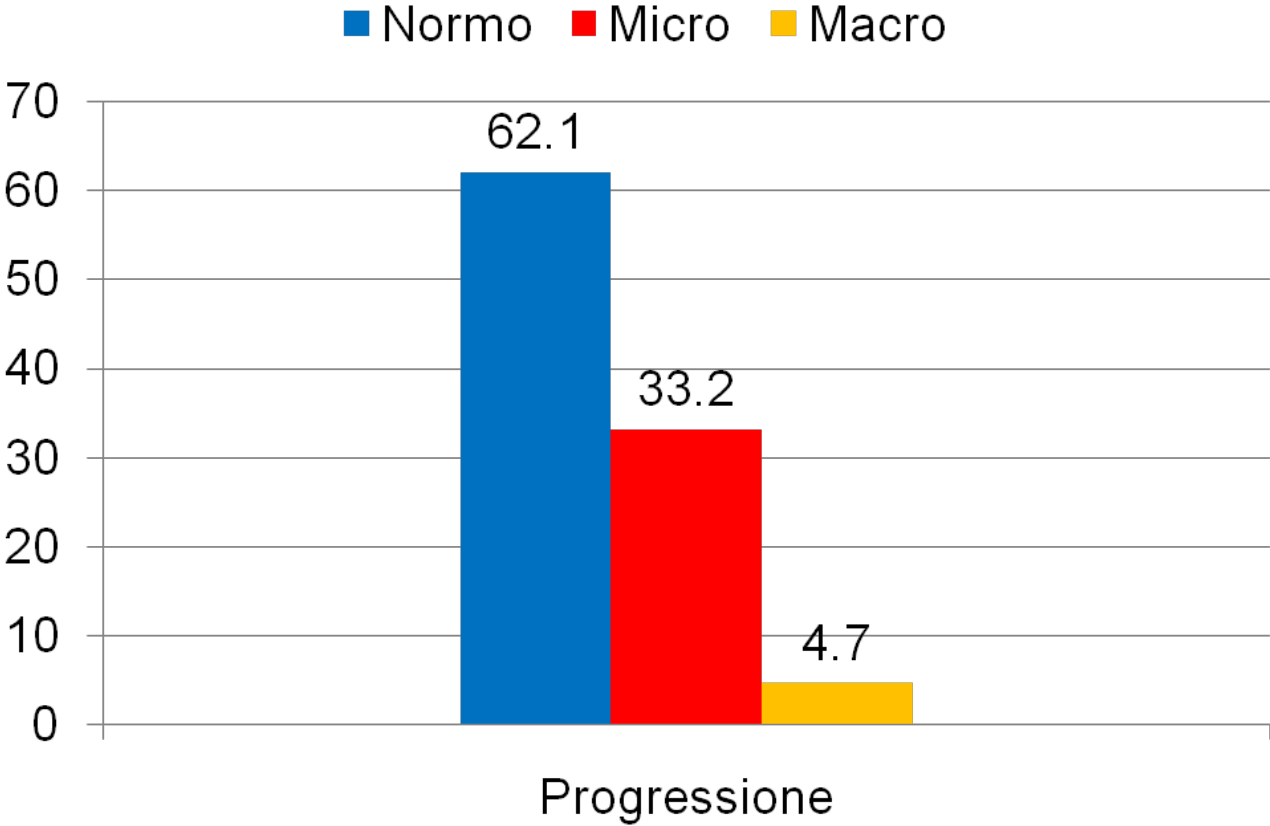
**Tasso di progressione
(aumento ACR \geq 50%)**

27.0%

(275 su 1019 pazienti)

Risultati

Distribuzione dei pazienti (%) per classe di danno renale al baseline



Risultati

	Stable (N=503)	Regression (N=241)	Progression (N=275)	P (regression vs. stable)	P (progression vs. stable)
Males	62.1	61.8	69.3	0.95	0.04
HbA1c (%)	7.2±1.4	7.4±1.4	7.5±1.6	0.006	0.01
BMI (kg/m ²)	28.9±4.9	29.6±4.9	29.3±4.7	0.02	0.17
Δ BMI	0 [-1.2;1.5]	0 [-1.5;1.5]	0.3 [-1.1;1.8]	0.22	0.02
Waist circ. (cm)	100.3±13.4	102.5±11.8	102.2±13.4	0.008	0.08
Δ WC	0 [-7;9]	0 [-8;6]	0 [-4;7]	0.04	0.35
Hypertension	59.6	66.8	61.8	0.06	0.54
SBP (mmHg)	138±17	140±16	140±17	0.09	0.19
Triglyc.(mg/dl)	156±82	173±94	181±144	0.06	0.41
HDL-C (mg/dl)	50.2±12.7	47.7±12.0	47.9±12.0	0.09	0.08
LDL-C (mg/dl)	127±36	122±39	118±37	0.18	0.04
Treatment:					
Diet	15.0	10.4	7.9		
Oral agents	66.6	64.3	67.0	0.06	0.007
Insulin + OAs	9.1	14.9	10.1		
Insulin	9.3	10.4	15.0		

Caratteristiche della popolazione – parte 1

Risultati

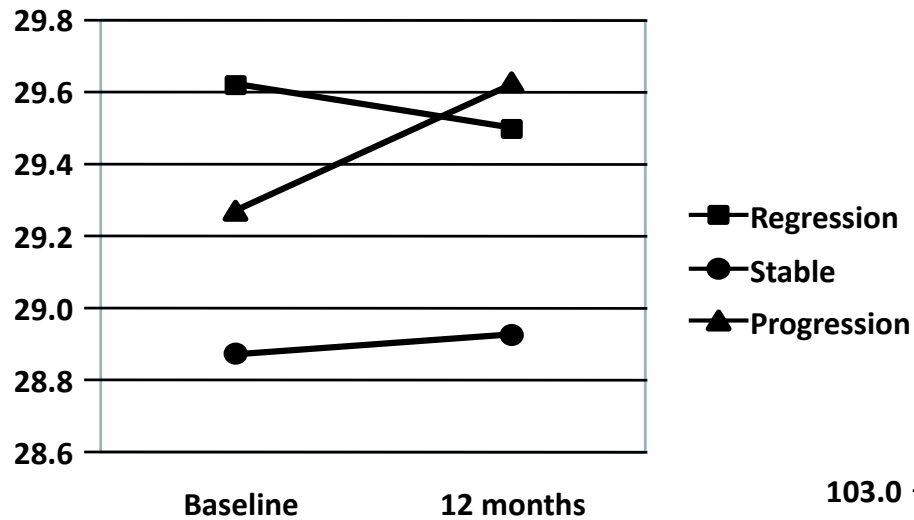
	Stable (N=503)	Regression (N=241)	Progression (N=275)	P (regression vs. stable)	P (progression vs. stable)
ACE-Inhibitors and/or ARBs at baseline	48.9	53.9	51.6	0.20	0.47
Start of ACE- Inhibitors and/ or ARBs during the study	12.1	12.0	13.1	0.39	0.59
Statins	34.4	36.5	36.0	0.57	0.65
Retinopathy	15.5	21.6	18.5	0.04	0.28
ACR (mg/g)	0 [0;57.5]	16.9 [3.7;140.2]	3.3 [0;67.8]	<0.0001	<0.0001
Δ ACR	0 [-4;1.4]	-14.5 [-106;-4]	17.1 [3.6;297]	<0.0001	<0.0001

Data are means±DS or median [10th– 90thpercentile] for continuous variables and percentage for categorical ones. * χ^2 test for categorical variables and Kruskal-Wallis test for continuous variables

Caratteristiche della popolazione – parte 2

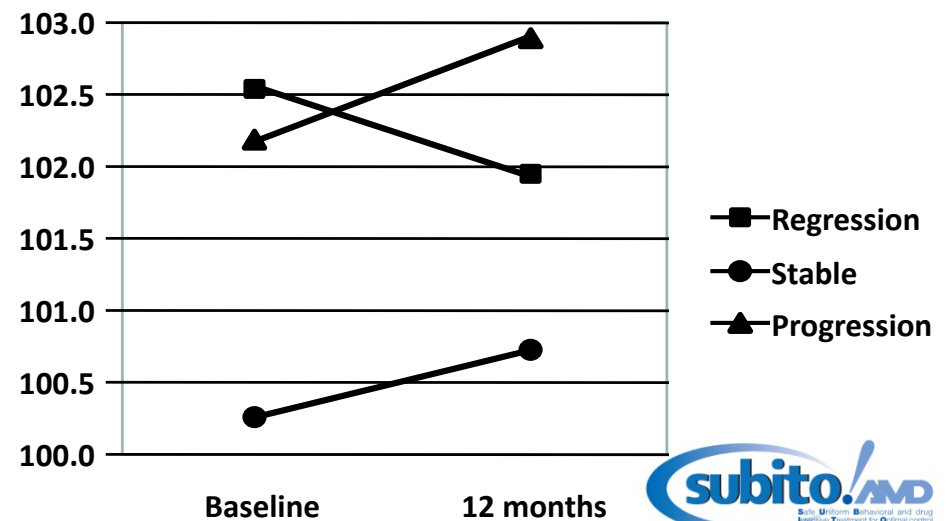
Risultati

BMI (Kg/m²)



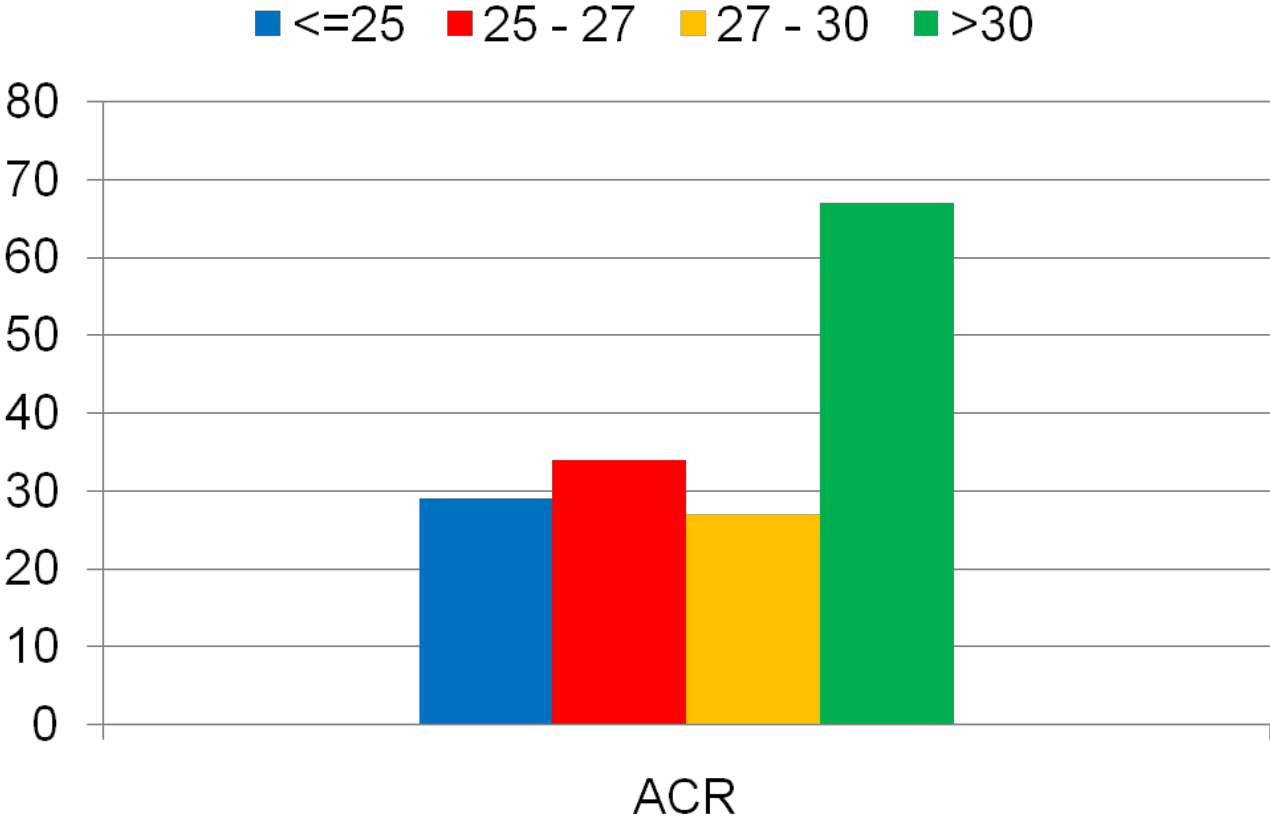
**Relazione tra regressione/
progressione e obesità**

WAIST CIRCUMFERENCE (cm)



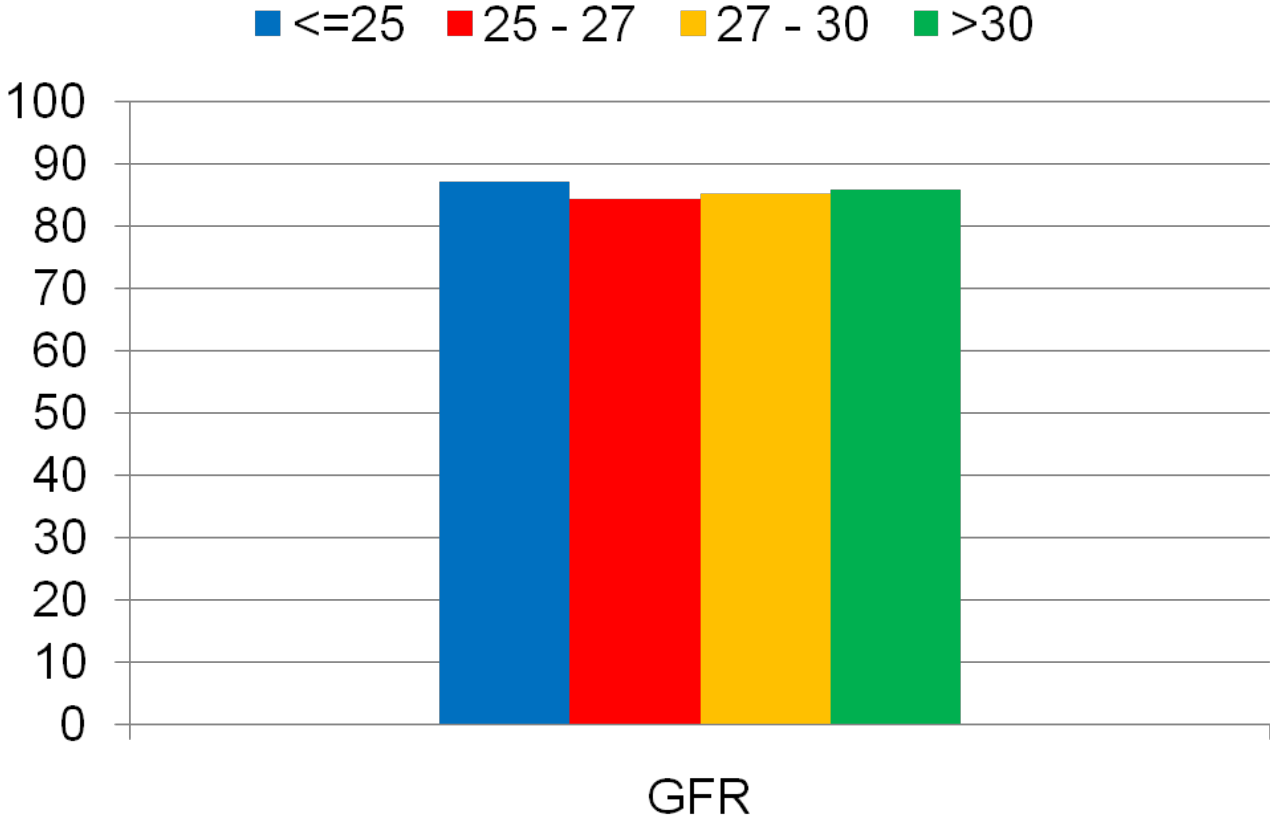
Risultati

Valori medi di ACR per classe di BMI



Risultati

Valori medi di GFR per classe di BMI



Risultati

Regressione: analisi multivariata

- *Covariate testate:*

Età, sesso, HbA1c, BMI, circonferenza vita, fumo, ipertensione, PAS, PAD, dislipidemia, profilo lipidico, presenza di complicanze CV, trattamenti per il diabete, con ACE-inibitori e/o ARBs e con statine e, inne, cambiamenti nel corso dell'anno nei livelli di HbA1c, pressione arteriosa, BMI, circonferenza vita e nelle terapie.

- Nessuna covariata è risultata associata in maniera indipendente al rischio di regressione.

Risultati

Progressione: analisi multivariata

OR (IC 95%)

Durata (5 aa)

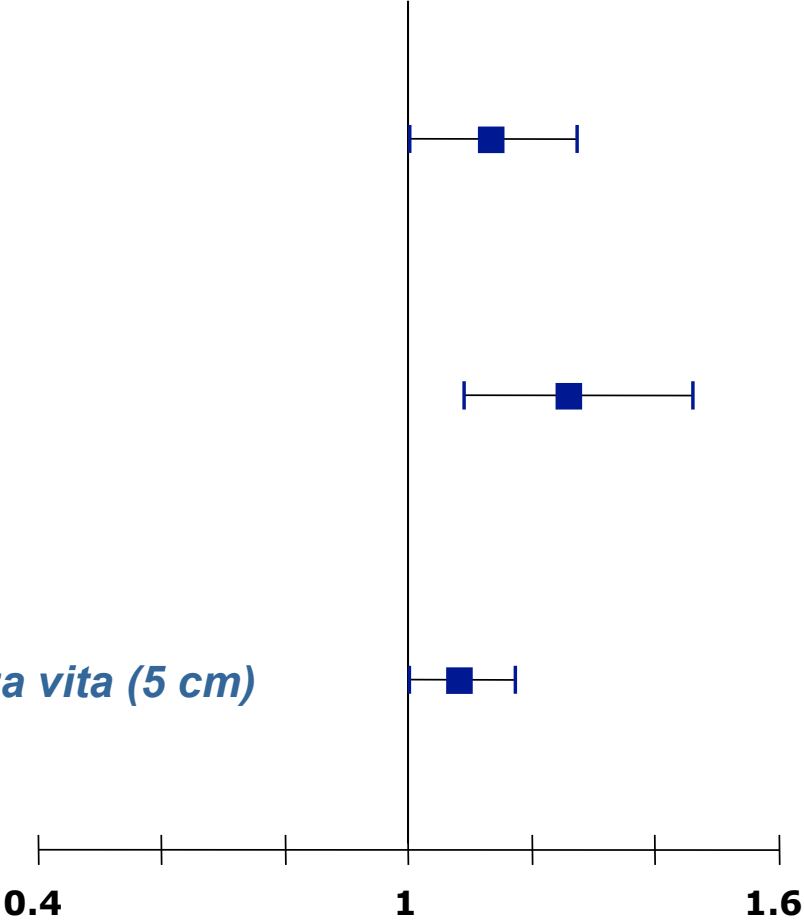
1.12 (1.00-1.25)

Δ BMI

1.17 (1.03-1.33)

Circonferenza vita (5 cm)

1.07 (1.00-1.15)



Conclusioni fase 2

- ✓ **Esiste uno stretto link tra obesità e cambiamenti nell'escrezione urinaria di albumina.**
- ✓ **La progressione dell'albuminuria nel corso di 12 mesi è associata con un'incrementata circonferenza vita al baseline, in accordo con i risultati dell'UKPDS.**
- ✓ **I nostri dati aggiungono però che la progressione è associata anche ad un incremento del BMI nel corso del follow-up. In particolare il rischio di progressione aumentava del 17% per ogni unità in più di BMI nel corso dello studio, che è come dire che un aumento di 2.5-3.0 Kg di peso corporeo conferiscono un rischio aggiunto di progressione di ACR di circa il 20%.**
- ✓ **Questo effetto era indipendente dal controllo metabolico, dalla pressione arteriosa e dai trattamenti al baseline, sia dai cambiamenti di questi parametri nel corso dello studio e non era nemmeno correlato al livello di escrezione urinaria al baseline.**

Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases (2010) 20, 110–116



available at www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/nmcd

Nutrition,
Metabolism &
Cardiovascular Diseases

Obesity and changes in urine albumin/creatinine ratio in patients with type 2 diabetes: The DEMAND Study

M.C.E. Rossi ^{a,*}, A. Nicolucci ^a, F. Pellegrini ^a, M. Comaschi ^b, A. Ceriello ^c,
D. Cucinotta ^d, C. Giorda ^e, B. Pomili ^a, U. Valentini ^f, G. Vespasiani ^g,
S. De Cosmo ^h

^a Department of Clinical Pharmacology and Epidemiology, Consorzio Mario Negri Sud, Via Nazionale, 66030 S. Maria Imbaro, CH, Italy

^b Department of Internal Medicine, La Colletta Hospital, Genoa, Italy

^c Warwick Medical School, University of Warwick, Coventry, UK

^d Department of Internal Medicine, Policlinico Universitario, Messina, Italy

^e Metabolism and Diabetes Unit ASL T05, Chieri (TO), Italy

^f Diabetologic Unit, Spedali Civili di Brescia, Brescia, Italy

^g Diabetes and Metabolism Unit, Madonna del Soccorso Hospital, San Benedetto del Tronto, AP, Italy

^h Unit of Endocrinology, Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, FG, Italy

Received 22 September 2008; received in revised form 4 February 2009; accepted 27 February 2009

Take-home message

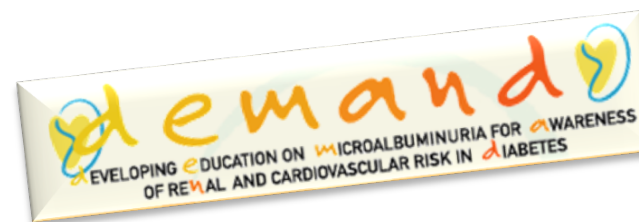
Ridurre il peso corporeo e l'obesità viscerale può rappresentare un'importante strategia addizionale per ridurre il rischio cardio-renale nei soggetti con diabete



Grazie per l'attenzione

Ringraziamenti

Centri partecipanti: G. Brandoni—Ancona; L. Gentile, S. Guidi—Asti; V. Paciotti, P. Alfidi—Avezzano (AQ); A. Sforza, V. Chiarini—Bologna; L. Rocca, B. Agosti—Brescia; V. Borzì; R.M. Motta, S. Squatrito—Catania; C. Santini, C. Dradi Maraldi—Cesena (FO); C.B. Giorda, E. Nada—Chieri (TO); A. Chiambretti, R. Fornengo—Chivasso (TO); P. Mascetti, G. Carrano—Como; G. Magro, L. Gianotti—Cuneo; A. Giancaterini; N. Musacchio—Cusano Milanino (MI); G. Formentini, M.C. Pilia—Desenzano del Garda (BS); G. Marelli—Desio (MI); C. Baggioire—Firenze; M. Cignarelli, O. Lamacchia—Foggia; C. Taboga, B. Catone—Gemona del Friuli (UD); A. Cattaneo, R. Guido—Genova; L. Cataldi, C. Bordone—Genova; R. Geremia—Giugliano in Campania (NA); F. Quadri, L. Sambuco—Grosseto; P. Tatti, F. Costanza—Marino (RM); A.M. Scarpitta, A. Lo Presti—Marsala (TP); M.A. Dolci—Massa; A. Venezia, R. Morea—Matera; A. Zampino, F. Cervellino—Melfi (PZ); C. Invitti, A. Girola—Milano; V. Manicardi, M. Michelini—Montecchio (RE); F. Sanciu—Olbia; A. Galluzzo, F. Pantò—Palermo; G. Mattina—Palermo; G. Grossi, F. De Berardinis—Paola (CS); S.M. Tardio, M.C. Calderini—Parma; V. Aiello, V. Provenzano—Partinico (PA); I.S. Savulescu, A. Vailati—Pavia; O. Giampietro, I. Chiti—Pisa; R. Gelisio, M. Cabras—Portogruaro (VE); A. Arcangeli, S. Guizzotti—Prato; C. Giovannini—Reggio Calabria; C. Collina, C. Simeoni, S. Leotta, L. Fontana—Roma; S. Genovese, A. Rossi—Rozzano (MI); S. De Cosmo, A. Rauseo—S. Giovanni Rotondo (FG); A. Muscogiuri, A. Maschio—S. Pietro Vernotico (BR); P. Calàtola, L. Lo Conte—Salerno; M. Santangelo, R. Fani—San Benedetto del Tronto (AP); R. Cavani—Sassuolo (MO); F. Calcaterra, F. Cataldi—Schio (VI); A.F. Braione, S. Albano—Taranto; A. Travaglini, A. Di Gianvito—Terni; L. Monge, G. Boffano—Torino; N. Palmieri, C. Fiengo—Torre del Greco (NA); C. Noacco, F. Colucci—Udine.



GRUPPO DI STUDIO AMD-DEMAND

Comitato scientifico: Salvatore De Cosmo, Antonio Ceriello, Marco Comaschi, Domenico Cucinotta, Maria Chiara Rossi, Umberto Valentini, Giacomo Vespasiani

Analisi statistica e centro di coordinamento: Fabio pellegrini, Sonia Ferrari, Marco Piaggione, Riccarda Memmo