

AUMENTATA PREVALENZA DI MALATTIA RENALE CRONICA IN DIABETICI TIPO 1 CON STEATOSI EPATICA NON ALCOLICA

**G. Targher, I. Pichiri, G. Zoppini,
M. Trombetta, E. Bonora**

**Endocrinologia e Malattie del Metabolismo
Dipartimento di Medicina, Università di Verona
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona**



INTRODUZIONE

- **E' noto che la presenza di epatopatia steatosica non alcolica (NAFLD) si associa ad un aumentato rischio di mortalità e morbidity cardiovascolare sia in soggetti con diabete che in quelli senza diabete. ¹**
- **Recentemente è stata documentata una stretta associazione tra NAFLD e malattia renale cronica (CKD) in pazienti affetti da diabete mellito tipo 2. ^{2,3}**
- **Attualmente non e' ancora (completamente) noto se la NAFLD si associ ad un'aumentata prevalenza di CKD anche nei pazienti affetti da diabete mellito tipo 1. ⁴**

¹ Targher G *et al.* N Engl J Med 2010; 363: 1341-50

² Targher G *et al.* Diabetologia 2008; 51: 444-50; ³ Targher G *et al.* J Am Soc Nephrol 2008; 19: 1564-70

⁴ Targher G *et al.* Diabetologia 2010; 53: 1341-48

SCOPO DELLO STUDIO

- **Valutare l'associazione della NAFLD con la prevalenza di CKD in un ampio campione di pazienti affetti da diabete mellito tipo 1.**

PAZIENTI DELLO STUDIO

n = 343

Diabetici tipo 1

M/F: 156/187

Età media: ~45 anni

BMI medio: ~24 kg/m²

Durata di malattia media: ~20 anni

- ▼ Diabetici tipo 1 regolarmente afferenti presso la ns. Divisione nel corso del 2008-2010



CRITERI DI ESCLUSIONE

- ✓ Mancata disponibilità di ecografia epatica
- ✓ Storia clinica di neoplasia e CKD dialitica
- ✓ Storia clinica di epatopatia cronica da causa nota (alcol, virus, emocromatosi, farmaci)

DISEGNO DELLO STUDIO

713 diabetici tipo 1
(campione eligibile nel 2008 - 2010)

**452 pz. con disponibilità
di ecografia epatica** **261 pz. senza disponibilità
di ecografia epatica**

**161 pz. senza
steatosi epatica e
cause note di
epatopatia**

291 pz. con steatosi epatica

**84 pz. con steatosi
epatica alcolica (> 20
grammi alcol/die)**

**25 pz. con altre cause di
epatopatia cronica (virus,
farmaci, altro)**

**182 pazienti
con NAFLD**

METODI

- **NAFLD:** diagnosticata mediante ecografia epatica in tutti i partecipanti
- **Sindrome Metabolica:** diagnosticata secondo criteri ATP-III modificati
 - almeno 2 anomalie *oltre* al diabete: BMI >28 Kg/m² uomini o >27 Kg/m² donne; TG ≥150 mg/dl; HDL-C <40 mg/dl uomini e <50 mg/dl donne *e/o* terapia; PA ≥130/85 mmHg *e/o* terapia
- **CKD:** definita come filtrato glomerulare stimato (eGFR) <60 ml/min/1.73 m² e/o alterata albuminuria (ACR ≥30 mg/g creatinina) (parametri confermati in almeno 2 occasioni)
 - **e-GFR_{MDRD}** = $175 \times (\text{serum creatinine}^{-1.154}) \times (\text{age}^{-0.203}) \times 1.212$ (if black) $\times 0.742$ (if female)
 - **Micro-Alb.** = ACR ≥30-299; **Macro-Alb.** = ACR ≥ 300 mg/g creatinina

CARATTERISTICHE CLINICHE DEI PAZIENTI STRATIFICATI PER NAFLD (*n*=343)

	Senza Steatosi <i>n</i> = 161	NAFLD <i>n</i> = 182	<i>p</i> -value
Età (anni)	39±13	49±15	<0.0001
Sesso (% maschi)	39.1	51.6	<0.05
BMI (kg/m ²)	22.8±4	25.9±5	<0.0001
Fumatori (%)	21.7	23.6	0.22
Durata del diabete (anni)	14±11	22±14	<0.0001
PA sistolica (mmHg)	125±17	133±19	<0.001
PA diastolica (mmHg)	77±8	80±9	<0.001
Terapia anti-ipertensiva (%)	23.6	60.9	<0.0001
Terapia ipolipemizzante (%)	16	52.7	<0.0001
Terapia anti-aggregante (%)	6.2	41.7	<0.0001
Sindrome Metabolica (%)	23.6	65.4	<0.0001

Media ± DS o percentuali

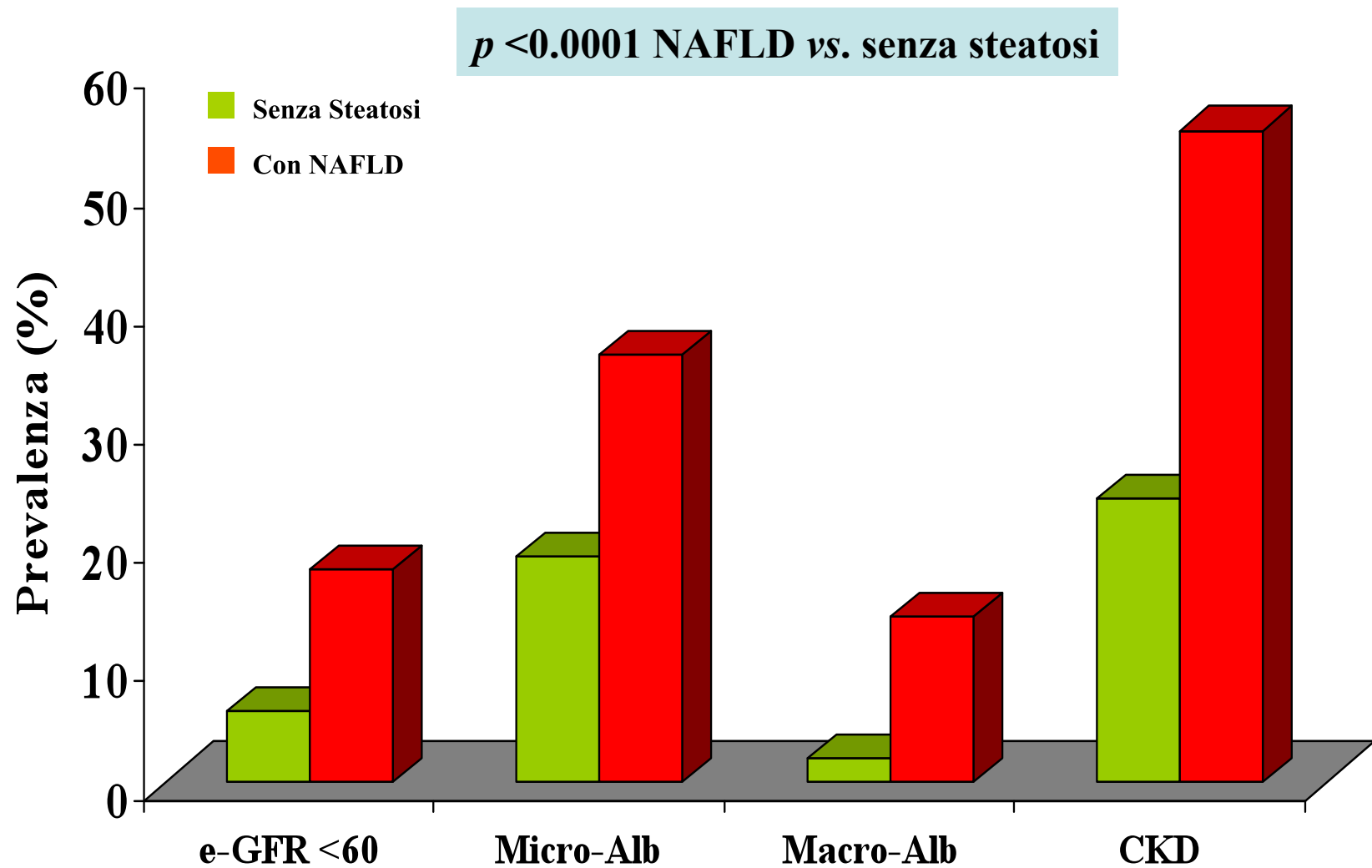
CARATTERISTICHE LABORATORISTICHE DEI PAZIENTI STRATIFICATI PER NAFLD (*n*=343)

51

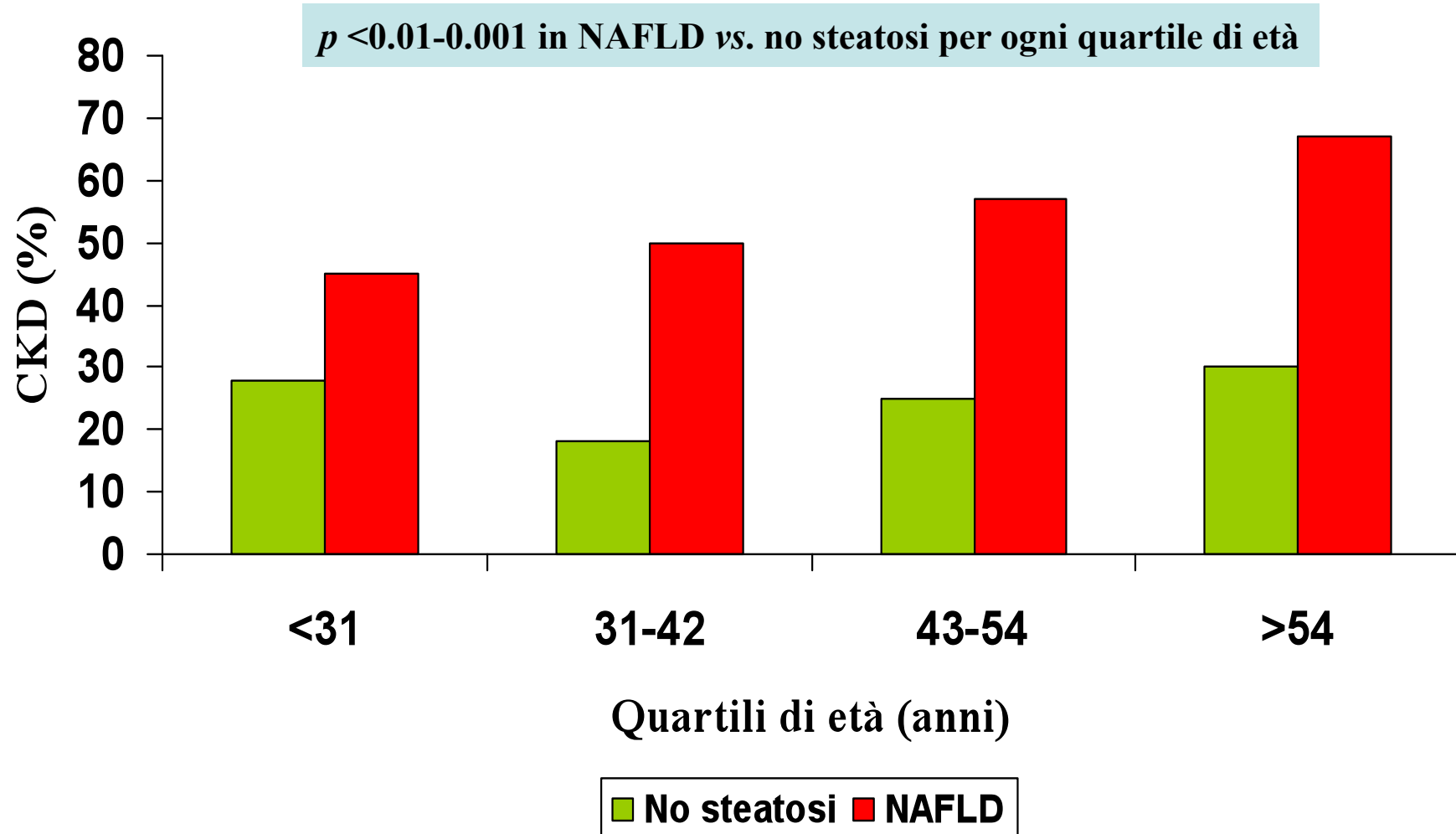
	Senza Steatosi <i>n</i> = 161	NAFLD <i>n</i> = 182	<i>p</i> -value
HbA1c (%)	9.1 ±2.2	9.4±2.3	0.25
LDL-C (mmol/L)	2.54±0.7	2.69±0.8	0.056
HDL-C (mmol/L)	1.47±0.4	1.33±0.4	<0.01
Trigliceridi (mmol/L)	1.12±0.7	1.50±1.1	<0.001
e-GFR (mL/min/1.73 m ²)	93.3±29	83.2±27	<0.001
Albuminuria (ACR) (mmol/mol)	3.1±10	13.5±28	<0.001
AST (U/L)	19±8	22±15	<0.01
ALT (U/L)	21±11	26±19	<0.001
GGT (U/L)	20±20	31±27	<0.0001
ALT >40 U/L (%)	4.8	14.0	<0.001

Media ± DS o percentuali

Prevalenza di Alterazioni Renali in Diabetici Tipo 1 Con e Senza NAFLD ($n=343$)



Prevalenza di CKD in Diabetici Tipo 1 Stratificati per NAFLD ed Età ($n=343$)



ASSOCIAZIONE DELLA NAFLD CON ALTERATA ALBUMINURIA E CKD (Modelli di Regressione Logistica, $n=343$)

VARIABILI

Odds Ratio

p-value

(95% Confidence Intervals)

- Alterata Albuminuria
(ACR \geq 30 mg/g creatinina)

Altri predittori indipendenti ($p < 0.001$) di alterata albuminuria e CKD, nel modello di regressione 3, risultavano essere la presenza di ipertensione arteriosa, durata del diabete e HbA1c

modello non aggiustato	3.02 (2.3-3.7)	<0.0001
modello 1	3.10 (1.9-5.0)	<0.0001
modello 2	1.94 (1.1-3.5)	=0.02
modello 3	1.90 (1.1-3.4)	=0.02

MODELLO 1: aggiustamento per età, sesso

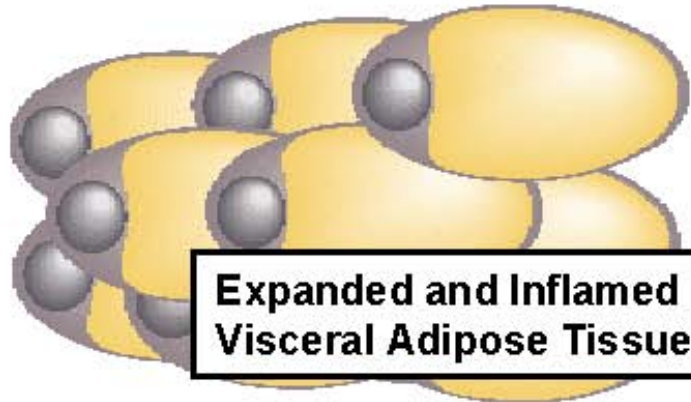
MODELLO 2: aggiustamento per età, sesso, durata diabete, BMI, HbA1c, fumo, attività fisica, ipertensione arteriosa ($\geq 130/85$ mmHg *e/o* terapia), dislipidemia aterogena (TG ≥ 150 mg/dl, HDL-C < 40 in maschi o < 50 mg/dl in donne *e/o* terapia)

MODELLO 3: come modello 2 + ulteriore aggiustamento per e-GFR (variabile continua)

CONCLUSIONI

- **La presenza di NAFLD, diagnosticata mediante ecografia, è associata ad un'elevata prevalenza di CKD in diabetici tipo 1.**
- **Tale associazione appare essere indipendente dai fattori di rischio classici.**
- **Ulteriori studi sono necessari per chiarire se la NAFLD possa essere coinvolta nello sviluppo delle complicanze renali del diabete tipo 1.**

Grazie per l'attenzione !

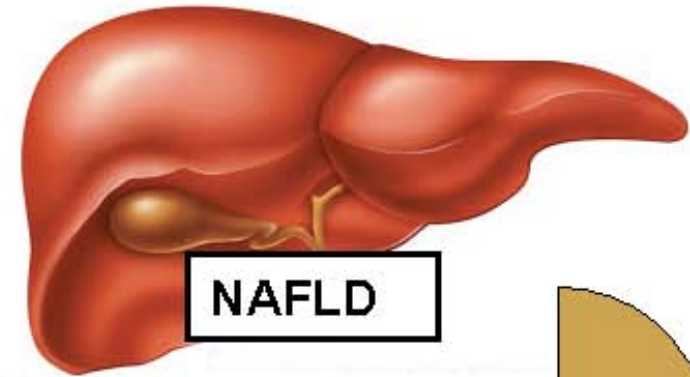


Expanded and Inflamed Visceral Adipose Tissue

↑ Inflammatory cytokines
↑ Free Fatty Acids
↑ Insulin Resistance

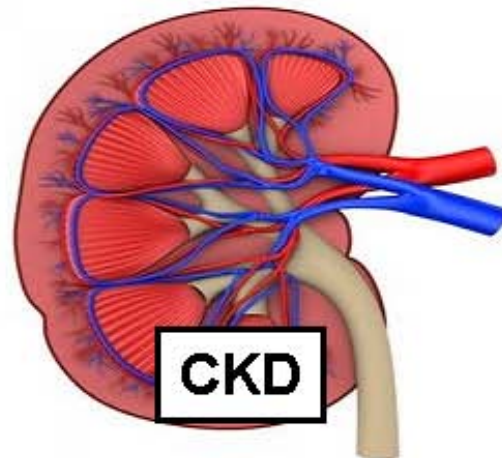


↑ Inflammatory cytokines
↑ Insulin Resistance



NAFLD

- **Chronic, low-grade inflammation and Enhanced oxidative stress**
(e.g., ↑ C-reactive protein, IL-6, TNF-alpha, TGF-beta and other acute-phase proteins)
- **Hypercoagulation / Hypofibrinolysis**
(e.g., ↑ plasminogen activator inhibitor- 1, fibrinogen and other coagulation factors)
- **Atherogenic Dyslipidemia**
(↑ triglyceride-rich VLDL, ↓ HDL-cholesterol, ↑ small dense LDL-cholesterol)
- **(Hepatic) Insulin Resistance and Dysglycemia**



CKD