



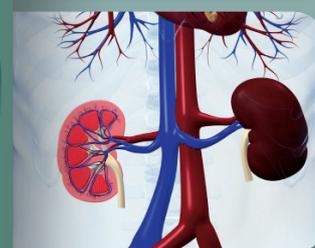
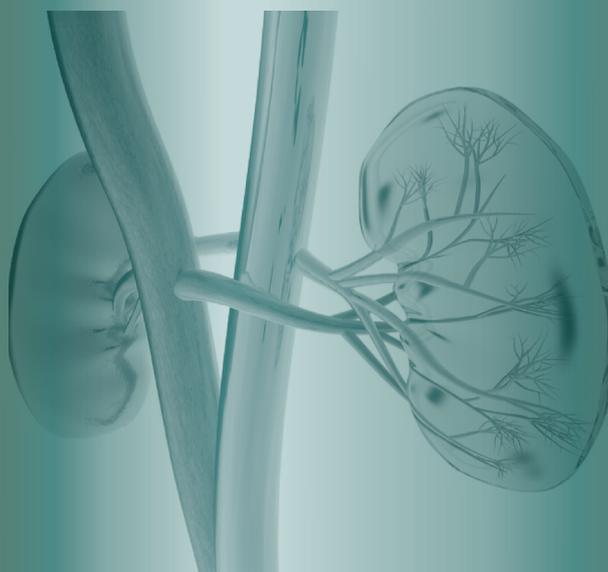
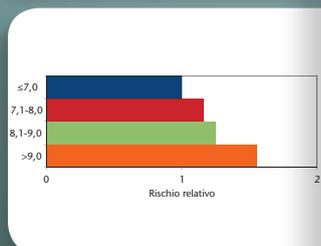
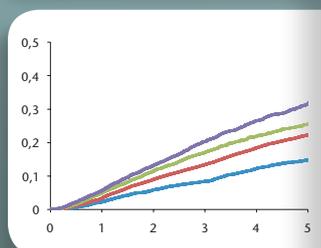
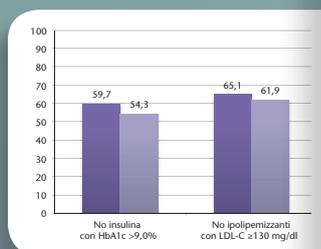
le Monografie degli **Annali** AMD 2012



Focus su:

PROGRESSIONE DEL DANNO RENALE

SVILUPPO DI MICRO/MACROALBUMINURIA E DI INSUFFICIENZA RENALE CRONICA



A. Ceriello, S. De Cosmo, S. Gentile,
C.B. Giorda, A. Nicolucci, F. Pellegrini
R. Pontremoli, M.C. Rossi, G.T. Russo

le Monografie
degli **Annali**
AMD 2012

Focus su:

**PROGRESSIONE
DEL DANNO RENALE**

**SVILUPPO DI MICRO/MACROALBUMINURIA
E DI INSUFFICIENZA RENALE CRONICA**



Board scientifico:

A. Ceriello, S. De Cosmo, S. Gentile,
C.B. Giorda, R. Pontremoli, G.T. Russo

Elaborazione e interpretazione dati:

A. Nicolucci, F. Pellegrini, M.C. Rossi



La lista completa dei Centri che hanno partecipato alla raccolta dei dati utilizzati per questa analisi è pubblicata sul volume Annali 2012, <http://www.aemmedi.it>

Monografia realizzata con il contributo incondizionato di
Boehringer Ingelheim Italia ed Eli Lilly Italia

Copyright 2014: AMD Associazione Medici Diabetologi
Viale Delle Milizie, 96 – 00192 Roma
Tel. 06.700.05.99 – Fax 06.700.04.99
E-mail: segreteria@aemmedi.it
<http://www.aemmedi.it>

La riproduzione dei testi e dei grafici è consentita citando la fonte.

Progetto grafico e realizzazione tecnica Kino – Torino
Stampa Stamperia Artistica Nazionale – Trofarello (To)
Immagini di copertina: Archivio AMD e iStockphoto
Finito di stampare nel mese di febbraio 2014

AMD Associazione Medici Diabetologi

Consiglio Direttivo Nazionale

Presidente: Antonio Ceriello (Barcellona, Spagna)

Vice Presidente: Nicoletta Musacchio (Milano)

Consiglieri: Vincenzo Armentano (Napoli)
Maria Calabrese (Prato)
Francesco Calcaterra (Schio, VI)
Francesco Chiaramonte (Roma)
Giuliana La Penna (Pescara)
Sergio Leotta (Roma)
Luca Lione (Savona)
Maria Chantal Ponziani (Novara)
Gaudenzio Stagno (Palmi, RC)

Segretario: Katherine Esposito (Napoli)

Coordinatore della Consulta dei Presidenti Regionali: Antimo Aiello (Campobasso)

Consiglio di Amministrazione Fondazione AMD

Presidente: Carlo Bruno Giorda (Chieri, TO)

Consiglieri: Massimo Boemi (Ancona)
Antonino Cimino (Brescia)
Stefano Genovese (Rozzano, MI)
Sandro Gentile (Napoli)

Consorzio Mario Negri Sud (Santa Maria Imbaro, CH)

Responsabile: Antonio Nicolucci
Giuseppe Lucisano
Riccarda Memmo
Fabio Pellegrini
Elena Pellicciotta
Basilio Pintaudi
Maria Chiara Rossi
Marco Scardapane

Sommario

Introduzione	7
<i>Antonio Ceriello</i>	
Sviluppo di micro/macroalbuminuria (MAU)	9
Metodi	11
Caratteristiche della coorte	12
Confronto tra soggetti con sviluppo di MAU e soggetti con normoalbuminuria – baseline	13
Incidenza e rischio di MAU	24
Confronto tra soggetti con sviluppo di MAU e soggetti con normoalbuminuria – follow-up	28
Analisi multivariata per lo sviluppo di MAU	35
Osservazioni di <i>Salvatore De Cosmo, Sandro Gentile</i>	40
Sviluppo di insufficienza renale cronica (IRC)	43
Metodi	45
Caratteristiche della coorte	46
Confronto tra soggetti con sviluppo di IRC (GFR <60 ml/min) e soggetti con GFR ≥60 ml/min – baseline	47
Incidenza e rischio di IRC (GFR <60 ml/min)	58
Confronto tra soggetti con sviluppo di IRC (GFR <60 ml/min) e soggetti con GFR ≥60 ml/min – follow-up	62
Analisi multivariata per lo sviluppo di IRC	69
Osservazioni di <i>Roberto Pontremoli, Giuseppina T. Russo</i>	75
Conclusioni	79
<i>Carlo Bruno Giorda</i>	

Introduzione

Siamo così arrivati alla seconda edizione degli Annali AMD dedicati al rene, che, sicuramente avrà lo stesso successo della prima.

La prima edizione, infatti, ha avuto un impatto enorme, mettendo in luce aspetti della complicanza renale nel diabete fino a quel momento sconosciuti. E ciò sia in termini di inaspettata prevalenza, sia di come spesso i pazienti con tale complicanza non siano trattati in modo appropriato.

I dati sono stati così interessanti da essere pubblicati su una rivista di enorme prestigio internazionale, quale *Nephrology Dialysis Transplantation*.

Anche questa edizione ci riserva delle sorprese, ma ha il pregio di fornirci un nuovo stimolo a migliorare l'attenzione nonché la cura di questa importante complicanza, in modo da trattarla sempre di più in modo appropriato. Finalità, quest'ultima, comune al nuovo grande progetto della diabetologia italiana, il "NICE-AMD".*

Antonio Ceriello
Presidente Nazionale AMD

* NICE (*Need Is Core of Effectiveness*) è il progetto educativo, formativo e di comunicazione, ideato da AMD allo scopo di migliorare le conoscenze degli specialisti e l'organizzazione dell'assistenza, tenendo conto dei bisogni della persona con diabete.

SVILUPPO DI MICRO/MACROALBUMINURIA (MAU)



METODI

OBIETTIVO

L'obiettivo dell'analisi era valutare la progressione del danno renale in termini di sviluppo di micro/macroalbuminuria (MAU) nella popolazione con diabete di tipo 2 (DM2) seguita dai Servizi di diabetologia.

SELEZIONE DEL CAMPIONE

I dati derivano dallo stesso database utilizzato per la realizzazione degli Annali AMD 2012 (http://www.aemmedi.it/pages/annali_amd/). Per questa analisi sono stati inclusi nella coorte tutti i pazienti con DM2 afferenti ai Servizi negli anni 2004-2011 con almeno due misurazioni della MAU nel periodo e che alla prima misurazione (baseline) presentavano normoalbuminuria.

Per garantire un adeguato livello di completezza delle informazioni cliniche registrate sulla cartella elettronica, sono stati selezionati tutti i soggetti con normoalbuminuria seguiti dal Servizio di diabetologia da almeno un anno.

Con questo approccio è stata identificata una coorte di 101.535 soggetti.

Il tempo mediano (range interquartile) di follow-up è risultato pari a 2,4 (1,2-4,0) anni.

ANALISI STATISTICA

1) Sono stati confrontati i profili clinici di due gruppi di pazienti: quelli che hanno sviluppato MAU e quelli che sono rimasti con valori di albuminuria nella norma nel corso del follow-up. Sono state confrontate le caratteristiche dei due gruppi sia al baseline sia nel corso del follow-up. Le variabili considerate includevano: età, sesso, indice di

massa corporea (BMI), fumo, durata del diabete, livelli di emoglobina glicata (HbA1c), di pressione arteriosa, di profilo lipidico, di filtrato glomerulare (GFR), e uso di farmaci ipoglicemizzanti, ipolipemizzanti, antipertensivi e di aspirina.

2) I due gruppi vengono confrontati anche in termini di indicatori di qualità dell'assistenza. Vengono presi in considerazione tutti gli indicatori utilizzati negli Annali AMD 2012.

3) Sono state poi descritte le incidenze di MAU sia sulla popolazione totale sia sulla popolazione stratificata per tutte le caratteristiche. I risultati sono espressi sia come tassi di incidenza per cento persone-anno (Incidence Rates, IR) sia come rischio relativo (Incidence Rate Ratios, IRR) con intervallo di confidenza al 95% (IC 95%).

4) Per identificare i predittori indipendenti di MAU è stata condotta un'analisi multivariata aggiustata per tutte le caratteristiche socio-demografiche e cliniche (modello A). Inoltre, in un'ulteriore analisi multivariata (modello B) è stato testato il ruolo dello score Q (Diabetes Care 2011; 34:347-352), indicatore di qualità di cura complessiva, nel predire lo sviluppo di MAU a parità di età, sesso, BMI e durata del diabete. I risultati delle analisi multivariate sono espresse come Hazard Ratio (HR) e IC 95%.

Per facilitare l'interpretazione dei dati, i risultati sono stati riportati sia in forma tabellare sia in forma grafica.



CARATTERISTICHE DELLA COORTE

La tabella 1 mostra le caratteristiche dell'intera coorte al baseline.

Il campione considerato è costituito per il 51,9% da uomini e per il 48,1% da donne e ha un'età media di 65,7 anni. I valori di BMI sono generalmente elevati e il 15% è fumatore. Circa un quarto del campione ha recente diagnosi di diabete, mentre circa un terzo ha più di 10 anni di malattia. Oltre il 40% del campione ha valori di HbA1c inferiori a 7,0%, mentre un quarto ha valori superiori a 8,0%. Circa il 20% dei soggetti è trattato con insulina.

Un soggetto su due è trattato con antipertensivi, uno su tre con ipolipemizzanti, uno su cinque con aspirina.

Infine, oltre il 16% presenta al baseline valori di GFR inferiore a 60 ml/min.

Tabella 1. Caratteristiche descrittive della coorte al baseline

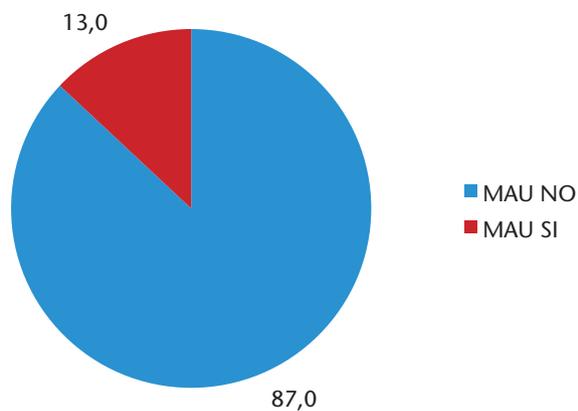
Caratteristiche	% o media (ds)
N	101.535
Maschi	51,9
Età media (anni)	65,7 (10,1)
Età in classi (%)	
	<55,0 14,2
	55,0 – 64,9 30,2
	65,0 – 74,9 37,3
	≥75,0 18,2
BMI medio (kg/m ²)	29,3 (5,0)
BMI in classi (%)	
	<27,0 34,5
	27,0 – 29,9 26,3
	30,0 – 34,9 26,8
	≥35,0 12,5
Fumatori (%)	14,9
Durata diabete media (anni)	9,1 (8,3)
Durata diabete in classi (anni)	
	≤2,0 23,3
	2,1 – 5,0 20,4
	5,1 – 10,0 22,8
	>10,0 33,5
HbA1c media (%)	7,3 (1,3)
HbA1c in classi (%)	
	≤7,0 44,4
	7,1 – 8,0 31,5
	8,1 – 9,0 14,0
	>9,0 10,1
Trattamento per il diabete (%)	
	Solo dieta 8,0
	Iporali 72,8
	Insulina 9,8
	Insulina+Iporali 9,4
PA sistolica (mmHg)	139,8 (18,7)
PA diastolica (mmHg)	79,8 (9,6)
Trattati con antipertensivi (%)	51,2
Trattati con ACE-I e/o Sartani (%)	41,6
Colesterolo totale (mg/dl)	190,4 (38,4)
Colesterolo HDL (mg/dl)	51,4 (13,6)
Colesterolo LDL (mg/dl)	112,2 (33,1)
Trigliceridi (mg/dl)	140,4 (93,9)
Trattati con ipolipemizzanti (%)	36,4
Trattati con aspirina (%)	20,8
GFR medio (ml/min)	78,5 (18,5)
GFR in classi (%)	
	<30 0,7
	30,0 – 59,9 15,8
	60,0 – 89,9 53,4
	≥ 90,0 30,1

CONFRONTO TRA SOGGETTI CON SVILUPPO DI MAU E SOGGETTI CON NORMOALBUMINURIA – BASELINE

I grafici che seguono mostrano il confronto dei dati di baseline tra i soggetti che svilupperanno e quelli che non svilupperanno MAU nel corso del follow-up.

Nel confronto, vengono presi in considerazione sia le caratteristiche descrittive sia gli indicatori di qualità dell'assistenza all'inizio dell'osservazione, ovvero quando in entrambi i gruppi i valori di albuminuria erano ancora nel range di normalità.

Sviluppo di micro/macroalbuminuria

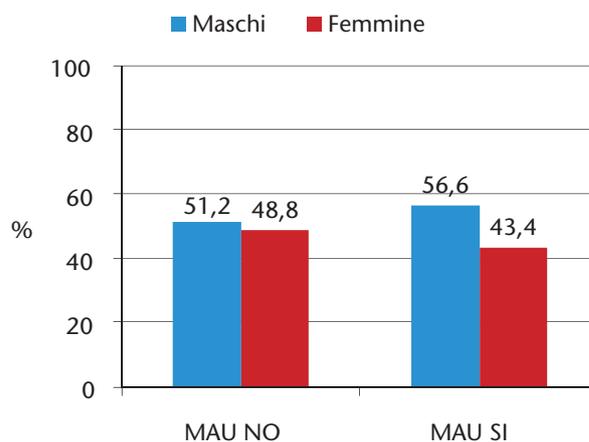


Complessivamente, su 101.535 soggetti, 13.236 (13,0%) hanno sviluppato MAU nel corso di un periodo mediano di 2,4 anni.



Caratteristiche descrittive (baseline)

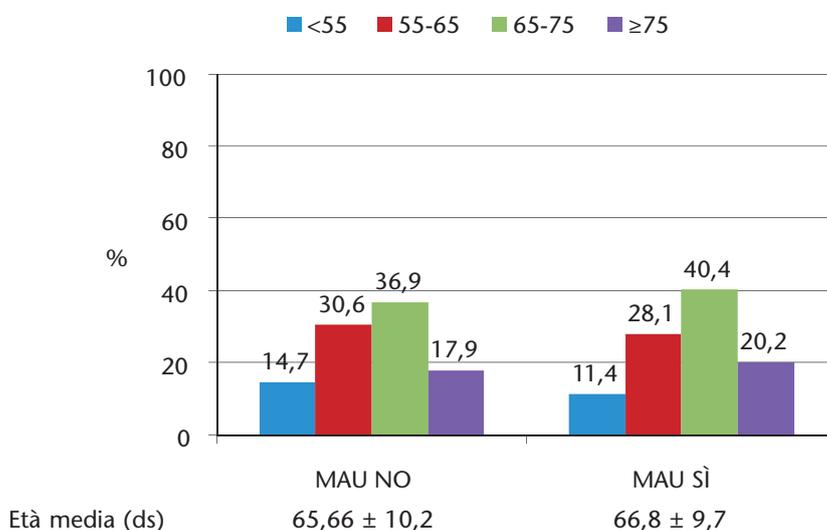
Distribuzione per sesso (%)



Il grafico mostra la distribuzione per sesso all'interno dei due sottogruppi considerati. Tra i soggetti liberi da MAU per tutta la durata dell'osservazione c'è

una lieve predominanza del sesso maschile, mentre questa si accentua tra i soggetti che hanno sviluppato MAU nel corso del follow-up.

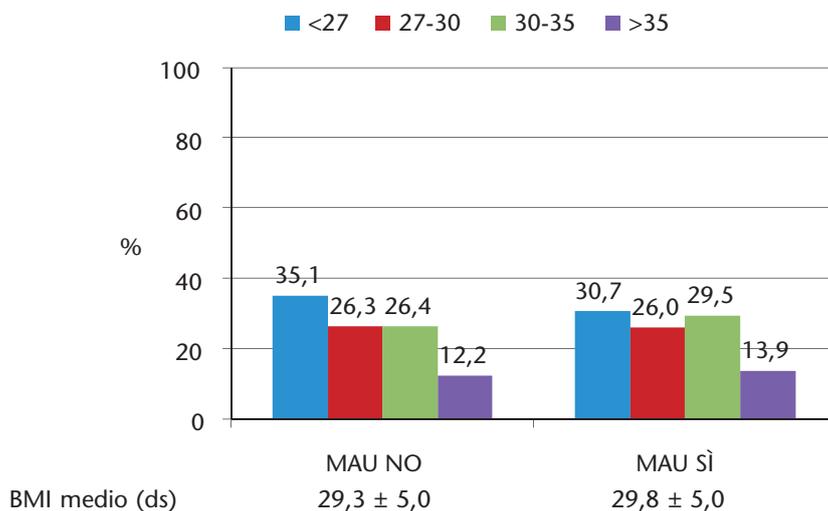
Distribuzione per fasce di età (anni)



Sia tra i soggetti che hanno sviluppato MAU sia tra quelli con albuminuria normale, circa il 70% aveva

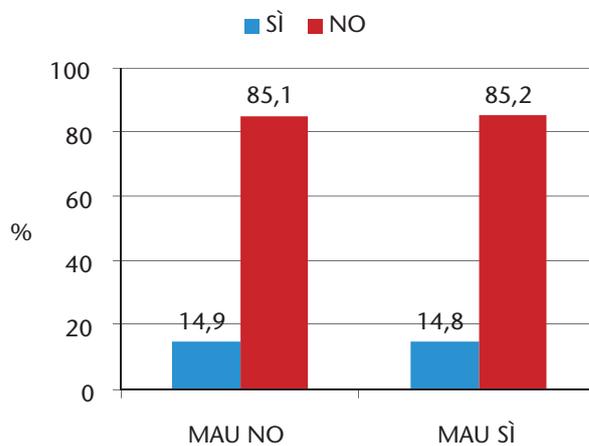
più di 65 anni. L'età media (ds) nei due gruppi differiva di circa un anno.

Distribuzione per fasce di BMI (kg/m²)



I due gruppi differiscono solo lievemente per obesità, con una differenza di BMI medio di mezzo punto.

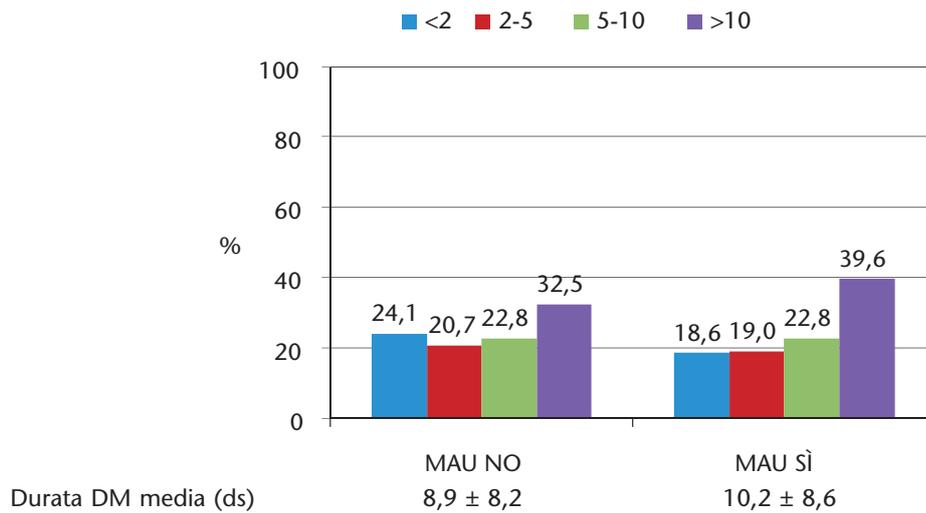
Distribuzione per fumo (%)



La percentuale di fumatori era del tutto sovrapponibile tra i due gruppi.



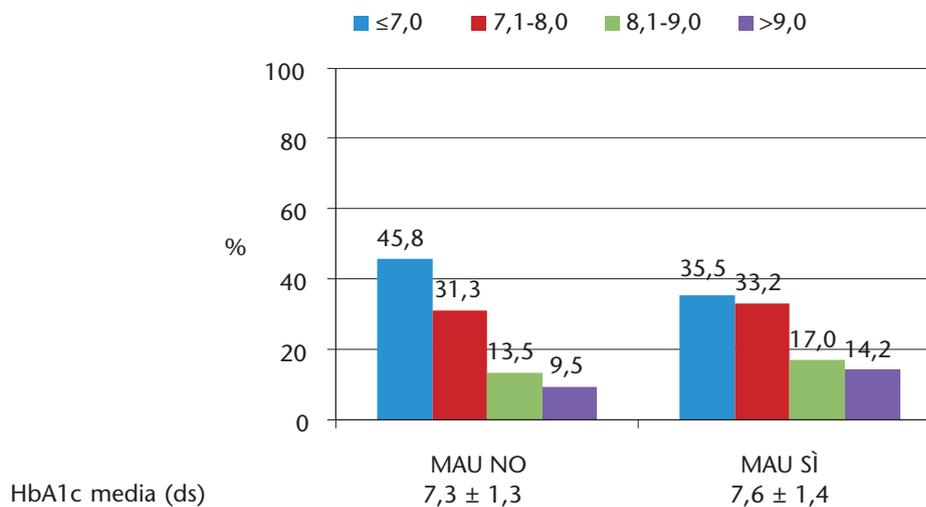
Distribuzione per fasce di durata del diabete (anni)



Tra i soggetti che hanno sviluppato MAU, circa il 40% aveva più di 10 anni di malattia contro il 30%

nel gruppo che ha mantenuto nel tempo livelli di albuminuria nel range di normalità.

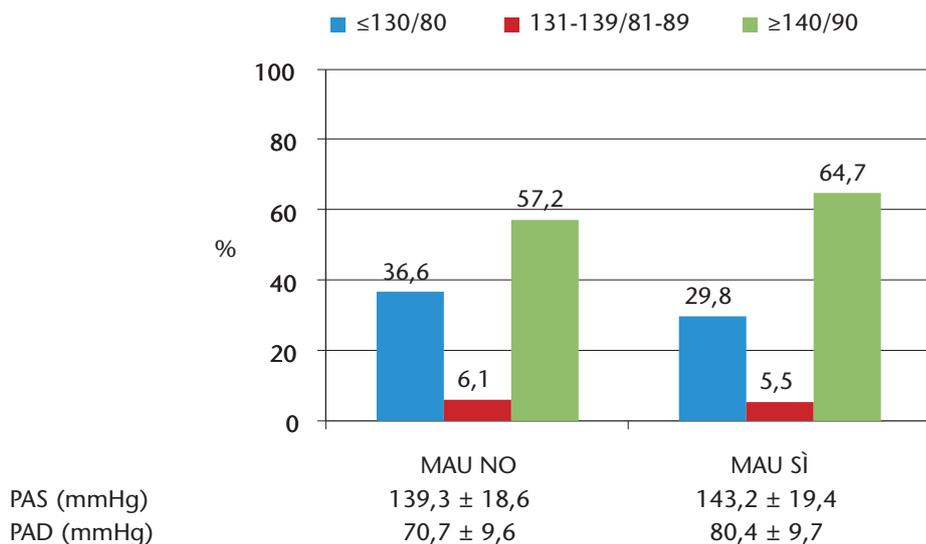
Distribuzione per classi di HbA1c (%)



I due gruppi differivano in termini di controllo metabolico, come evidenziato sia dai valori medi sia

dalla percentuale di soggetti a target.

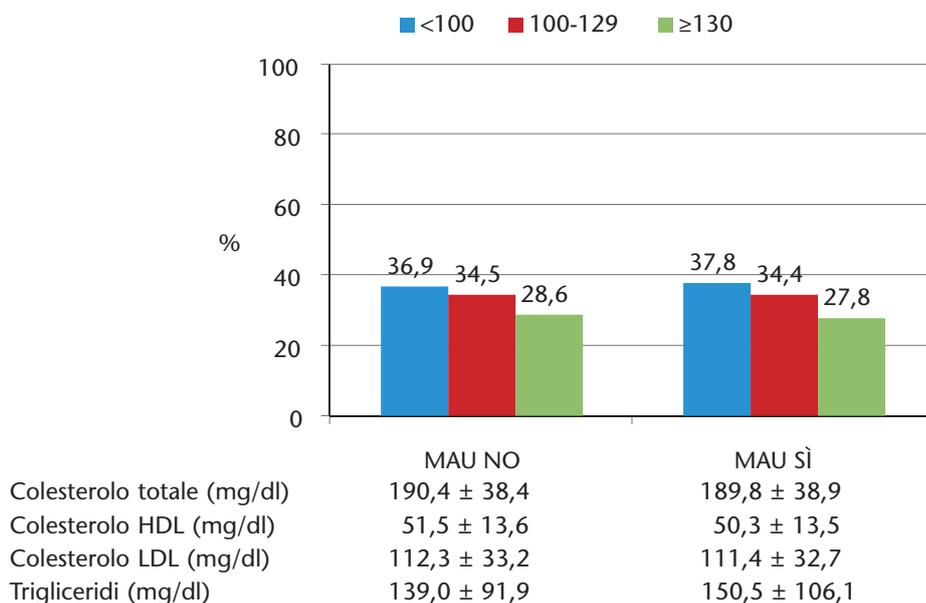
Distribuzione per classi di pressione arteriosa (%)



I soggetti che hanno sviluppato MAU differivano dal gruppo con albuminuria normale sia in termini di

pressione arteriosa sistolica sia di pressione arteriosa diastolica.

Distribuzione per classi di colesterolo LDL (%)

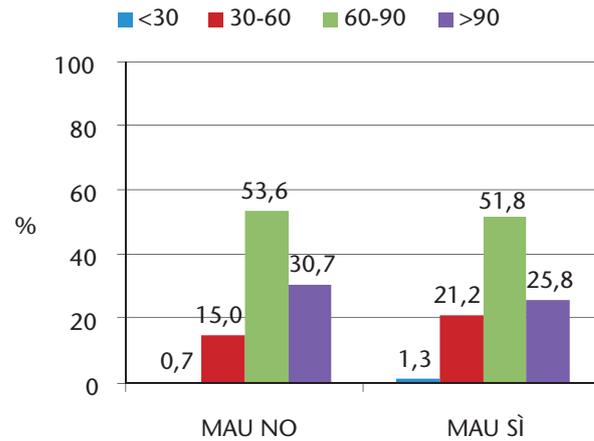


I due gruppi mostrano proporzioni sovrapponibili sia di soggetti con colesterolo LDL entro i valori raccomandati sia di soggetti con livelli di LDL particolarmente elevati. Il confronto tra valori medi

mostra che i due gruppi differivano principalmente in termini di livelli medi di trigliceridi, di oltre 10 mg/dl più elevati nel gruppo che ha sviluppato MAU.



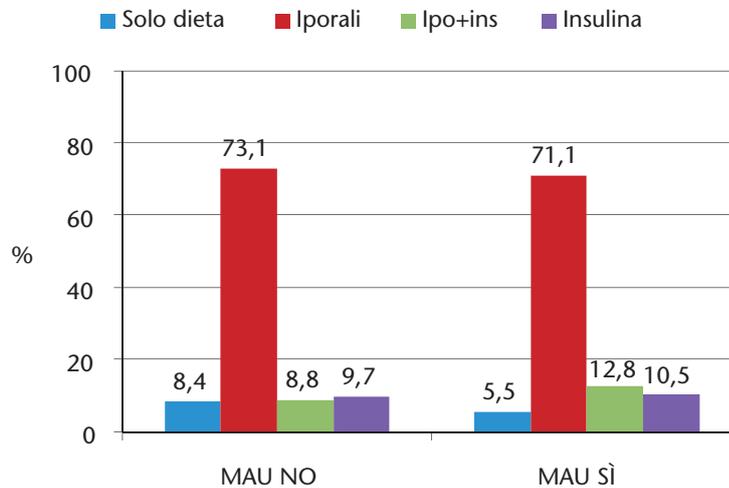
Distribuzione per classi di GFR (%)



Tra i soggetti che hanno sviluppato MAU, il 22,5% presentava anche riduzione del GFR al baseline con-

tro il 15,7 nel gruppo che ha mantenuto i livelli di albuminuria nel range di normalità.

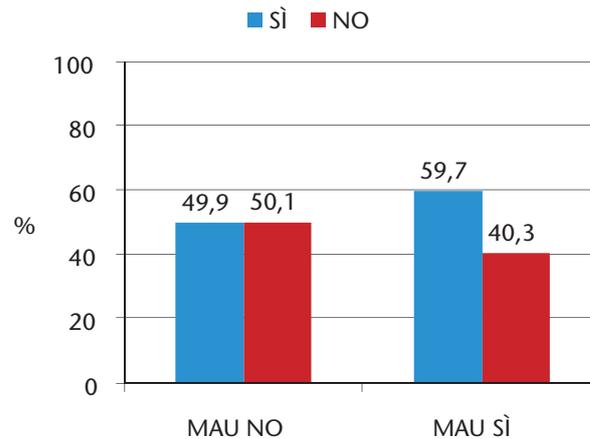
Distribuzione per classi di trattamento per il diabete (%)



I soggetti con MAU erano un po' più spesso in trattamento con insulina al baseline rispetto ai

soggetti che hanno mantenuto livelli di albuminuria nella norma.

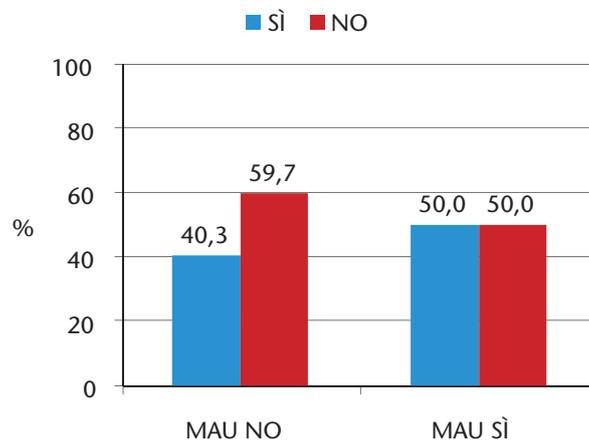
Distribuzione per trattamento con antipertensivi (%)



Una quota maggiore di soggetti in trattamento antipertensivo è stata riscontrata nel gruppo che ha

sviluppato MAU rispetto a quello che ha mantenuto valori di albuminuria normali (49,9% vs. 59,7%).

Distribuzione per trattamento con ACE-inibitori e/o sartani (%)

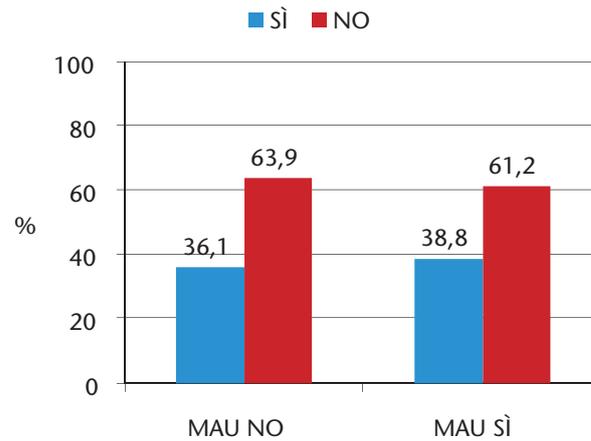


Tra i soggetti con MAU, il 50% era in trattamento con farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina contro il 40% nel gruppo che ha mantenuto

nel tempo livelli di albuminuria nel range di normalità.

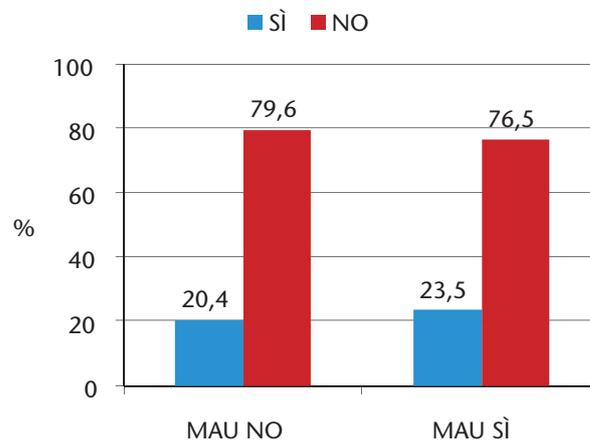


Distribuzione per trattamento con ipolipemizzanti (%)



La quota di soggetti in trattamento ipolipemizzante era pari a poco più di un terzo del campione in entrambi i gruppi confrontati.

Distribuzione per trattamento con aspirina (%)



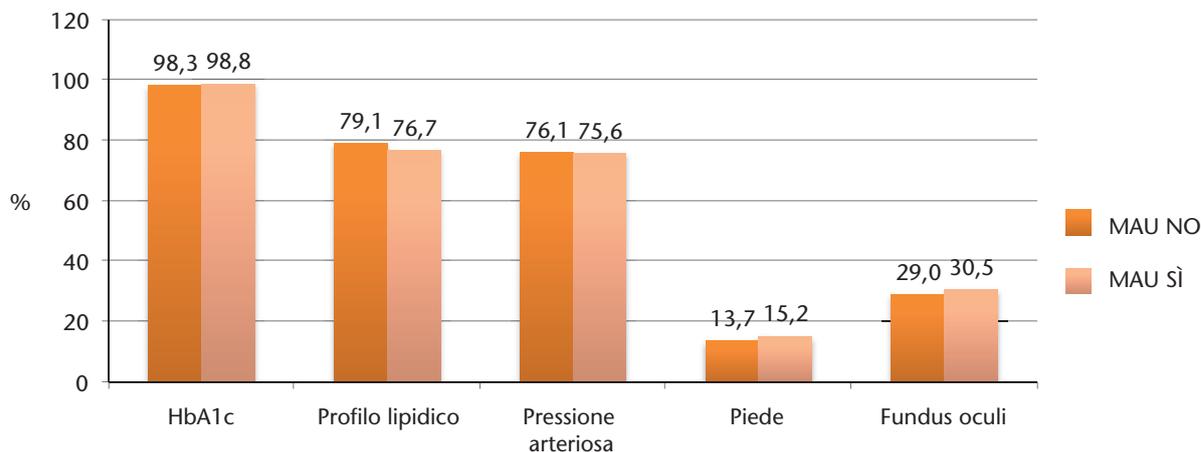
Una percentuale lievemente più alta di soggetti trattati con aspirina è stata riscontrata tra i soggetti

con sviluppo di MAU rispetto a quelli senza MAU (23,5% vs. 20,4%).

Indicatori di qualità dell'assistenza (baseline)

I grafici che seguono hanno lo scopo di mostrare la presenza di eventuali differenze al baseline nella qualità dell'assistenza ricevuta dai due gruppi di pazienti.

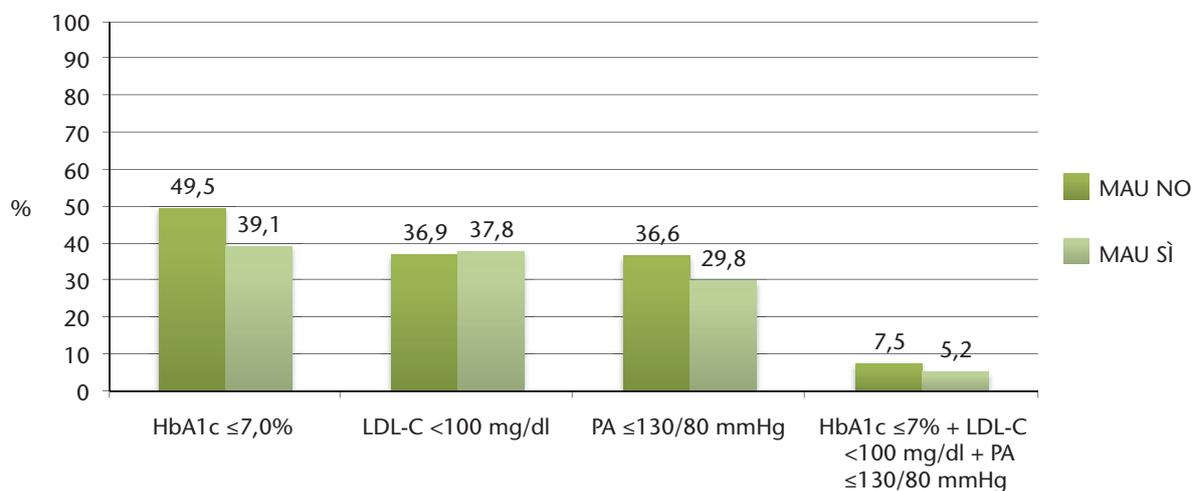
Indicatori di processo



Non si evidenziano sostanziali differenze tra i gruppi negli indicatori di processo, con la differenza più

marcata (inferiore al 3%) sul monitoraggio del profilo lipidico.

Indicatori di outcome favorevole

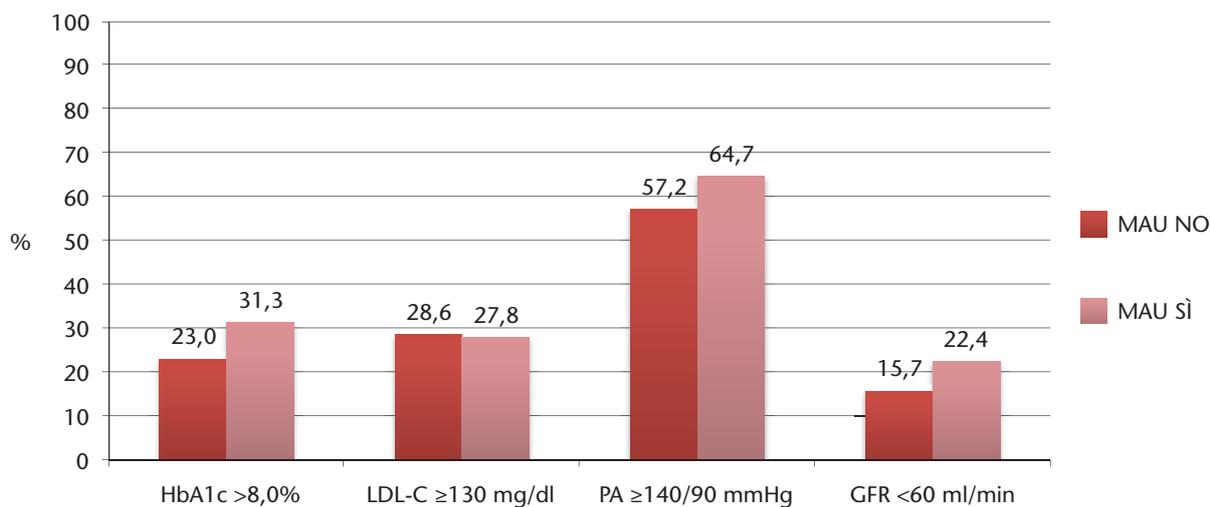


Il gruppo che sviluppa MAU mostra al baseline percentuali più basse di pazienti che raggiungono i target metabolici e pressori, mentre è marginale la differenza sul

target lipidico. Questo quadro si riflette anche sull'indicatore dei tre target congiunti, che peraltro mostra percentuali molto basse in entrambi i gruppi analizzati.



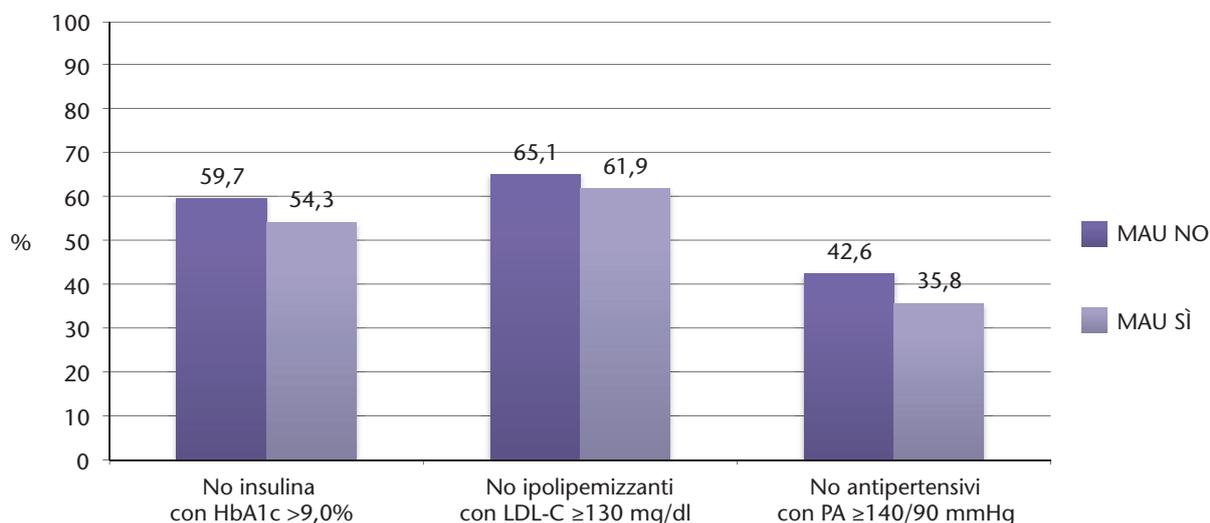
Indicatori di outcome sfavorevole



Nel gruppo che sviluppa MAU si riscontrano più frequentemente valori elevati di HbA1c e di pressione

arteriosa, oltre che una maggiore frequenza di insufficienza renale (GFR <60 ml/min).

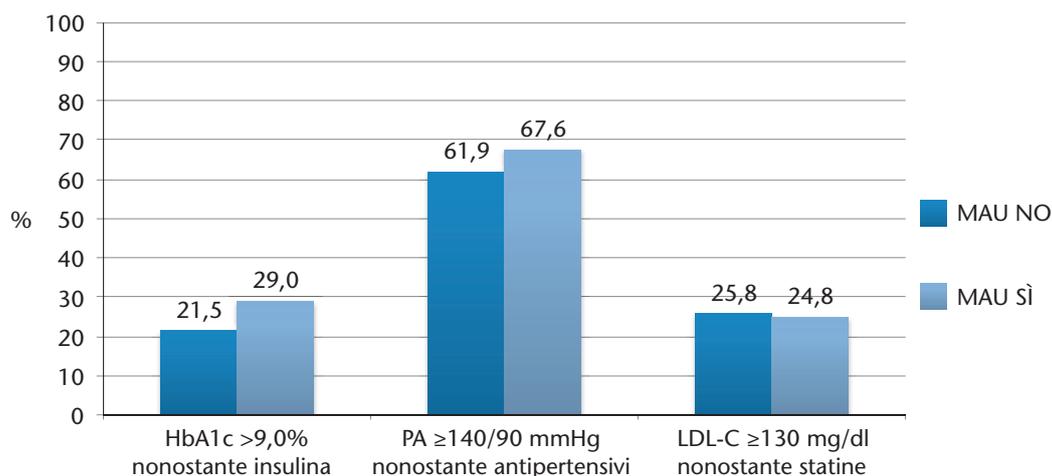
Indicatori di intensità/appropriatezza terapeutica - assenza di trattamento nonostante valori elevati



Questi indicatori mostrano che i soggetti che hanno sviluppato MAU sono stati trattati con maggiore in-

tensità e appropriatezza sia per il controllo metabolico sia per il controllo pressorio e lipidico.

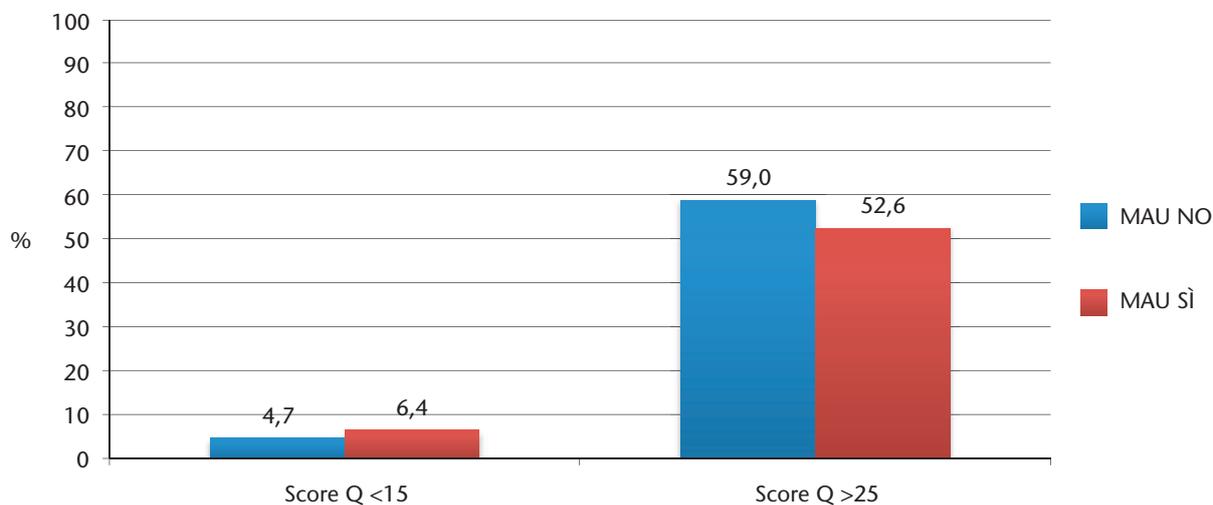
Indicatori di intensità/appropriatezza terapeutica - valori elevati nonostante il trattamento



Di contro, nel gruppo che ha sviluppato MAU si registra una maggiore difficoltà a raggiungere i tar-

get metabolico e pressorio nonostante i trattamenti farmacologici.

Indicatori di cura complessiva



Tra i soggetti con MAU è più alta la quota con score Q inferiore a 15 ed è più bassa quella con score Q superiore a 25, a indicare la maggiore difficoltà a ero-

gare/ricevere una cura complessiva di elevata qualità in questi soggetti.

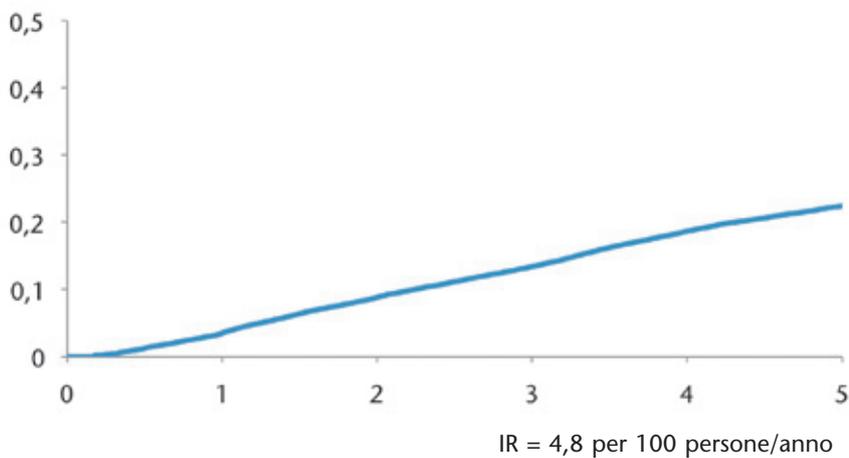


INCIDENZA E RISCHIO DI MAU

Le curve di Kaplan-Meyer che seguono rappresentano l'incidenza cumulativa di MAU nella popolazione totale e stratificata per sesso, età, BMI, fumo, durata del diabete, livelli di HbA1c, trattamento per il diabete, livelli di GFR, livelli di pressione arteriosa, livelli di colesterolo LDL e classi di score Q.

Incidenza cumulativa di micro/macroalbuminuria

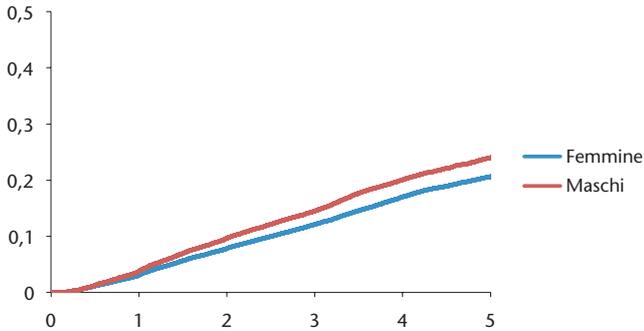
Incidenza cumulativa di MAU nella popolazione totale



IR = incidence rate
 IRR = incidence rate ratio
 IC 95% = intervallo di confidenza al 95%
 CR = classe di riferimento

Nell'arco di 5 anni, un soggetto su quattro sviluppa microalbuminuria.

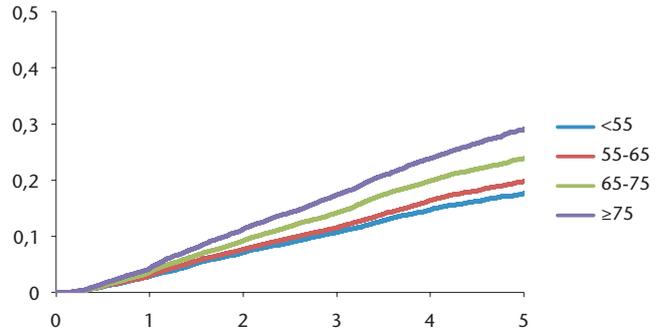
Incidenza cumulativa di MAU in accordo al sesso



	IR	IRR	IC 95% IRR
Sesso			
Maschi	5,3	1	
Femmine	4,3	0,83	0,80-0,85

Il rischio di sviluppare MAU risulta del 17% più basso nelle donne, mentre cresce con l'età, fino a diven-

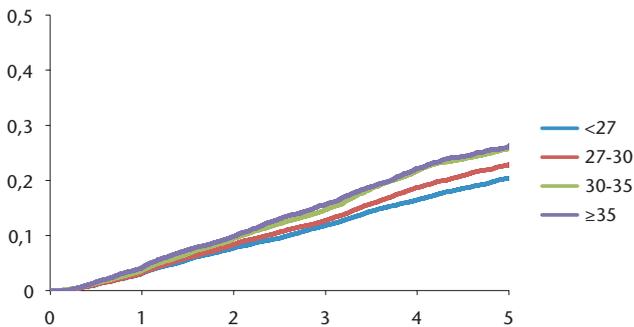
Incidenza cumulativa di MAU in accordo all'età



	IR	IRR	IC 95% IRR
Età (anni)			
<55	3,7	1	
55-65	4,2	1,13	1,07-1,20
65-75	5,1	1,38	1,30-1,46
≥75	6,2	1,67	1,57-1,78

tare del 67% maggiore negli ultrasettantacinquenni in confronto ai soggetti di età inferiore a 55 anni.

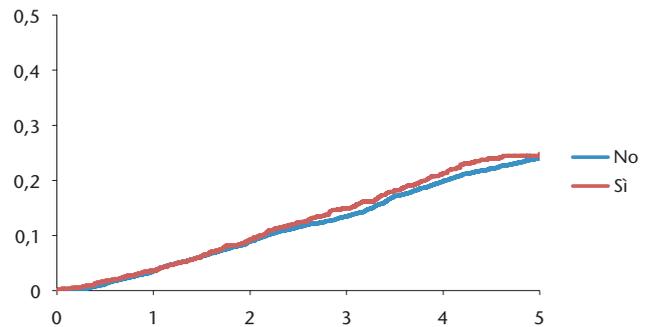
Incidenza cumulativa di MAU in accordo al BMI



	IR	IRR	IC 95% IRR
BMI (kg/m²)			
<27	4,3	1	
27-30	4,8	1,12	1,06-1,18
30-35	5,5	1,28	1,22-1,35
≥35	5,7	1,34	1,26-1,42

Il rischio di sviluppare MAU aumenta con l'aumentare del BMI, fino a diventare del 34% maggiore negli individui con BMI superiore a 35 rispetto a quelli con

Incidenza cumulativa di MAU in accordo al fumo

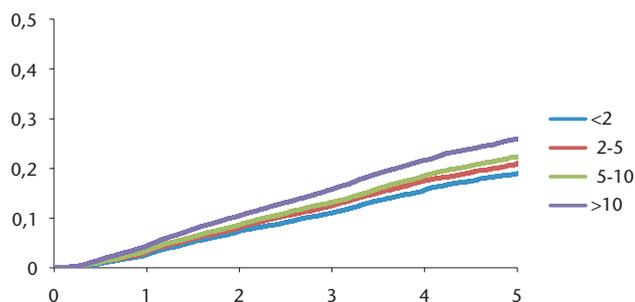


	IR	IRR	IC 95% IRR
Fumo			
No	5,1	1	
Sì	5,4	1,06	0,93-1,20

BMI inferiore a 27. Non si documenta un eccesso di rischio associato al fumo all'analisi univariata.



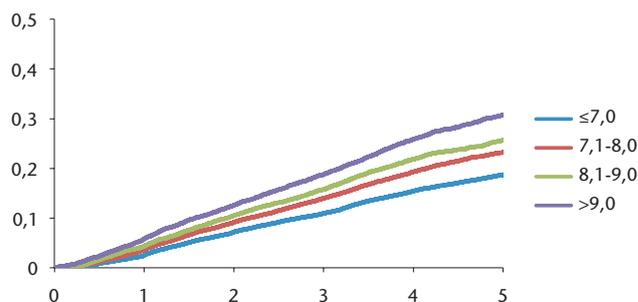
Incidenza cumulativa di MAU in accordo alla durata del diabete



Durata DM (anni)	IR	IRR	IC 95% IRR
<2	4,0	1	
2 - 5	4,5	1,13	1,06-1,20
5 - 10	4,8	1,20	1,13-1,27
>10	5,8	1,45	1,37-1,52

Il rischio di sviluppare MAU cresce con la durata del diabete, fino a diventare del 45% maggiore nei soggetti con durata superiore a 10 anni in confronto a quelli con durata inferiore a 2 anni. Ancora più

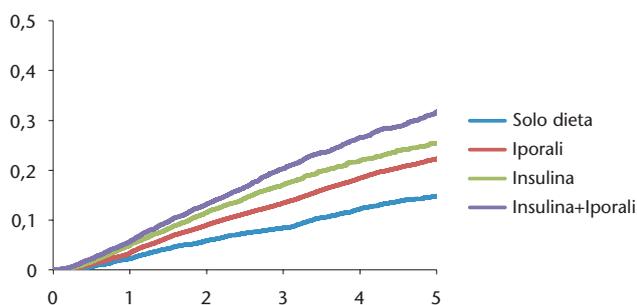
Incidenza cumulativa di MAU in accordo ai livelli di HbA1c



HbA1c (%)	IR	IRR	IC 95% IRR
≤7,0	3,9	1	
7,1-8,0	5,0	1,28	1,23-1,33
8,1-9,0	5,7	1,46	1,39-1,54
>9,0	7,0	1,79	1,70-1,89

evidente è l'associazione con i livelli di HbA1c: l'eccesso di rischio raggiunge il 79% per i soggetti con valori superiori al 9,0% al baseline rispetto a quelli con valori ≤7,0%.

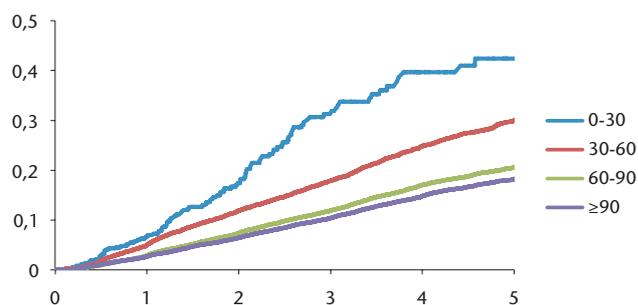
Incidenza cumulativa di MAU in accordo al trattamento per il diabete



Treatment for DM	IR	IRR	IC 95% IRR
Solo dieta	3,1	1	
Iporali	4,8	1,57	1,45-1,71
Insulina	5,8	1,91	1,73-2,11
Iporali + insulina	5,7	1,34	1,26-1,42

Il rischio di sviluppare MAU è maggiore per i soggetti in trattamento, soprattutto con insulina associata a ipoglicemizzanti orali. La presenza di GFR ridotto

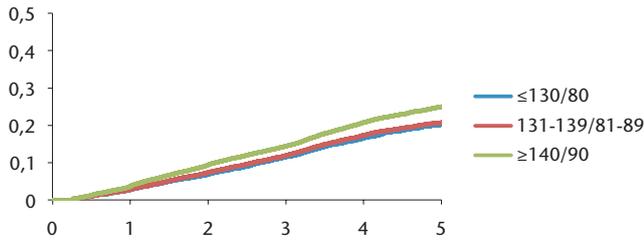
Incidenza cumulativa di MAU in accordo ai livelli di GFR



GFR (ml/min)	IR	IRR	IC 95% IRR
<30	10,5	2,79	2,31-3,38
30,0-59,9	6,7	1,77	1,67-1,89
60,0-89,9	4,3	1,14	1,09-1,20
≥90,0	3,7	1	

al baseline rappresenta un forte predittore per lo sviluppo di MAU; in particolare, il rischio aumenta del 77% per valori di GFR fra 30 e 60 ml/min e di quasi tre volte per valori di GFR inferiori a 30.

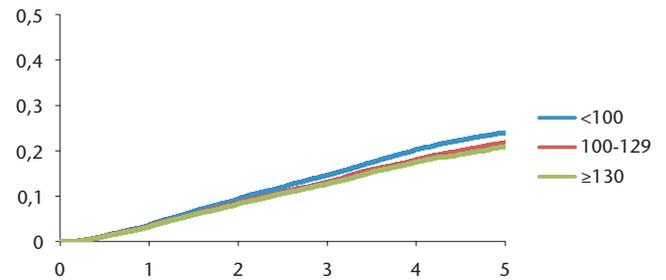
Incidenza cumulativa di MAU in accordo ai livelli di pressione arteriosa



Pressione arteriosa (mmHg)	IR	IRR	IC 95% IRR
≤130/80	4,1	1	
131-139/81-89	4,2	1,04	0,97-1,12
≥140/90	5,3	1,31	1,23-1,40

Il rischio di sviluppare MAU aumenta con i valori pressori, fino a diventare del 31% maggiore nei soggetti con valori ≥140/90 mmHg. Di converso,

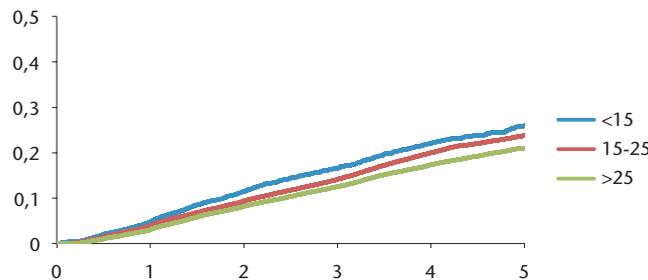
Incidenza cumulativa di MAU in accordo ai livelli di colesterolo LDL



Colesterolo LDL (mg/dl)	IR	IRR	IC 95% IRR
<100	5,2	1	
100-129,9	4,7	0,9	0,86-0,94
≥130	4,5	0,86	0,82-0,91

il rischio di MAU si riduce lievemente al crescere dei valori di colesterolo LDL.

Incidenza cumulativa di MAU in accordo ai punteggi di score Q



Score Q	IR	IRR	IC 95% IRR
<15	5,9	1,33	1,24-1,43
15-25	5,2	1,17	1,13-1,21
>25	4,4	1	

Il rischio di sviluppare MAU risulta correlato alla qualità complessiva della cura, riassunta dallo score Q. In particolare, il rischio cresce al decrescere dello

score Q e i soggetti con score inferiore a 15 hanno un rischio più alto del 33% rispetto a quelli con score superiore a 25.



CONFRONTO TRA SOGGETTI CON SVILUPPO DI MAU E SOGGETTI CON NORMOALBUMINURIA – FOLLOW-UP

In questa sezione si prendono in considerazione i profili clinici dei due gruppi nel corso del follow-up.

La tabella 2 mostra il confronto tra valori medi dei principali parametri clinici per l'intera durata del follow-up nel gruppo che sviluppa MAU e in quello che mantiene livelli di albuminuria nella norma.

Tabella 2. Valori medi dei principali parametri clinici per la durata del follow-up

Variabile	MAU NO Media (ds)	MAU Sì Media (ds)
GFR (ml/min)	76,6 ± 19,1	72,5 ± 20,4
HbA1c (%)	7,2 ± 1,2	7,6 ± 1,3
PAS (mmHg)	138,4 ± 18,2	142,3 ± 19,3
PAD (mmHg)	78,2 ± 9,3	78,9 ± 9,6
Colesterolo totale (mg/dl)	181,3 ± 37,1	181,2 ± 38,1
Colesterolo LDL (mg/dl)	104,3 ± 32,0	103,7 ± 32,1
Colesterolo HDL (mg/dl)	51,6 ± 13,7	50,3 ± 13,8
Trigliceridi (mg/dl)	130,7 ± 77,5	142,0 ± 86,5
BMI (kg/m ²)	29,1 ± 5,0	29,7 ± 5,1

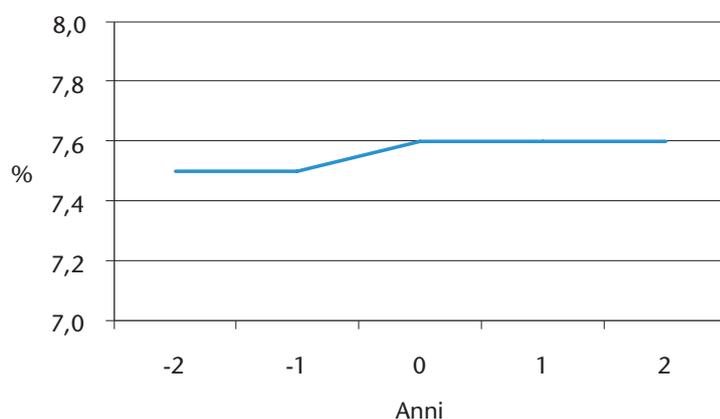
I pazienti che sviluppano MAU tendono ad avere, durante l'intero periodo di osservazione, valori più elevati di HbA1c, pressione sistolica, trigliceridi e BMI, e valori più bassi di GFR e colesterolo HDL.

Valori medi dei principali parametri clinici dai due anni precedenti ai due anni successivi lo sviluppo di MAU

I grafici che seguono prendono in considerazione solo il sottogruppo di pazienti che sviluppa MAU nel corso del follow-up.

Vengono mostrati gli andamenti dei valori medi (deviazione standard) dei principali parametri clinici dai due anni precedenti ai due anni successivi lo sviluppo di MAU.

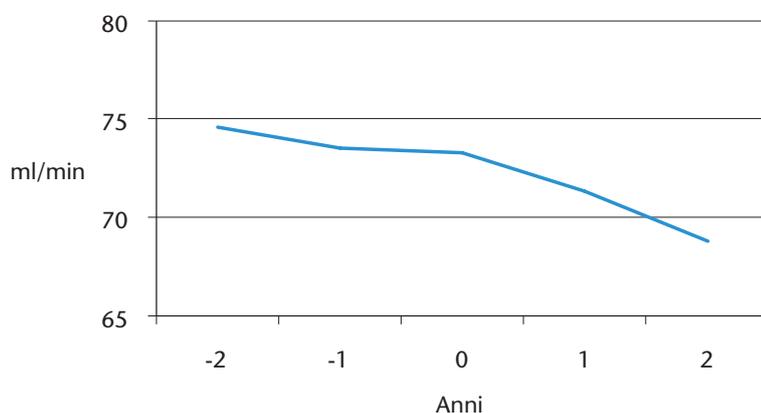
HbA1c



HbA1c	7,5 ± 1,3	7,5 ± 1,3	7,6 ± 1,3	7,6 ± 1,3	7,6 ± 1,2
-------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------

I valori di HbA1c sono sostanzialmente stabili prima e dopo lo sviluppo di MAU.

GFR

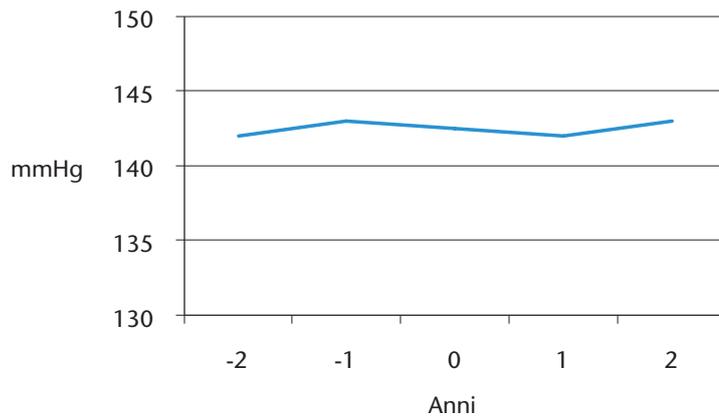


GFR	74,6 ± 19,0	73,5 ± 20,2	73,3 ± 20,1	71,3 ± 20,9	68,8 ± 21,2
-----	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------

I valori di GFR tendono a ridursi progressivamente sia prima sia dopo lo sviluppo di MAU.



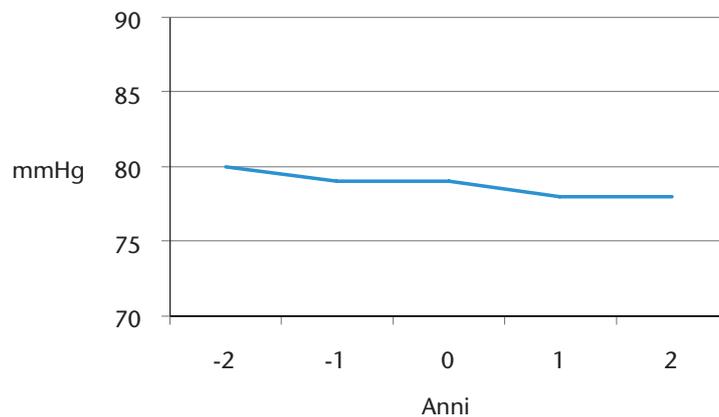
Pressione arteriosa sistolica



PAS	142,0 ± 18,8	142,7 ± 19,4	142,5 ± 19,6	141,6 ± 19,4	142,9 ± 19,1
-----	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------

I valori di pressione sistolica sono sostanzialmente stabili prima e dopo lo sviluppo di MAU.

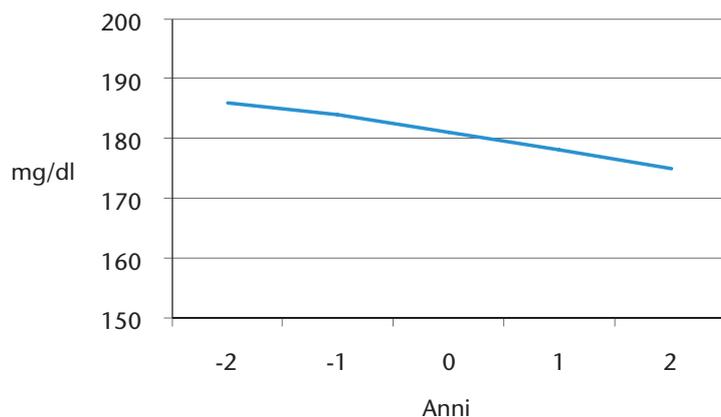
Pressione arteriosa diastolica



PAD	79,6 ± 9,3	79,5 ± 9,6	78,8 ± 9,6	78,2 ± 9,6	78,3 ± 9,6
-----	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------

I valori di pressione diastolica mostrano una lieve, progressiva riduzione nel tempo.

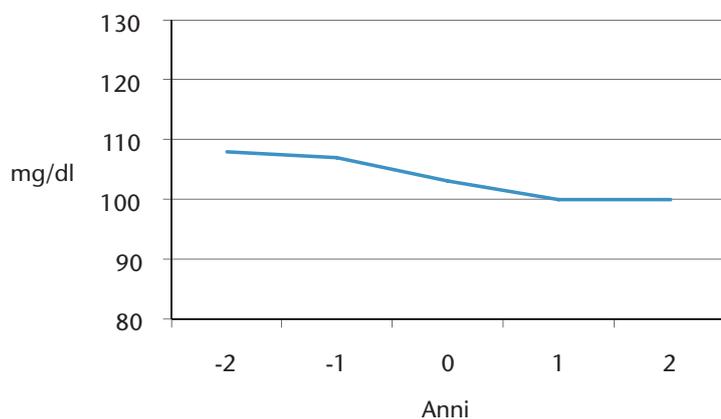
Colesterolo totale



Colesterolo totale	185,6 ± 37,9	184,4 ± 37,5	180,8 ± 38,2	177,7 ± 38,0	177,5 ± 38,1
--------------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------

I valori di colesterolo totale mostrano una tendenza alla riduzione prima e dopo lo sviluppo di MAU.

Colesterolo LDL

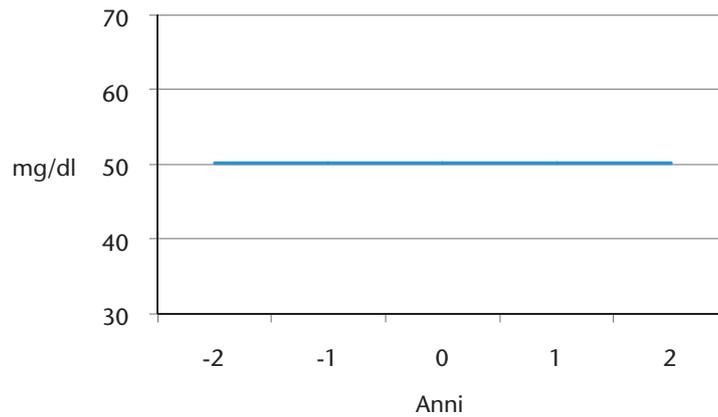


Colesterolo LDL	108,2 ± 32,5	107,3 ± 32,2	103,4 ± 32,1	99,9 ± 31,3	100,3 ± 31,8
-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	----------------	-----------------

I valori di colesterolo LDL mostrano una tendenza alla riduzione prima e dopo lo sviluppo di MAU.



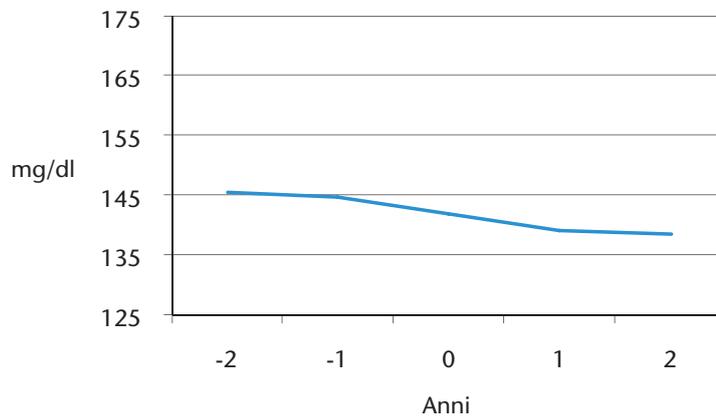
Colesterolo HDL



Colesterolo HDL	50,4 ± 13,2	50,3 ± 13,6	50,2 ± 13,9	50,4 ± 14,1	50,2 ± 14,1
-----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------

I valori di colesterolo HDL rimangono immutati durante il periodo di osservazione.

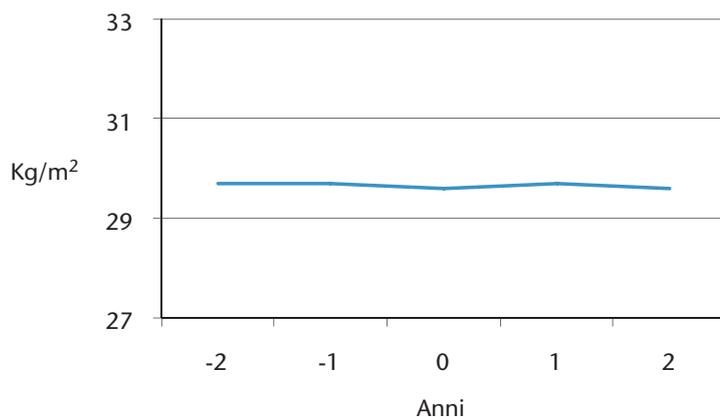
Trigliceridi



Trigliceridi	145,5 ± 90,9	144,6 ± 86,2	141,8 ± 89,0	139,2 ± 81,5	138,5 ± 82,9
--------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------

I valori di trigliceridi mostrano una lieve tendenza alla riduzione prima e dopo lo sviluppo di MAU.

BMI



BMI	29,7 ± 5,0	29,8 ± 5,1	29,7 ± 5,1	29,7 ± 5,2	29,7 ± 5,2
-----	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------

I valori di BMI non subiscono nessuna variazione nel tempo.

Modifiche alla terapia per il diabete nel corso dello studio

Nelle due tabelle che seguono si esplora se all'insorgenza di MAU sono associate modifiche al trattamento per il diabete.

Tabella 3. Soggetti che sviluppano MAU: utilizzo dei farmaci

% Trattati con	Pre	Post	Differenza
Metformina	71,9	71,1	-0,8
Sulfaniluree	50,5	49,6	-0,9
Glinidi	10,1	10,6	+0,5
Glitazonici	5,8	5,3	-0,4
Acarbose	2,4	2,5	+0,1
Inibitori DPP-IV	2,2	2,9	+0,8
Agonisti GLP-1	0,9	1,3	+0,4
Insulina basale	21,2	22,8	+1,7
Insulina rapida	21,2	22,8	+1,7
Insulina intermedia	3,6	3,2	-0,4
Insulina premix	3,0	2,7	-0,3

L'uso delle diverse classi di farmaci è rimasto pressoché invariato nel corso del follow-up.

**Tabella 4. Soggetti che sviluppano MAU: schemi terapeutici**

% Trattati con	Pre	Post	Differenza
GLP-1 + altro	0,9	1,3	+0,4
Monoterapia orale	23,5	22,7	-0,8
Dual oral	34,4	33,0	-1,4
Triple oral	5,6	6,1	+0,5
Ipo+insulina	20,6	21,3	+0,7
Solo insulina	15,0	15,7	+0,6

Anche gli schemi terapeutici sono rimasti pressoché invariati.

**Tabella 5. Soggetti che sviluppano MAU.
Modifiche alla terapia per i fattori di rischio cardiovascolare**

% Trattati con	Pre	Post	Differenza
≥ 2 antipertensivi	47,6	49,2	1,6
ACE-I e/o Sartani	68,5	71,3	2,8
Ipolipemizzanti	54,1	56,0	1,9
Aspirina	39,0	40,2	1,2

L'utilizzo degli altri farmaci è aumentato in lieve misura, compreso l'utilizzo di farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina. In particolare, quasi il 30% dei soggetti che sviluppa MAU non risulta trattato con ACE-inibitori e/o sartani.

ANALISI MULTIVARIATA PER LO SVILUPPO DI MAU

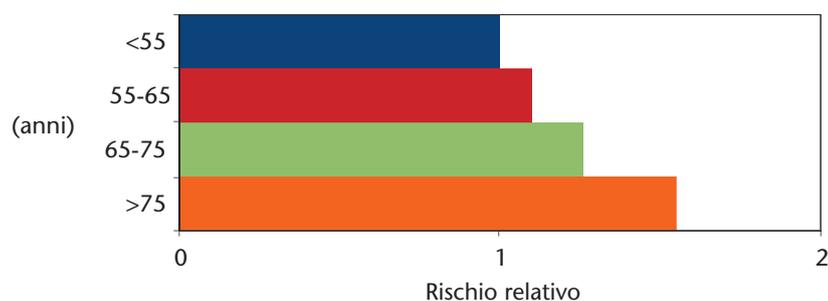
Il grafici che seguono mostrano i risultati dell'analisi multivariata. I grafici mostrano il rischio di sviluppo di MAU associato a ogni fattore considerato, a parità di tutte le altre caratteristiche socio-demografiche e cliniche.

Tutti i rischi relativi (HR e IC 95%) sono aggiustati per età, sesso, BMI, fumo, durata del diabete, livelli di HbA1c, di pressione arteriosa, di profilo lipidico, livelli di GFR, terapia per il diabete, trattamento con ipolipemizzanti, antipertensivi, ACE-inibitori e/o Sartani e aspirina.

Vengono mostrate solo le associazioni statisticamente significative.

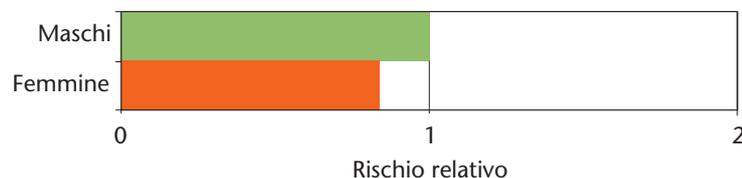
Infine, viene valutato il ruolo dello score Q (vedere sezione "Metodi").

Fattore di rischio: età



	HR	IC 95%	
>75	1,55	1,23	1,95
65-75	1,26	1,03	1,54
55-65	1,10	0,91	1,34
<55	1		

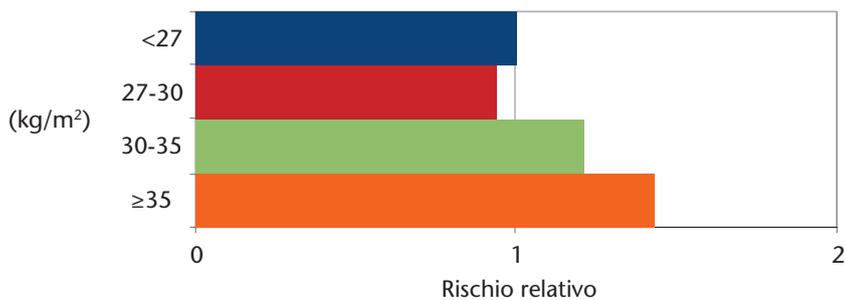
Fattore di rischio: sesso



	HR	IC 95%	
Femmine	0,83	0,73	0,95
Maschi	1		

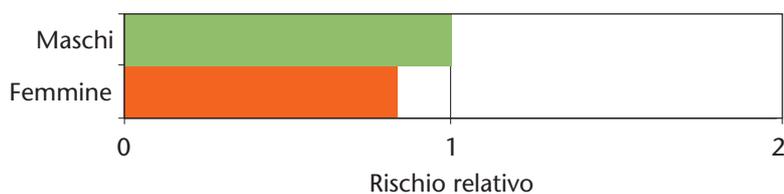


Fattore di rischio: BMI



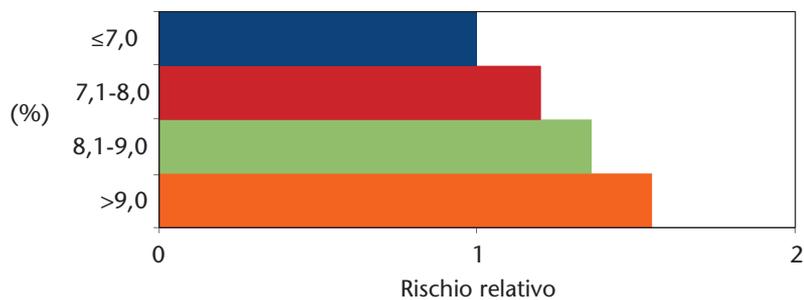
	HR	IC 95%	
≥35	1,43	1,20	1,70
30-35	1,21	1,05	1,40
27-30	0,94	0,81	1,09
<27	1		

Fattore di rischio: fumo



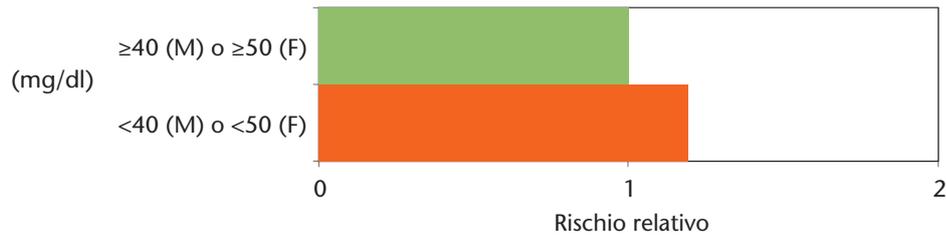
	HR	IC 95%	
SÌ	1,20	1,02	1,40
NO	1		

Fattore di rischio: HbA1c



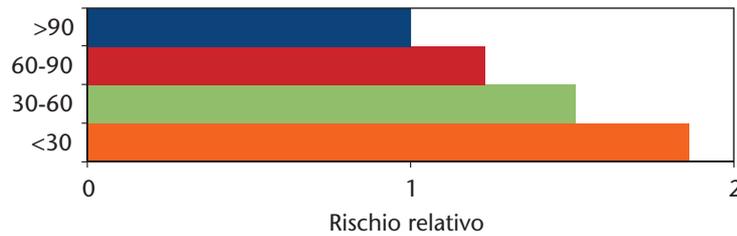
	HR	IC 95%	
>9,0	1,55	1,29	1,86
8,1-9,0	1,36	1,15	1,61
7,1-8,0	1,20	1,05	1,37
≤7	1		

Fattore di rischio: colesterolo HDL



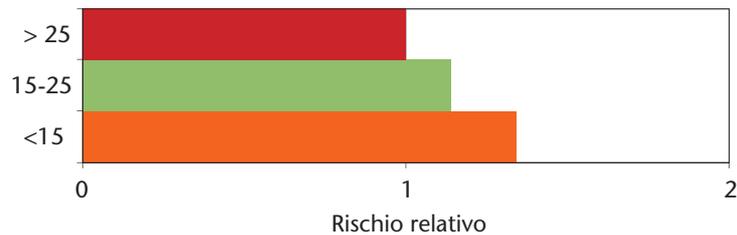
	HR	IC 95%	
<40 (M) o <50 (F)	1.19	1.03	1.37
≥40 (M) o ≥50 (F)	1		

Fattore di rischio: GFR



	HR	IC 95%	
<30	1,86	0,97	3,57
30-60	1,51	1,24	1,83
60-90	1,23	1,05	1,42
>90	1		

Fattore di rischio: score Q



	HR	IC 95%	
<15	1,34	1,24	1,44
15-25	1,14	1,10	1,18
> 25	1		



I risultati dell'analisi multivariata confermano che l'età avanzata rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di MAU, così come il genere, con le donne che presentano un rischio più basso del 27% rispetto agli uomini. Il rischio di MAU è fortemente associato ai valori di GFR e si registra un eccesso di rischio di almeno il 50% per i soggetti con valori di GFR inferiori a 60 ml/min. Fra i fattori di rischio modificabili, il rischio di MAU aumenta all'aumentare dei livelli di HbA1c e la presenza di valori superiori al 9,0% si associa a un rischio più elevato del 55%. Inoltre, valori di BMI superiori a 35 kg/m² si associano a un

eccesso di rischio del 43%, la presenza di valori di colesterolo HDL al di fuori dei target raccomandati a un eccesso di rischio del 19% e il fumo a un eccesso di rischio del 20%.

Il modello multivariato che testava il potere predittivo dello score Q conferma che il rischio di sviluppare MAU è associato alla qualità complessiva della cura. In particolare, il rischio di MAU era del 14% più elevato per i soggetti con score compreso fra 15 e 25 e del 34% più elevato per quelli con score inferiore a 15, rispetto a coloro che presentavano al baseline uno score superiore a 25.

Osservazioni

Premessa

È noto che l'aumentata escrezione urinaria di albumina (micro-macroalbuminuria, MAU) rappresenta non solo un marker precoce di danno renale, ma anche un predittore molto forte e indipendente di mortalità e morbilità, soprattutto cardiovascolare. Conoscere l'incidenza della MAU e i suoi determinanti è quindi un'informazione molto importante per il clinico che ha in carico il paziente diabetico.

Come primo commento, è da sottolineare l'ampia numerosità della popolazione di pazienti con diabete mellito di tipo 2 esaminata in questa valutazione longitudinale. Sono infatti 101.535 i pazienti seguiti prospetticamente per un periodo mediano di 2,4 (range: 1,2-4,0) anni. Proprio per l'obiettivo che si poneva questo tipo di analisi, i pazienti analizzati erano tutti normoalbuminurici al baseline.

Caratteristiche descrittive della popolazione

La tabella 1 mostra le caratteristiche cliniche e biochimiche dell'intera coorte esaminata. I 101.535 pazienti valutati sono pazienti affetti da diabete di tipo 2 con normoalbuminuria che frequentano i Servizi di Diabetologia italiani. Hanno un'età media di 65,7 anni e una durata di malattia pari a 9,1 anni. Il controllo del diabete è discreto avendo un'HbA1c media di 7,3%. Circa il 20% è in terapia insulinica, con o senza ipoglicemizzanti orali. Anche la pressione arteriosa e il quadro lipidico appaiono in buon controllo. Quindi vengono esaminate le caratteristiche generali al baseline dei pazienti distinti in due gruppi, soggetti che al follow-up svilupperanno microalbuminuria (MAU-SÌ) e soggetti che non la svilupperanno (MAU-NO).

I soggetti MAU-SÌ rappresentano il 13% dell'intero campione, per il 56% sono maschi, nel 70% hanno più di 65 anni, rispetto ai MAU-NO hanno un BMI medio (kg/m²) di mezzo punto superiore, durata di malattia maggiore (>10 anni di diabete: 40 vs 30%), valori più elevati di HbA1c (%), sono più frequentemente ipertesi e presentano valori di pressione sia sistolica sia diastolica più elevati, presentano un assetto lipidico sostanzialmente sovrapponibile ai MAU-NO, salvo che per valori di trigliceridi medi più elevati di circa 10 mg/dl e, infine, nel 22,5% della coorte MAU-SÌ è già presente al baseline una riduzione del GFR contro il 15,7% del gruppo MAU-NO.

Per quel che riguarda i trattamenti al baseline, i MAU-SÌ sono più frequentemente trattati con insulina, con farmaci antipertensivi (e in particolare nel 50% di questi si trattava di farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina) contro il 40% dei MAU-NO, mentre non vi erano sostanziali differenze di trattamento ipolipemizzante tra i due gruppi. Infine, il 23,5% dei MAU-SÌ assumeva aspirina rispetto al 20,4% dei MAU-NO.

L'analisi di questi dati evidenzia come nei soggetti che svilupperanno MAU durante il follow-up sono già presenti al baseline elementi di maggiore complessità clinica e necessità di un approccio più articolato.

Indicatori di qualità dell'assistenza

Come di consueto, un aspetto fondante dell'analisi dei dati forniti dagli Annali è quello relativo agli indicatori di qualità dell'assistenza, trattandosi di un database realizzato per sua natura in condizioni di operatività reale dai Servizi di Diabetologia.

Gli **indicatori di processo** al baseline quali la misurazione di HbA1c, del profilo lipidico, della pressione arteriosa, dell'esame del piede e del fondo oculare non sono dissimili nelle due popolazioni che nel corso del follow-up svilupperanno o meno MAU. Va considerato comunque che se il livello di performance di HbA1c è vicino al 100%, tutti gli altri vengono perseguiti in modo insufficiente, specie per quel che riguarda l'esame del fundus oculi (29% vs 30,5%, rispettivamente nei MAU-NO vs MAU-SÌ) e l'esame del piede (13,7% vs 15,2%, rispettivamente nei MAU-NO vs MAU-SÌ).

Indicatori di outcome favorevole: nella coorte che svilupperà MAU, già al basale le percentuali di raggiungimento dei target di glicata e di pressione arteriosa sono più basse rispetto a quelle dei pazienti che non svilupperanno MAU, mentre per l'assetto lipidico non esistono differenze sostanziali.

Indicatori di outcome sfavorevole: vengono considerati indicatori di outcome sfavorevole valori di HbA1c superiori a 8%, di colesterolo LDL superiori a 130 mg/dl, di pressione arteriosa superiori a 140/90 mmHg e di GFR inferiore a 60 ml/min. Nel gruppo di pazienti che svilupperà MAU nel corso del follow-up, tutti gli indicatori sono peggiori, a esclusione del valore lipidico.



Vengono considerati **indicatori di intensità/appropriatezza terapeutica**, ovvero di mancato trattamento nonostante valori elevati di HbA1c (>9%), colesterolo LDL (≥ 130 mg/dl), pressione arteriosa ($\geq 140/90$ mmHg). Nel gruppo MAU-SÌ le percentuali sono più basse per tutti gli indicatori, indicando una maggiore intensità di trattamento in questi soggetti. Viceversa, nonostante un atteggiamento terapeutico più intenso, i soggetti MAU-SÌ raggiungono meno bene dei MAU-NO i target terapeutici.

Indicatori di cura complessivi: lo score Q è un indicatore integrato e validato della qualità complessiva delle cure basato su indicatori di processo e di outcome relativi a HbA1c, pressione arteriosa, profilo lipidico e MAU (Diabetes Care 2011; 34: 347-352). Un punteggio inferiore a 15 si associa a un aumento del rischio di complicanze di circa l'80%, mentre fra 15 e 25 il rischio è più alto solo del 20%. Tra i soggetti con MAU è più alta la percentuale di pazienti con score Q inferiore a 15 ed è più bassa quella con score Q superiore a 25, a indicare la maggiore difficoltà a erogare/ricevere una cura complessiva di elevata qualità in questi soggetti.

L'esame complessivo degli indicatori sembra indicare come i soggetti che svilupperanno MAU nel corso del follow-up rappresentino un cluster di pazienti con una condizione clinica sfavorevole già al baseline, per i quali è necessaria una maggiore intensità di cura e che nonostante questa, raggiungono i target terapeutici con minore frequenza e con maggior difficoltà rispetto ai soggetti che non svilupperanno MAU. Infine, i punteggi dello score Q confermano che nei MAU-SÌ vi è un più elevato rischio di sviluppare eventi cardiovascolari.

Progressione del danno renale: incidenza e rischio di MAU

Il tasso di incidenza nella coorte esaminata è pari a 4,8 per 100 persone/anno. Questo fa sì che dopo 5 anni, in una coorte di pazienti con le caratteristiche simili a quelle qui descritte e che frequentano i Servizi di Diabetologia italiani, circa 1 su 4 ha sviluppato MAU. L'incidenza da noi descritta risulta più alta di quella riportata dall'UKPDS, che, in un campione di 5102 pazienti con diabete di tipo 2 seguiti con un follow-up di 15 anni, descrive lo sviluppo di albuminuria nel 38% di essi, con un tasso annuale di transizione da normo a microalbuminuria del 2% e da micro a macroalbuminuria del 2,8%

(UKPDS 64, Kidney Int 2003; 63:225-32). I pazienti arruolati nello studio UKPDS erano pazienti con diabete di tipo 2 all'insorgenza e avevano un'età media di 52,6 anni rispetto ai pazienti della nostra coorte che hanno un'età media di 65,7 anni e una durata media di diabete pari a 9,1 anni. Precedentemente Parving et al. avevano descritto, in una popolazione non molto numerosa, un'incidenza cumulativa di MAU del 23%, dopo 5,8 anni di follow-up (BMJ 1997; 314:783-788). Un'incidenza annuale del 4% è quella riportata in una coorte di 3667 pazienti svedesi (Swedish National Register study) che registrava appunto un tasso di transizione da normo ad albuminuria (soprattutto micro) del 4% all'anno (Nephrol Dial Transplant 2011; 26:1236-43). Dati italiani di incidenza vengono dallo studio di Casale Monferrato, uno studio basato su dati di popolazione, nel quale è riportato un tasso annuale di albuminuria del 3,7%: passaggio da normo a micro pari al 2,5% all'anno, passaggio da micro a macroalbuminuria pari al 5,4% all'anno (Diabetes Care 2003; 26:2150-5).

L'incidenza di MAU nella popolazione varia notevolmente in accordo a specifiche caratteristiche socio-demografiche e cliniche. Emergono in particolare tassi di incidenza e rischi (univariati) di MAU più elevati per i pazienti di sesso maschile, i più anziani, quelli con maggiore severità del diabete, con livelli più bassi di filtrato glomerulare e con pressione arteriosa $\geq 140/90$ mmHg. Nelle diverse fasce di popolazione considerate le incidenze crude di MAU variano notevolmente, da circa 3 a oltre 10 casi per 100 persone-anno, con quindi evidente differente impatto sulla pratica clinica dei centri. Questa analisi mostra che anche lo score Q permette di discriminare i soggetti a rischio più elevato di MAU.

Confronto tra soggetti con sviluppo di MAU e soggetti con normoalbuminuria – follow-up

Una ulteriore interessante informazione che deriva dall'analisi dei dati degli Annali Rene è il risultato del confronto tra valori medi dei principali parametri clinici per l'intera durata del follow-up nel gruppo che sviluppa MAU rispetto a quello che mantiene livelli di albuminuria nella norma. Emerge che pazienti che sviluppano MAU tendono ad avere, durante l'intero periodo di osservazione, valori più elevati di HbA1c, pressione sistolica, trigliceridi e BMI, e valori più bassi di GFR e di colesterolo HDL. Come dire quindi che

i valori osservati al baseline predicono quello che succederà durante il follow-up.

L'analisi della terapia ipoglicemizzante mostra come l'insorgenza di MAU non si associ a modifiche sostanziali del trattamento per il diabete, se non un lieve aumento della terapia insulinica. In effetti le modifiche più rilevanti della terapia ipoglicemizzante sono da attendersi con la riduzione del filtrato glomerulare. L'utilizzo degli altri farmaci è aumentato in lieve misura, compreso l'utilizzo di farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina. In particolare, è da segnalare come *alert* che quasi il 30% dei pazienti che sviluppa MAU non risulta trattato con ACE-inibitori e/o sartani.

Analisi multivariata

Dall'analisi multivariata, nella quale è stata considerata per gli aggiustamenti una serie di variabili come età, sesso, BMI, fumo, durata del diabete, livelli di

HbA1c, di pressione arteriosa, di profilo lipidico, livelli di GFR, terapia per il diabete, trattamento con ipolipemizzanti, antipertensivi e aspirina, emerge oltre ai fattori predittivi attesi quali l'età avanzata, il sesso maschile, il basso filtrato glomerulare, il BMI, il fumo e i livelli di HbA1c, anche il ruolo del basso colesterolo HDL quale predittore indipendente di MAU. Questo dato, ricorrente in letteratura (Nephrol Dial Transplant 2011; 26:1236-43, Diabetologia 2001; 44 (Suppl. 2):S46-S53), potrebbe sottendere al ruolo che l'insulino-resistenza, della quale i bassi livelli di HDL sono un indicatore, avrebbe nel determinismo del danno glomerulare (Nephrol Dial Transplant. 2013; 28:29-36). Lo studio FIELD peraltro ha documentato come il trattamento con fenofibrato riduca lo sviluppo della microalbuminuria (Lancet 2005; 366:1849-1861).

Salvatore De Cosmo, Sandro Gentile

SVILUPPO DI INSUFFICIENZA RENALE CRONICA (IRC)



METODI

OBIETTIVO

L'obiettivo dell'analisi era valutare la progressione del danno renale in termini di riduzione del filtrato glomerulare (*glomerular filtration rate*, GFR) nella popolazione con diabete di tipo 2 (DM2) seguita dai Servizi di diabetologia. In particolare, è stata valutata l'incidenza dell'evento rappresentato da una riduzione del filtrato glomerulare al di sotto dei 60 ml/min.

SELEZIONE DEL CAMPIONE

I dati derivano dallo stesso database utilizzato per la realizzazione degli Annali AMD 2012 (http://www.aemmedi.it/pages/annali_amd/). Per questa analisi sono stati inclusi nella coorte tutti i pazienti con DM2 afferenti ai Servizi negli anni 2004-2011 con almeno due misurazioni della creatinemia nel periodo. È stato quindi calcolato il GFR utilizzando la formula CKD-Epi. Sono stati inclusi nell'analisi solo i soggetti che alla prima misurazione (baseline) avevano un filtrato glomerulare ≥ 60 ml/min.

Per garantire un adeguato livello di completezza delle informazioni cliniche registrate sulla cartella elettronica, sono stati selezionati tutti i soggetti con GFR ≥ 60 ml/min seguiti dal Servizio di diabetologia da almeno un anno.

Con questo approccio è stata identificata una coorte di 257.017 soggetti.

Il tempo mediano (range interquartile) di follow-up è risultato pari a 2,5 (1,2-4,1) anni.

ANALISI STATISTICA

1) Sono stati confrontati i profili clinici di due gruppi di pazienti: quelli che hanno sviluppato l'evento (riduzione del GFR al di sotto dei 60 ml/min) e quelli che hanno mantenuto livelli di GFR al di sopra dei 60 ml/min nel corso del follow-up.

Sono state confrontate le caratteristiche dei due gruppi sia al baseline sia nel corso del follow-up. Le variabili considerate includevano: età, sesso, BMI, fumo, durata del diabete, livelli di HbA1c, di pressione arteriosa, di profilo lipidico, presenza di microalbuminuria, uso di farmaci ipoglicemizzanti, ipolipemizzanti, antipertensivi e di aspirina.

2) I due gruppi vengono confrontati anche in termini di indicatori di qualità dell'assistenza. Vengono presi in considerazione tutti gli indicatori utilizzati negli Annali AMD 2012.

3) Sono state poi descritte le incidenze di insufficienza renale cronica (IRC) (GFR < 60 ml/min) sia sulla popolazione totale sia sulla popolazione stratificata per tutte le caratteristiche. I risultati sono espressi sia come tassi di incidenza per cento persone-anno (Incidence Rates, IR) sia come rischio relativo (Incidence Rate Ratios, IRR) con intervallo di confidenza al 95% (IC 95%).

4) Per identificare i predittori indipendenti di insufficienza renale (GFR < 60 ml/min) è stata condotta un'analisi multivariata aggiustata per tutte le caratteristiche socio-demografiche e cliniche (modello A). Inoltre, in un'ulteriore analisi multivariata (modello B) è stato testato il ruolo dello score Q (Diabetes Care 2011; 34:347-352), indicatore di qualità di cura complessiva, nel predire lo sviluppo di insufficienza renale a parità di età, sesso, BMI e durata del diabete. I risultati delle analisi multivariate sono espresse come Hazard Ratio (HR) e IC 95%.

Per facilitare l'interpretazione dei dati, i risultati sono stati riportati sia in forma tabellare sia in forma grafica.



CARATTERISTICHE DELLA COORTE

La tabella 1 mostra le caratteristiche e gli indicatori di qualità dell'assistenza dell'intera coorte al baseline.

Il campione considerato è costituito per il 57,7% da uomini e per il 42,3% da donne e ha un'età media di 64,5 anni. I valori di BMI sono generalmente elevati e il 19,2% è fumatore. Circa un quarto del campione ha recente diagnosi di diabete, mentre circa un terzo ha più di 10 anni di malattia. Oltre il 40% del campione ha valori di HbA1c inferiori a 7,0%, mentre un quarto ha valori superiori a 8,0%. Circa il 20% dei soggetti è trattato con insulina.

Circa un paziente su tre presenta micro/macroalbuminuria all'inizio dell'osservazione.

Tabella 1. Caratteristiche descrittive della coorte al baseline

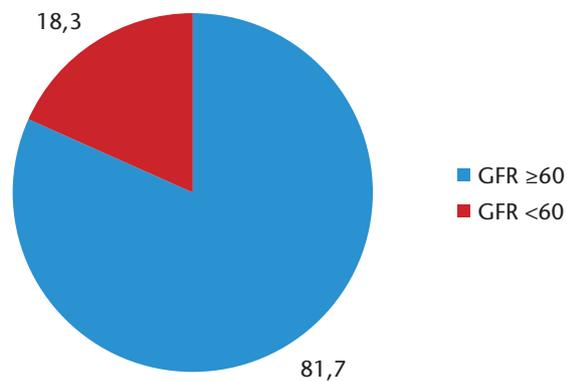
Caratteristiche	% o media (ds)
N	257.017
Maschi (%)	57,7
Età media (anni)	64,5 (10,2)
Età in classi (%)	
	<55,0 17,0
	55,0 – 64,9 32,2
	65,0 – 74,9 35,8
	≥75,0 15,0
BMI medio (kg/m ²)	29,5 (5,1)
BMI in classi (%)	
	<27,0 33,6
	27,0 – 29,9 25,6
	30,0 – 34,9 27,4
	≥35,0 13,4
Fumatori (%)	19,2
Durata diabete media (anni)	8,8 (8,1)
Durata diabete in classi (anni)	
	≤2,0 23,9
	2,1 – 5,0 20,6
	5,1 – 10,0 22,9
	>10,0 32,6
HbA1c media (%)	7,5 (1,5)
HbA1c in classi (%)	
	≤7,0 42,1
	7,1 – 8,0 30,7
	8,1 – 9,0 14,6
	>9,0 12,6
Trattamento per il diabete (%)	
	Solo dieta 6,8
	Iporali 72,6
	Insulina 10,6
	Insulina+Iporali 10,0
PA sistolica (mmHg)	139,7 (18,8)
PA diastolica (mmHg)	80,4 (9,6)
Trattati con antipertensivi (%)	48,8
Trattati con ACE-I o Sartani (%)	39,7
Colesterolo totale (mg/dl)	190,8 (39,6)
Colesterolo HDL (mg/dl)	50,8 (13,6)
Colesterolo LDL (mg/dl)	112,4 (33,8)
Trigliceridi (mg/dl)	145,1 (107,7)
Trattati con ipolipemizzanti (%)	34,5
Trattati con aspirina (%)	19,9
Micro/macroalbuminuria (%)	33,4

CONFRONTO TRA SOGGETTI CON SVILUPPO DI IRC (GFR <60 ml/min) E SOGGETTI CON GFR ≥60 ml/min – BASELINE

I grafici che seguono mostrano il confronto dei dati di baseline tra i soggetti che svilupperanno e quelli che non svilupperanno insufficienza renale cronica (IRC) (GFR <60 ml/min) nel corso del follow-up.

Nel confronto, vengono presi in considerazione sia le caratteristiche descrittive sia gli indicatori di qualità dell'assistenza all'inizio dell'osservazione, ovvero quando in entrambi i gruppi i valori di GFR erano ancora superiori a 60 ml/min.

Sviluppo di insufficienza renale cronica (GFR <60 ml/min)

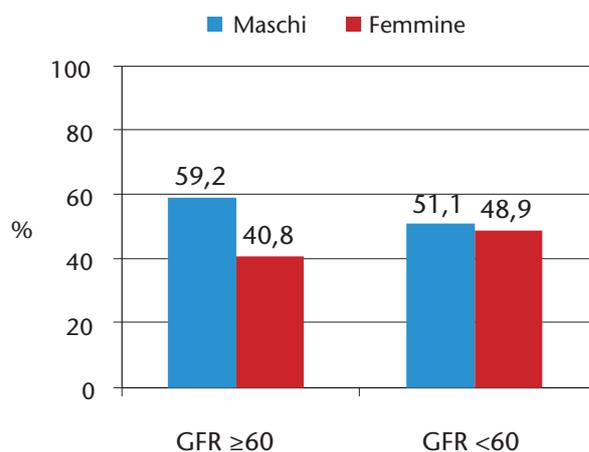


Complessivamente, su 257.017 soggetti, 46.963 (18,3%) hanno sviluppato IRC nel corso di un periodo mediano di 2,5 anni.



Caratteristiche descrittive (baseline)

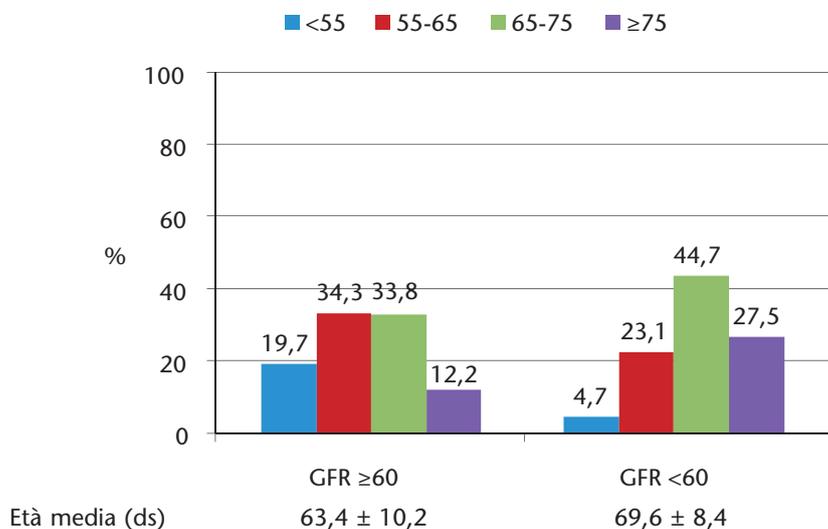
Distribuzione per sesso (%)



Il grafico mostra la distribuzione per sesso all'interno dei due sottogruppi considerati. Tra i soggetti con GFR ≥60 ml/min per tutta la durata dell'osservazio-

ne c'è una netta prevalenza di uomini. Tra i soggetti che hanno sviluppato IRC, la percentuale di uomini è solo di poco superiore alla percentuale di donne.

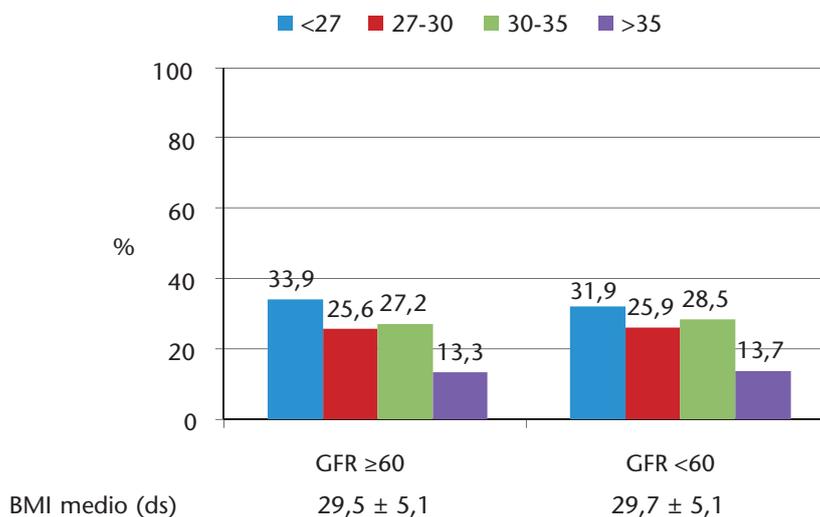
Distribuzione per fasce di età (anni)



Tra i soggetti che hanno sviluppato ridotto GFR, oltre il 70% aveva più di 65 anni, mentre tale percentuale era pari al 46% nel gruppo che ha mantenuto

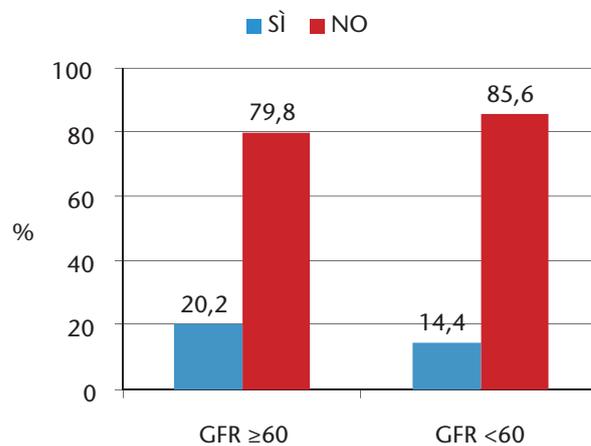
nel tempo livelli di GFR superiori a 60 ml/min. L'età media (ds) nei due gruppi differiva di circa 6 anni.

Distribuzione per fasce di BMI (kg/m²)



Non si evidenziano sostanziali differenze nella distribuzione dei valori di BMI nei due gruppi.

Distribuzione per fumo (%)

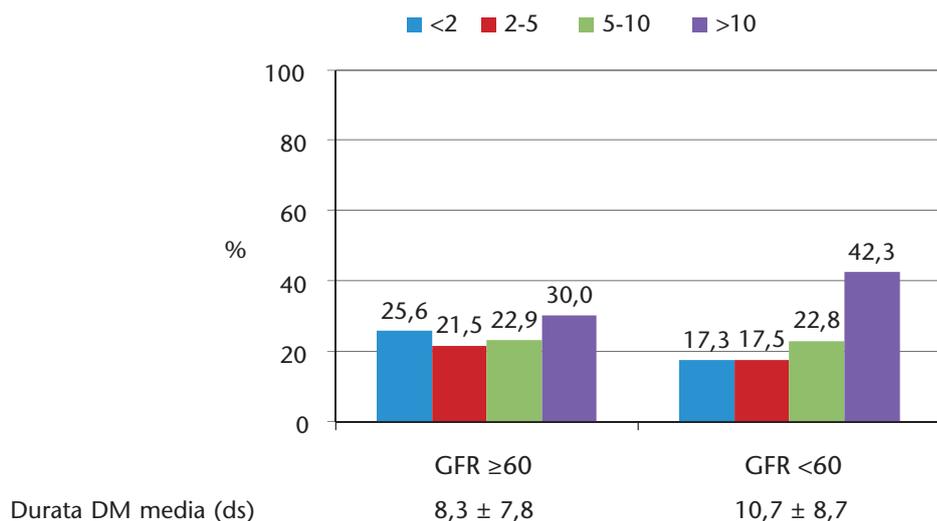


Tra i soggetti che hanno sviluppato IRC, il 14,4% era fumatore, mentre fra i soggetti che non hanno sviluppato IRC era fumatore il 20,2%. È verosimile

che i soggetti che hanno sviluppato IRC, essendo mediamente più anziani e in peggiori condizioni, abbiano più spesso smesso di fumare.



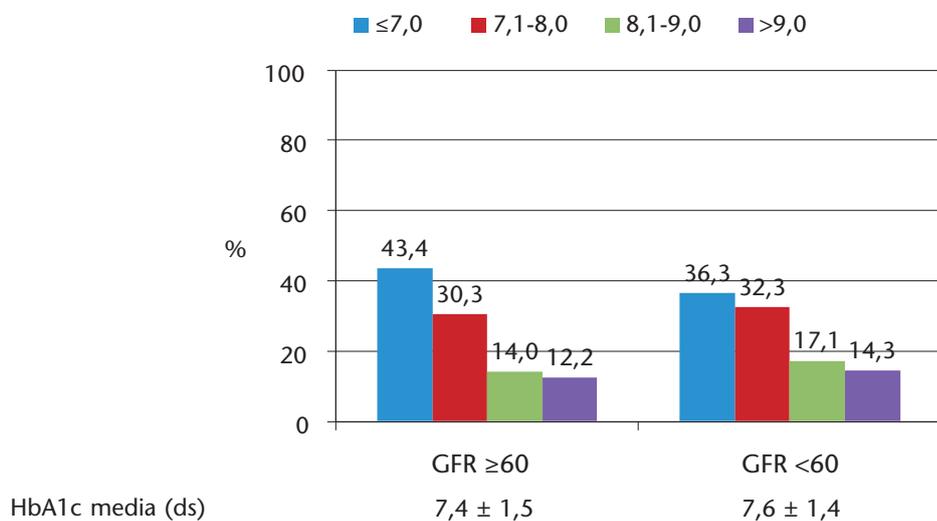
Distribuzione per fasce di durata del diabete (anni)



Tra i soggetti che hanno sviluppato ridotto GFR, oltre il 40% aveva più di 10 anni di malattia contro il

30% nel gruppo che ha mantenuto nel tempo livelli di GFR superiori a 60 ml/min.

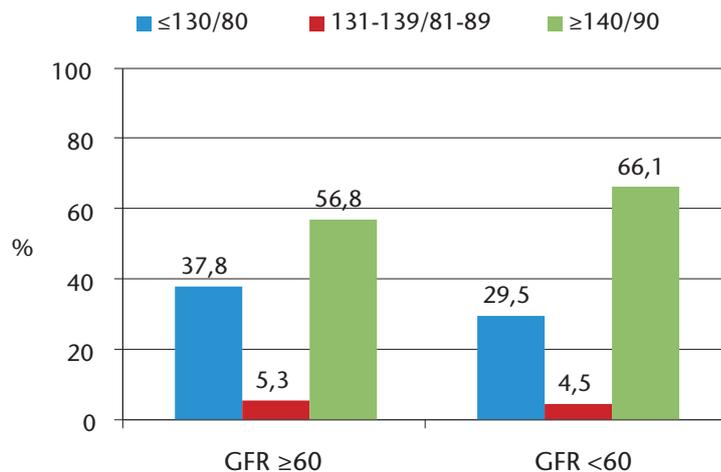
Distribuzione per classi di HbA1c (%)



Rispetto ai soggetti che non hanno sviluppato IRC, fra i soggetti con GFR inferiore a 60 ml/min la percentuale con HbA1c ≤7% è più bassa,

mentre è leggermente e sistematicamente più alta la proporzione di pazienti con livelli di HbA1c più elevati.

Distribuzione per classi di pressione arteriosa (%)

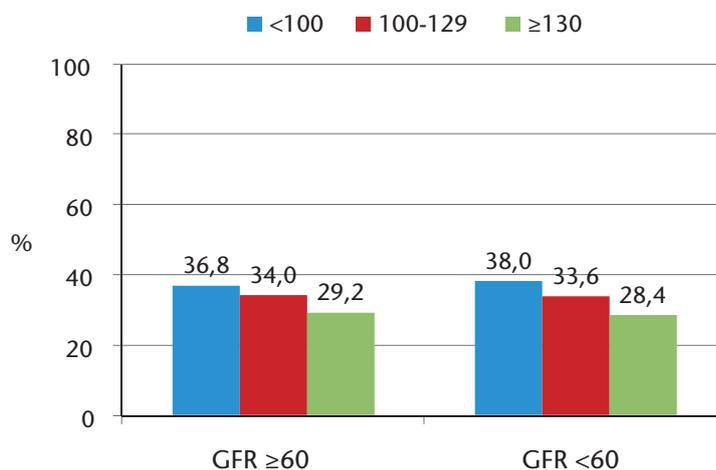


PAS (mmHg)	138,8 ± 18,6	143,6 ± 19,5
PAD (mmHg)	80,3 ± 9,6	80,5 ± 9,6

Tra i soggetti che hanno sviluppato IRC il compenso pressorio era meno frequentemente raggiunto e la pressione sistolica media risulta più elevata di

5 mmHg, mentre non si evidenziano differenze sui valori di diastolica.

Distribuzione per classi di colesterolo LDL (%)



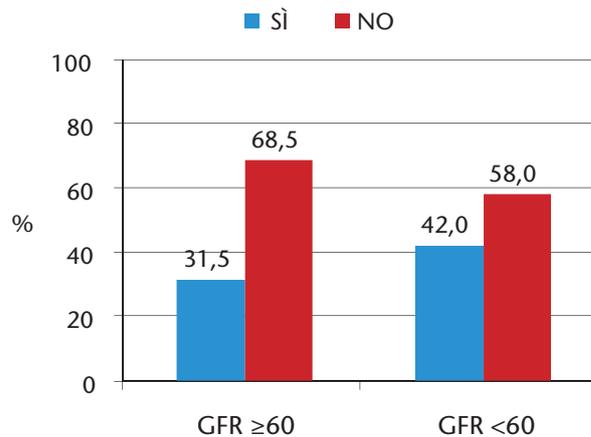
Colesterolo totale (mg/dl)	190,8 ± 39,5	191,2 ± 40,1
Colesterolo HDL (mg/dl)	50,7 ± 13,6	51,1 ± 13,7
Colesterolo LDL (mg/dl)	112,6 ± 33,8	111,7 ± 34,0
Trigliceridi (mg/dl)	144,1 ± 108,9	149,7 ± 102,1

I due gruppi mostrano proporzioni sovrapponibili sia di soggetti con colesterolo LDL entro i valori raccomandati sia di soggetti con livelli di LDL

particolarmente elevati. Il confronto tra valori medi mostra che i due gruppi presentano un profilo lipidico comparabile.



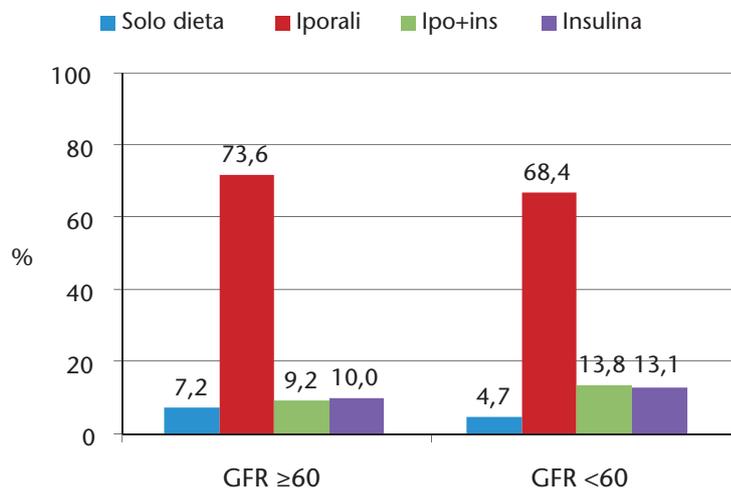
Distribuzione per presenza di micro/macroalbuminuria (%)



Tra i soggetti che hanno sviluppato insufficienza renale, il 42% aveva la micro/macroalbuminuria al

baseline contro il 31,5% nel gruppo che ha mantenuto i livelli di GFR nel range di normalità.

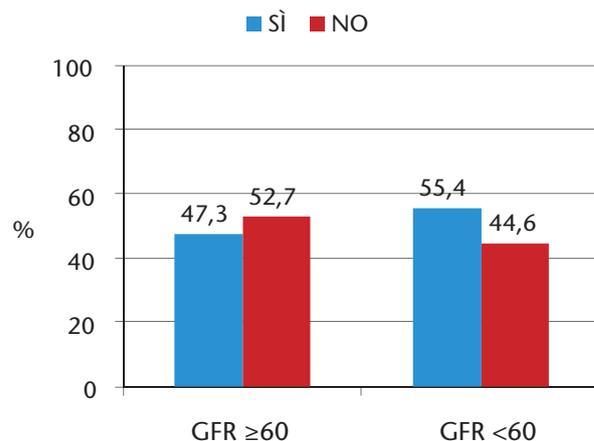
Distribuzione per classi di trattamento per il diabete (%)



I soggetti con ridotto GFR, al baseline erano più spesso in trattamento con insulina da sola o in associazione con ipoglicemizzanti orali e una

quota minore era in sola dieta, rispetto ai soggetti che hanno mantenuto livelli di GFR superiori a 60 ml/min.

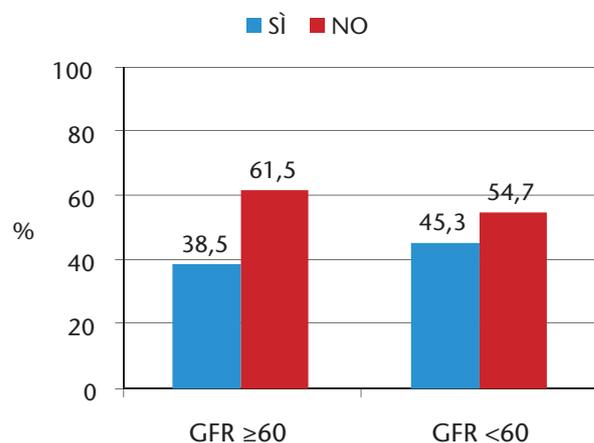
Distribuzione per trattamento con antipertensivi (%)



Una quota maggiore di soggetti in trattamento antipertensivo è stata riscontrata nel gruppo che ha

sviluppato IRC rispetto a quello che ha mantenuto valori di GFR ≥60 ml/min (55,4% vs. 47,3%).

Distribuzione per trattamento con ACE-inibitori e/o sartani (%)

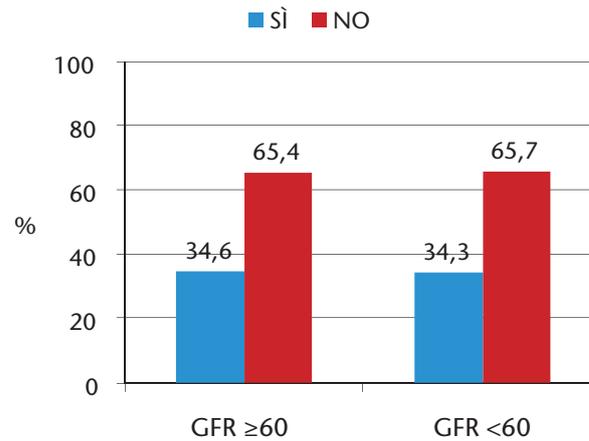


Tra i soggetti con ridotto GFR, il 45% era in trattamento con farmaci che agiscono sul sistema renina-

angiotensina contro il 38% nel gruppo che ha mantenuto nel tempo livelli di GFR più elevati.

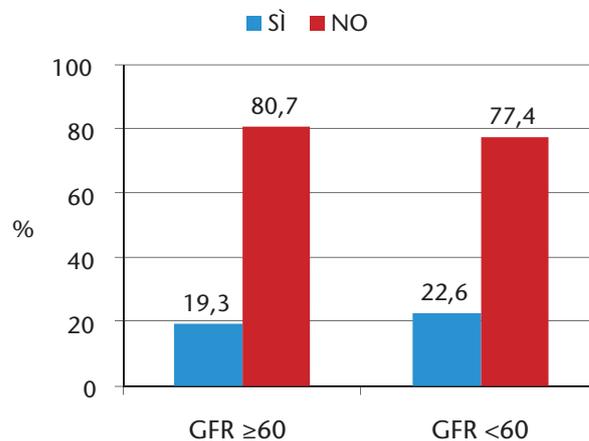


Distribuzione per trattamento con ipolipemizzanti (%)



La quota di soggetti in trattamento ipolipemizzante era pari a circa un terzo del campione in entrambi i gruppi confrontati.

Distribuzione per trattamento con aspirina (%)



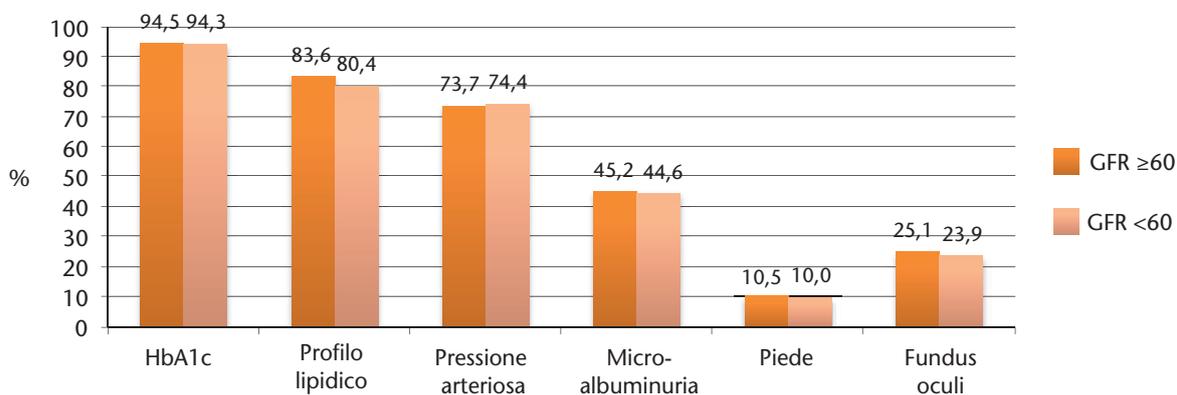
Una percentuale lievemente più alta di soggetti trattati con aspirina è stata riscontrata tra i soggetti con

GFR ridotto rispetto al gruppo con GFR normale (22,6% vs. 19,3%).

Indicatori di qualità dell'assistenza (baseline)

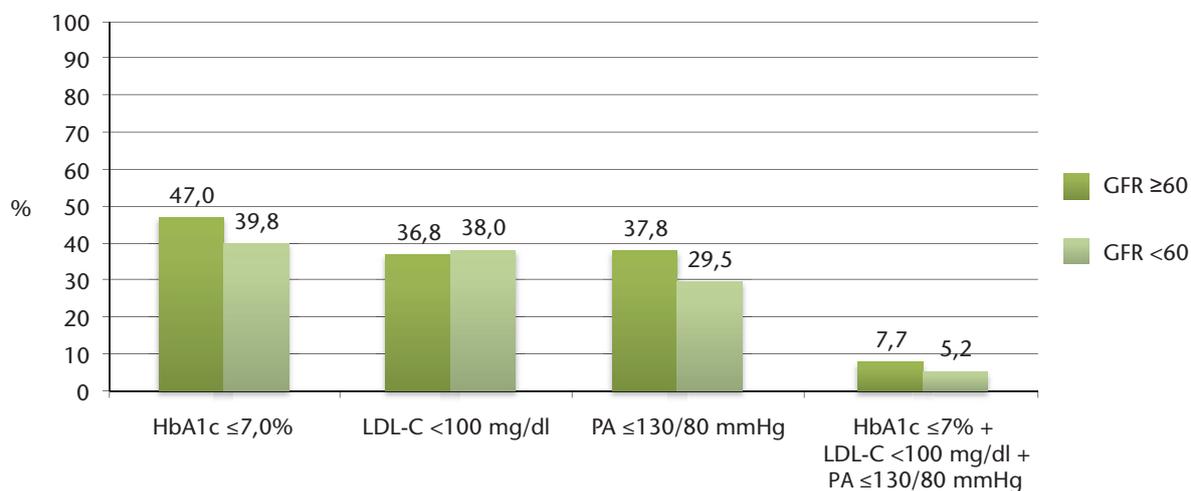
I grafici che seguono hanno lo scopo di mostrare la presenza di eventuali differenze al baseline nella qualità dell'assistenza ricevuta dai due gruppi di pazienti.

Indicatori di processo



Non si evidenziano sostanziali differenze tra i gruppi negli indicatori di processo.

Indicatori di outcome favorevole

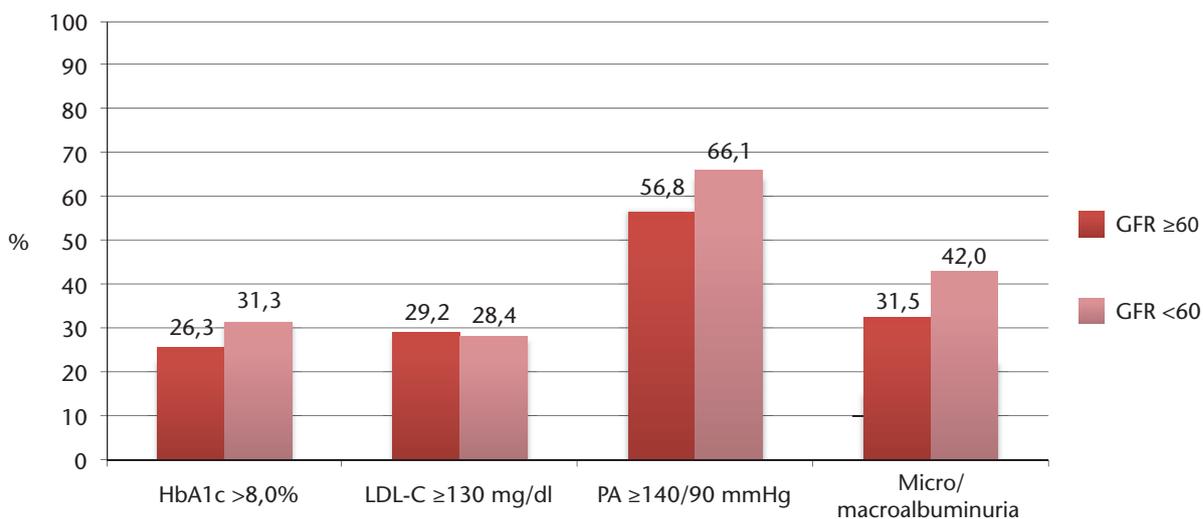


Il gruppo che sviluppa insufficienza renale mostra al baseline percentuali più basse di pazienti che raggiungono i target metabolici e pressori, mentre è marginale la differenza sul target lipidico. Questo

quadro si riflette anche sull'indicatore dei tre target congiunti, che peraltro mostra percentuali molto basse in entrambi i gruppi analizzati.



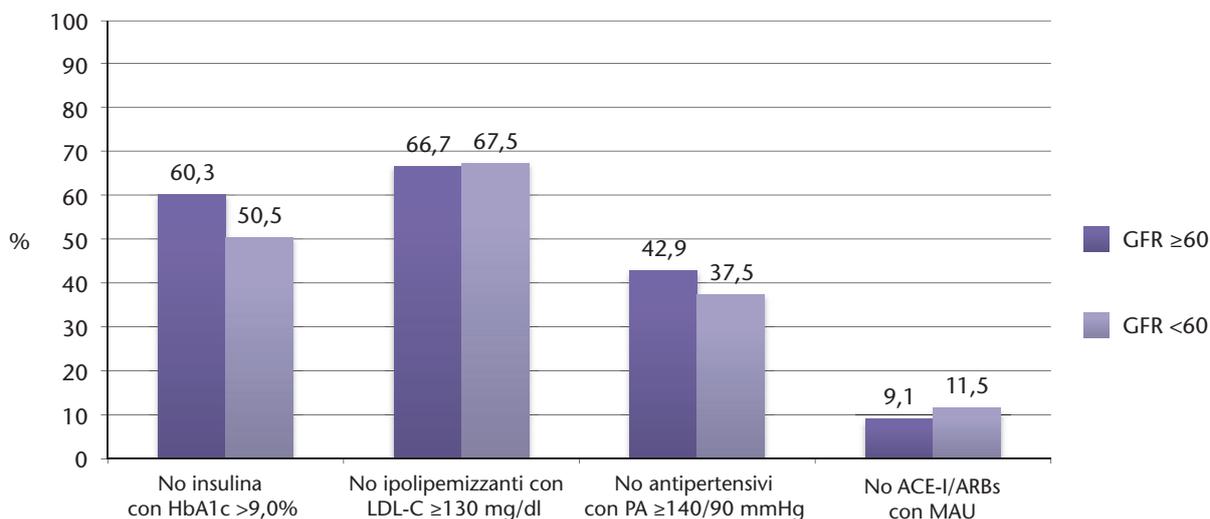
Indicatori di outcome sfavorevole



Nel gruppo che sviluppa insufficienza renale si riscontrano più frequentemente al baseline valori elevati

di HbA1c e di pressione arteriosa e la presenza di micro/macroalbuminuria.

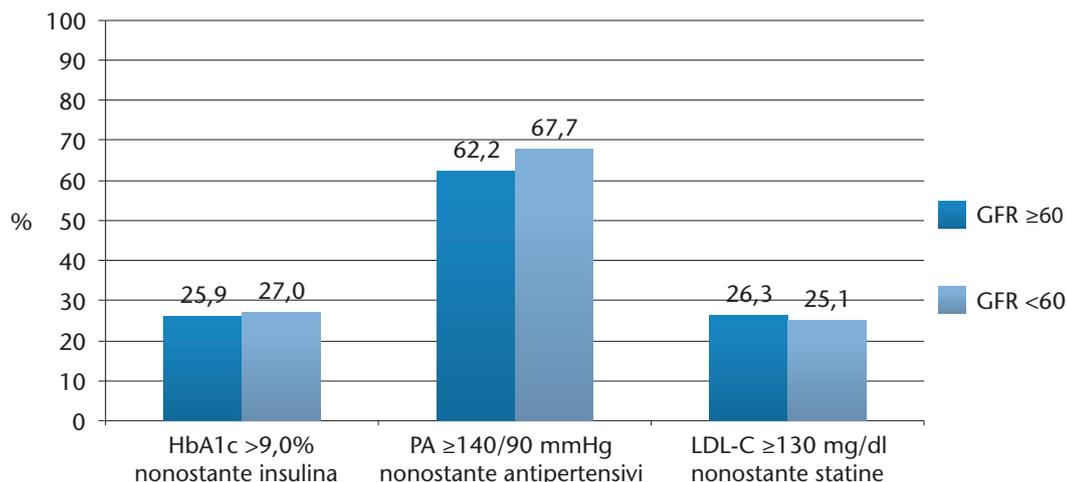
Indicatori di intensità/appropriatezza terapeutica - assenza di trattamento nonostante valori elevati



Nel gruppo con GFR inferiore a 60 ml/min, si registra una maggiore intensità e appropriatezza del trattamento insulinico e antipertensivo, mentre la micro/macro-

albuminuria risulta meno spesso trattata con farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina, rispetto al gruppo che mantiene livelli normali di GFR.

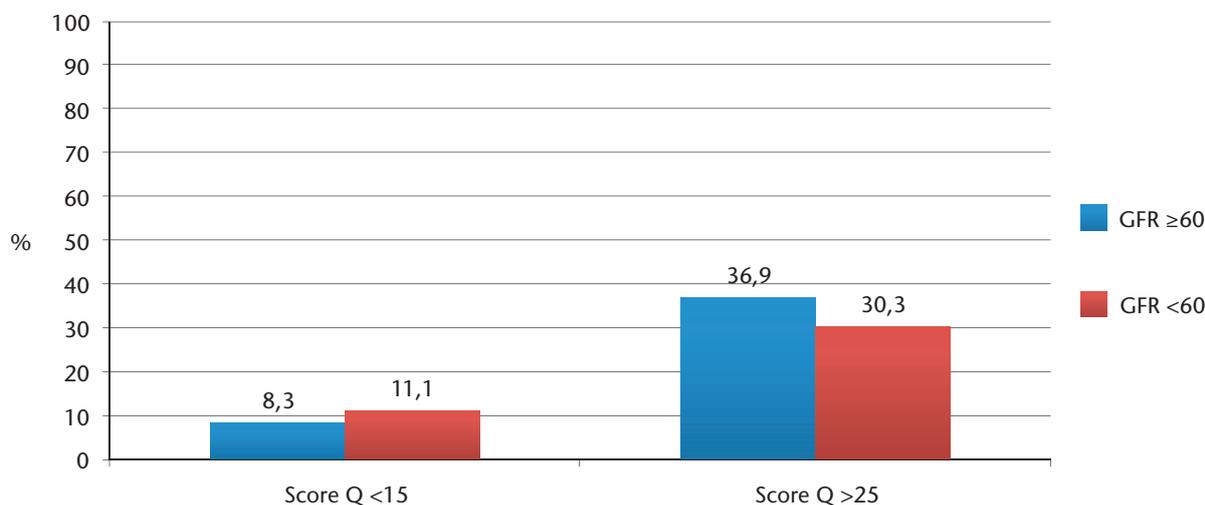
Indicatori di intensità/appropriatezza terapeutica - valori elevati nonostante il trattamento



La maggiore difficoltà a raggiungere i target metabolici e pressori nonostante il trattamento farmacologico

è ulteriormente confermata da questi indicatori.

Indicatori di cura complessiva



Tra i soggetti con GFR inferiore a 60 ml/min è più alta la quota con score Q inferiore a 15 ed è più bassa quella con score Q superiore a 25, a indicare la

maggiore difficoltà a ricevere una cura complessiva di elevata qualità nei soggetti che svilupperanno insufficienza renale.

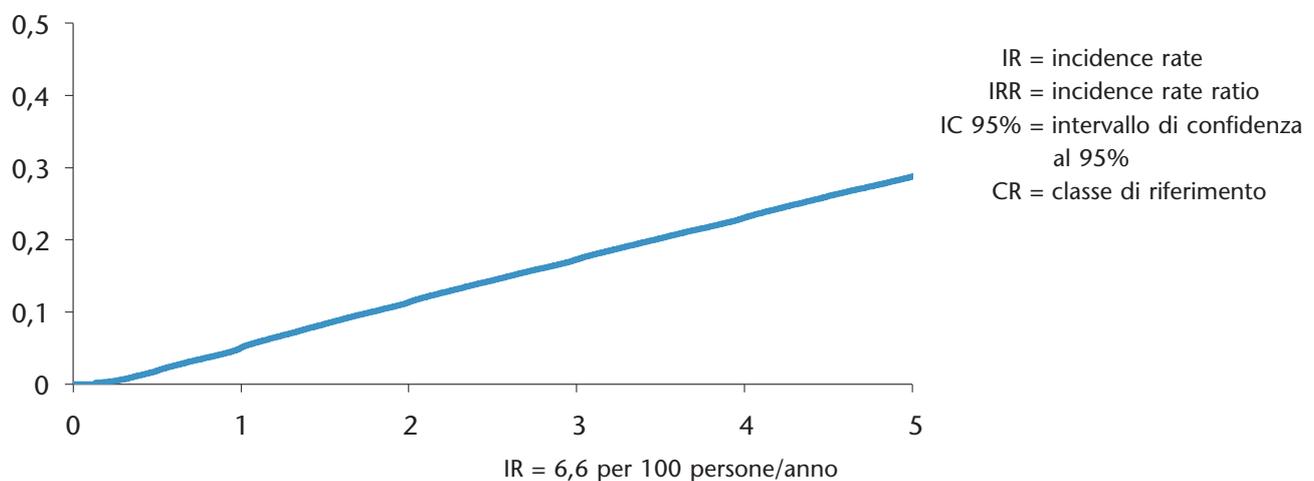


INCIDENZA E RISCHIO DI IRC (GFR <60 ml/min)

Le curve di Kaplan-Meyer che seguono rappresentano l'incidenza cumulativa di insufficienza renale (GFR <60 ml/min) nella popolazione totale e stratificata per sesso, età, BMI, fumo, durata del diabete, livelli di HbA1c, trattamento per il diabete, presenza di micro/macroalbuminuria, livelli di pressione arteriosa, livelli di colesterolo LDL, score Q.

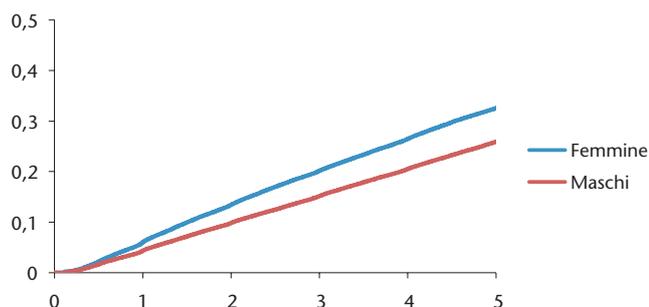
Incidenza cumulativa di insufficienza renale (GFR <60 ml/min)

Incidenza cumulativa di IRC nella popolazione totale



Nell'arco di 5 anni, quasi il 30% dei pazienti sviluppa una insufficienza renale cronica (GFR <60 ml/min).

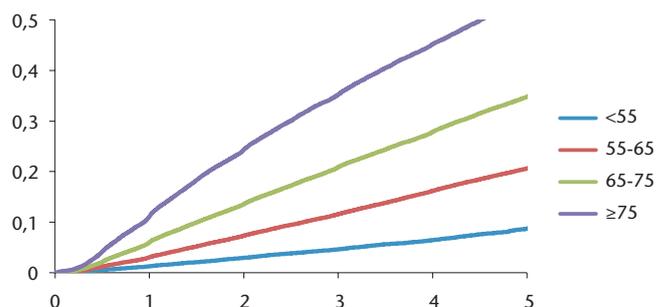
Incidenza cumulativa di GFR <60 ml/min in accordo al sesso



	IR	IRR	IC 95% IRR
Sesso			
Maschi	5,8	1	
Femmine	7,7	1,34	1,31-1,36

Una quota più elevata di donne sviluppa IRC nel corso di 5 anni, con un eccesso di rischio del 34% rispetto agli uomini. L'incidenza di IRC è fortemente legata

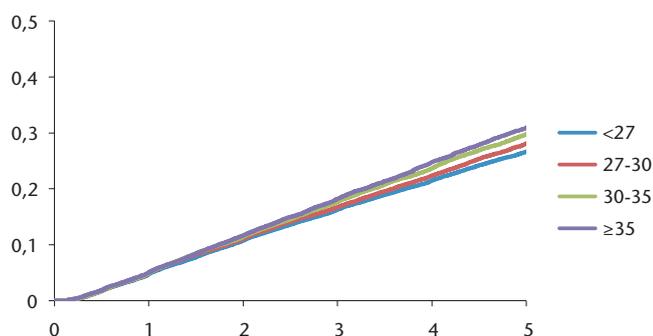
Incidenza cumulativa di GFR <60 ml/min in accordo all'età



	IR	IRR	IC 95% IRR
Età (anni)			
<55	1,8	1	
55-65	4,4	2,51	2,40-2,63
65-75	8,2	4,64	4,44-4,85
≥75	14,6	8,29	7,93-8,68

all'età. Fra gli ultrasettantacinquenni i tre quarti sviluppano IRC in 5 anni. Il rischio praticamente raddoppia passando da una classe di età alla successiva.

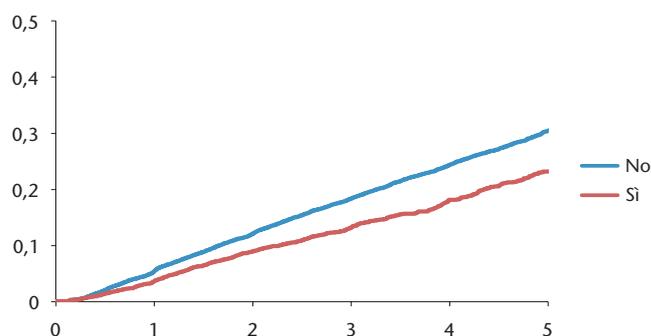
Incidenza cumulativa di GFR <60 ml/min in accordo al BMI



	IR	IRR	IC 95% IRR
BMI (kg/m ²)			
<27	6,1	1	
27-30	6,4	1,06	1,03-1,09
30-35	6,8	1,11	1,08-1,14
≥35	7,0	1,15	1,11-1,19

Lo sviluppo di IRC sembra poco correlato al BMI, sebbene un lieve trend di associazione sia comunque evidenziabile. La minore incidenza di IRC fra i

Incidenza cumulativa di GFR <60 ml/min in accordo al fumo

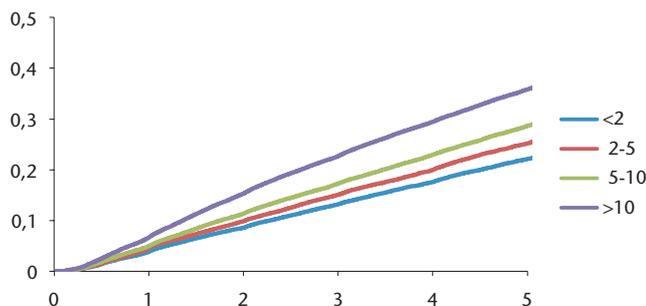


	IR	IRR	IC 95% IRR
Fumo			
No	6,9	1	
Sì	4,9	0,7	0,64-0,76

fumatori è verosimilmente il risultato di un selection bias (persone in condizioni più severe hanno minore probabilità di continuare a fumare).



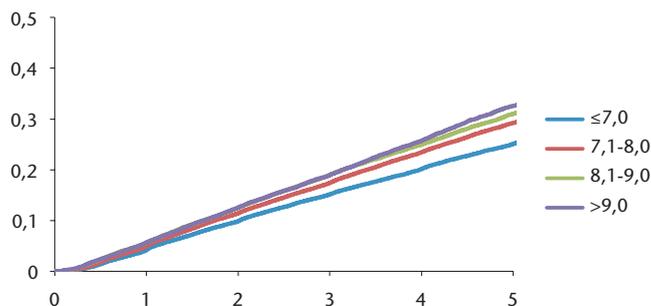
Incidenza cumulativa di GFR <60 ml/min in accordo alla durata del diabete



Durata DM (anni)	IR	IRR	IC 95% IRR
<2	5,0	1	
2 - 5	5,8	1,16	1,12-1,20
5 - 10	6,7	1,34	1,30-1,38
>10	8,9	1,78	1,73-1,83

Il rischio di IRC aumenta con la durata del diabete. In particolare, una durata maggiore di 10 anni si associa a un eccesso di rischio del 78% rispetto a una durata inferiore ai due anni. Analogamente, il livello

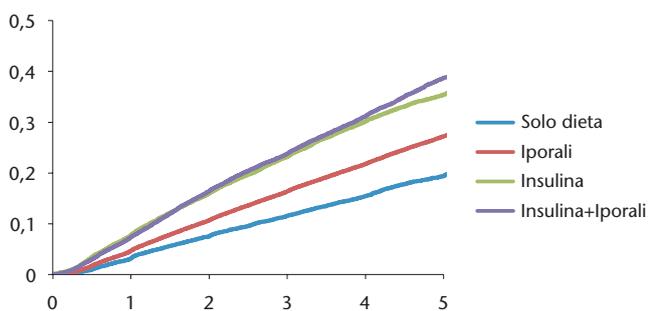
Incidenza cumulativa di GFR <60 ml/min in accordo ai livelli di HbA1c



HbA1c (%)	IR	IRR	IC 95% IRR
≤7,0	5,7	1	
7,1-8,0	6,7	1,18	1,16-1,21
8,1-9,0	7,4	1,29	1,26-1,33
>9,0	7,6	1,33	1,30-1,37

di controllo metabolico predice lo sviluppo di IRC in modo lineare, e il rischio è del 33% più alto per i soggetti con HbA1c superiore a 9,0% rispetto a quelli con HbA1c ≤7,0%.

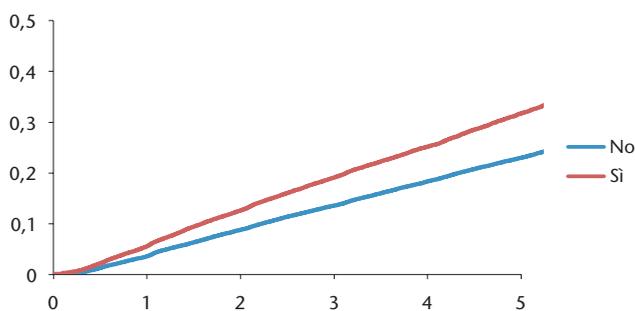
Incidenza cumulativa di GFR <60 ml/min in accordo al trattamento per il diabete



Treatment per il DM	IR	IRR	IC 95% IRR
Solo dieta	4,3	1	
Iporali	6,2	1,44	1,38-1,52
Insulina	8,9	2,08	1,97-2,20
Insulina + iporali	9,4	2,2	2,08-2,32

Il trattamento insulinico, indicatore di una malattia più severa e di più lunga durata, si associa a un rischio doppio di sviluppare IRC. Fra i soggetti con micro/

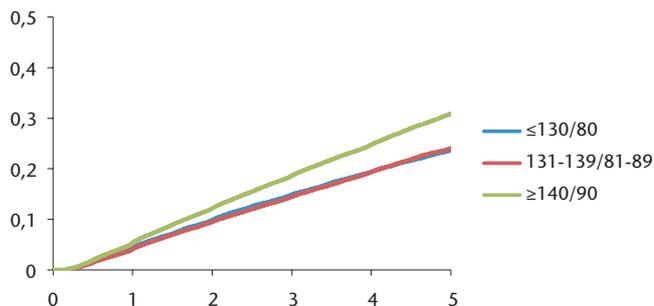
Incidenza cumulativa di GFR <60 ml/min in accordo alla presenza di micro/macroalbuminuria



MAU	IR	IRR	IC 95% IRR
NO	5,4	1	
SI	7,9	1,46	1,42-1,50

macroalbuminuria, circa l'8% all'anno sviluppa IRC, con un eccesso di rischio del 46% rispetto ai soggetti con normoalbuminuria.

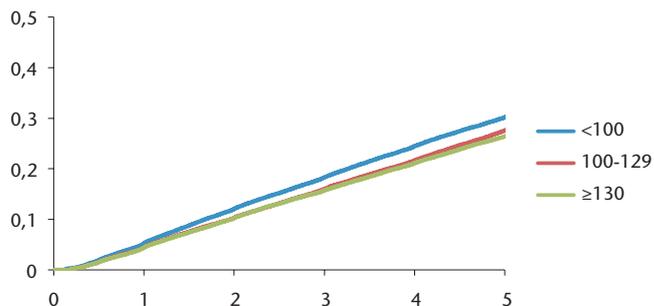
Incidenza cumulativa di GFR <60 ml/min in accordo ai livelli di pressione arteriosa



Pressione arteriosa (mmHg)	IR	IRR	IC 95% IRR
≤130/80	5,3	1	
131-139/81-89	5,4	1,01	0,97-1,05
≥140/90	6,0	1,34	1,29-1,39

Valori pressori ≥140/90 mmHg si associano a un rischio significativamente più alto di sviluppare IRC.

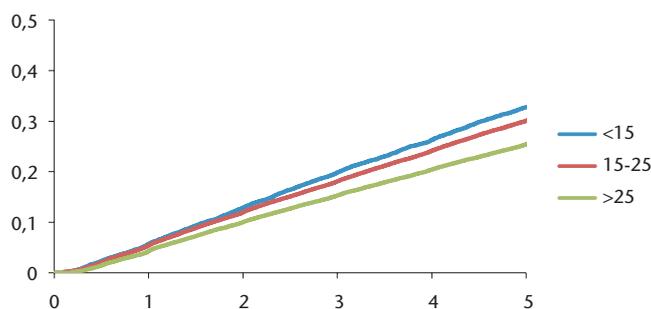
Incidenza cumulativa di GFR <60 ml/min in accordo ai livelli di colesterolo LDL



Colesterolo LDL (mg/dl)	IR	IRR	IC 95% IRR
<100	6,9	1	
100-129,9	6,1	0,89	0,87-0,91
≥130	6,0	0,87	0,85-0,89

Di converso, il rischio di IRC si riduce lievemente all'aumentare dei valori di colesterolo LDL.

Incidenza cumulativa di GFR <60 ml/min in accordo ai punteggi di score Q



Score Q	IR	IRR	IC 95% IRR
<15	7,8	1	
15-25	6,9	0,89	0,86-0,92
>25	5,7	0,73	0,70-0,75

Il rischio di sviluppare IRC risulta significativamente associato al punteggio dello score Q. In particolare, punteggi superiori a 25, indice di una buona qualità

di cura, si associano a una riduzione del rischio del 27% rispetto a punteggi inferiori a 15.



CONFRONTO TRA SOGGETTI CON SVILUPPO DI IRC (GFR <60 ml/min) E SOGGETTI CON GFR ≥60 ml/min – FOLLOW-UP

In questa sezione si prendono in considerazione i profili clinici dei due gruppi nel corso del follow-up.

La tabella 2 mostra il confronto tra valori medi dei principali parametri clinici per l'intera durata del follow-up nel gruppo che sviluppa insufficienza renale e in quello che mantiene livelli di GFR superiori a 60 ml/min.

Tabella 2. Valori medi dei principali parametri clinici per la durata del follow-up

Variabile	GFR ≥60 Media (ds)	GFR <60 Media (ds)
GFR (ml/min)	86,2 ± 12,7	61,4 ± 13,7
HbA1c (%)	7,3 ± 1,2	7,5 ± 1,3
PAS (mmHg)	137,9 ± 18,3	141,1 ± 19,4
PAD (mmHg)	78,7 ± 9,3	78,4 ± 9,6
Colesterolo totale (mg/dl)	180,3 ± 38,0	182,8 ± 39,6
Colesterolo LDL (mg/dl)	103,8 ± 32,3	104,4 ± 33,2
Colesterolo HDL (mg/dl)	50,6 ± 13,7	50,0 ± 13,7
Trigliceridi (mg/dl)	133,5 ± 88,6	146,8 ± 91,5
BMI (kg/m ²)	29,4 ± 5,2	29,6 ± 5,2

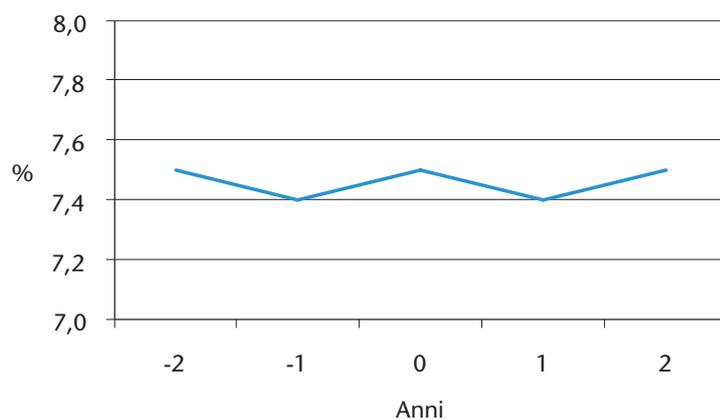
Il confronto dei valori medi durante tutto il follow-up documenta che i soggetti che sviluppano IRC hanno valori più elevati di HbA1c, di pressione sistolica e di trigliceridi.

Valori medi dei principali parametri clinici dai due anni precedenti ai due anni successivi lo sviluppo di IRC

I grafici che seguono prendono in considerazione solo il sottogruppo di pazienti che sviluppa IRC nel corso del follow-up.

Vengono mostrati gli andamenti dei valori medi (deviazione standard) dei principali parametri clinici dai due anni precedenti ai due anni successivi lo sviluppo di IRC.

HbA1c

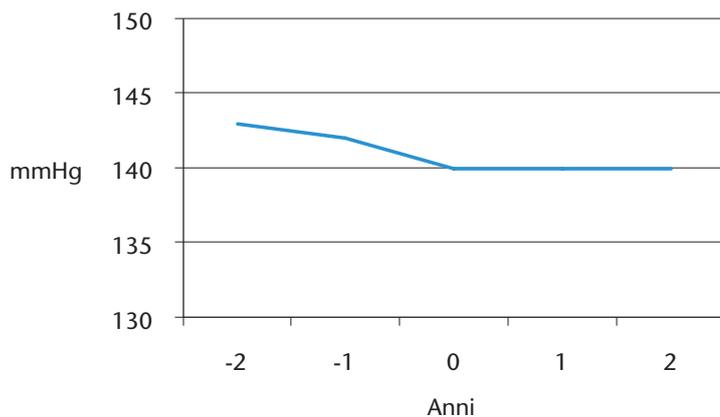


HbA1c	7,5 ± 1,3	7,4 ± 1,3	7,5 ± 1,3	7,4 ± 1,2	7,5 ± 1,2
-------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------

I valori di HbA1c mostrano solo lievi oscillazioni sia prima sia dopo l'insorgenza di IRC.



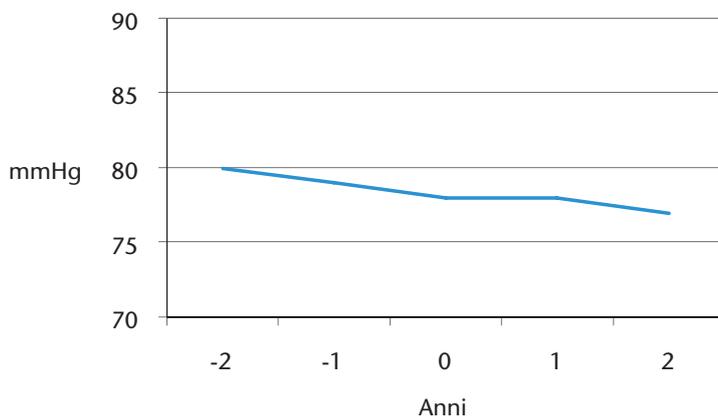
Pressione arteriosa sistolica



PAS	142,7 ± 19,5	142,1 ± 19,6	140,5 ± 19,4	140,3 ± 19,2	139,7 ± 18,9
-----	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------

I valori di pressione sistolica mostrano una lieve riduzione prima dell'insorgenza di IRC, mentre rimangono stabili successivamente.

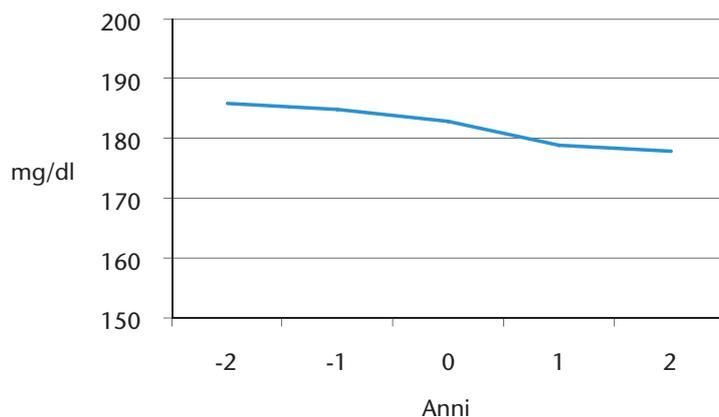
Pressione arteriosa diastolica



PAD	79,6 ± 9,6	79,1 ± 9,2	78,1 ± 9,7	77,7 ± 9,4	77,3 ± 9,5
-----	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------

I valori di pressione diastolica mostrano una progressiva riduzione, sia prima sia dopo l'insorgenza di IRC.

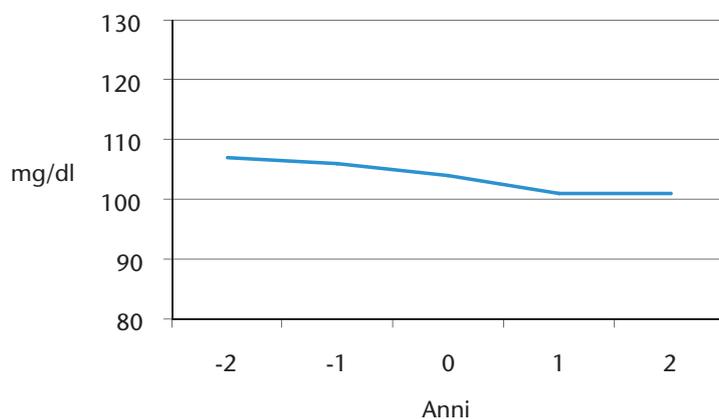
Colesterolo totale



Colesterolo totale	186,4 ± 39,1	185,3 ± 39,4	182,8 ± 40,5	179,4 ± 38,4	178,2 ± 38,4
--------------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------

I valori di colesterolo totale mostrano una progressiva riduzione, sia prima sia dopo l'insorgenza di IRC.

Colesterolo LDL

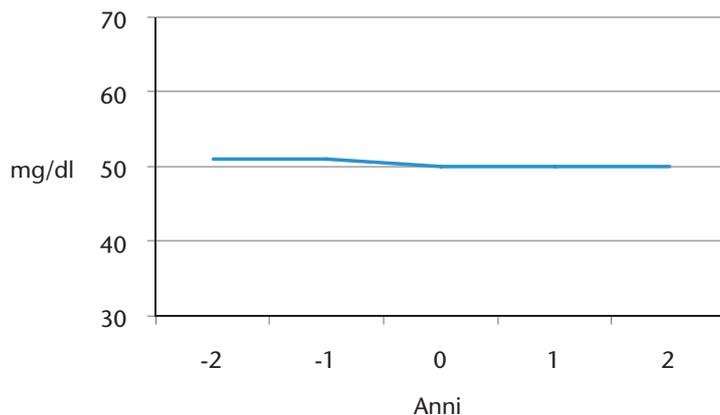


Colesterolo LDL	107,5 ± 33,4	106,5 ± 33,2	104,4 ± 33,7	101,4 ± 32,2	100,7 ± 32,6
-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------

I valori di colesterolo LDL mostrano una progressiva riduzione, sia prima sia dopo l'insorgenza di IRC.



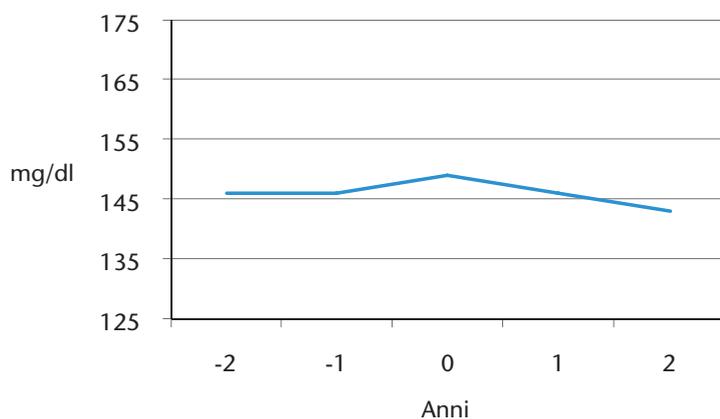
Colesterolo HDL



Colesterolo HDL	51,0 ± 13,5	50,6 ± 13,7	49,5 ± 13,8	49,6 ± 13,6	49,7 ± 13,9
-----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------

I valori di colesterolo HDL non mostrano significative variazioni, sebbene sia presente una lieve tendenza alla riduzione, sia prima sia dopo l'insorgenza di IRC.

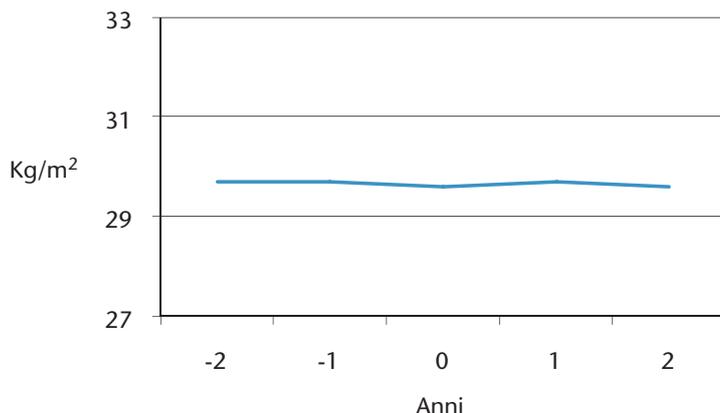
Trigliceridi



Trigliceridi	145,5 ± 102,4	146,0 ± 90,8	149,4 ± 89,4	145,5 ± 90,7	142,8 ± 85,8
--------------	------------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------

I valori di trigliceridi mostrano minime oscillazioni durante il periodo di osservazione.

BMI



BMI	29,7 ± 5,1	29,7 ± 5,2	29,6 ± 5,2	29,7 ± 5,2	29,6 ± 5,2
-----	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------

I valori di BMI rimangono sostanzialmente immutati durante il periodo di osservazione.

Modifiche alla terapia per il diabete nel corso dello studio

Nelle due tabelle che seguono si esplora se l'insorgenza di insufficienza renale ha determinato modifiche al trattamento per il diabete.

Tabella 3. Soggetti che sviluppano GFR <60 ml/min: utilizzo dei farmaci

% Trattati con	Pre	Post	Differenza
Metformina	66,4	63,1	-3,3
Sulfaniluree	48,8	46,3	-2,4
Glinidi	9,9	11,4	+1,5
Glitazonici	4,2	4,1	-0,1
Acarbose	2,3	2,5	+0,2
Inibitori DPP-IV	2,1	2,4	+0,3
Agonisti GLP-1	0,9	1,0	+0,1
Insulina basale	22,7	25,0	+2,3
Insulina rapida	30,6	32,8	+2,2
Insulina intermedia	4,5	4,1	-0,3
Insulina premix	3,3	3,0	-0,2

L'uso delle diverse classi di farmaci ha subito solo lievi modifiche nonostante la presenza di valori di GFR inferiori a 60 ml/min. In particolare, si è solo lievemente ridotto l'uso di sulfaniluree, utilizzate in quasi la metà del campione, mentre è aumentata lievemente la quota di soggetti trattati con glinidi o con insulina.

**Tabella 4. Soggetti che sviluppano GFR <60 ml/min: schemi terapeutici**

% Trattati con	Pre	Post	Differenza
GLP-1 + altro	0,9	1,0	0,1
Monoterapia orale	23,1	22,6	-0,5
Dual oral	31,5	29,2	-2,3
Triple oral	4,8	4,9	0,1
Ipo+ins	20,5	21,1	0,7
Solo insulina	19,3	21,2	1,9

Anche gli schemi terapeutici sono rimasti pressoché invariati.

Tabella 5. Soggetti che sviluppano GFR <60 ml/min. Modifiche alla terapia per i fattori di rischio cardiovascolare

% Trattati con	Pre	Post	Differenza
Antipertensivi	77,2	79,3	2,1
≥ 2 antipertensivi	50,6	53,2	2,6
ACE-I e/o Sartani	66,9	68,8	1,9
Ipolipemizzanti	51,7	53,8	2,2
Aspirina	39,1	40,4	1,3

L'utilizzo degli altri farmaci è aumentato in lieve misura.

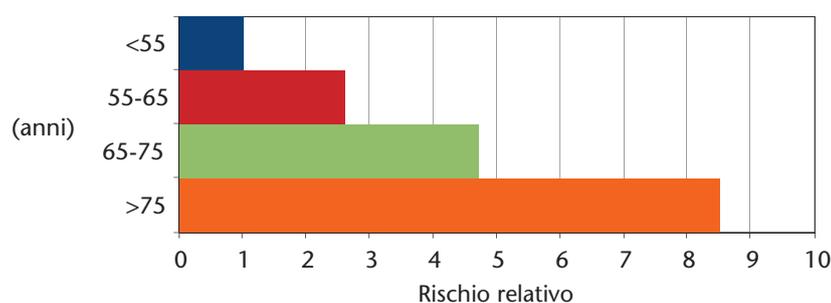
ANALISI MULTIVARIATA PER LO SVILUPPO DI IRC

I grafici che seguono mostrano i risultati dell'analisi multivariata. I grafici mostrano il rischio di sviluppo di IRC associato a ogni fattore considerato, a parità di tutte le altre caratteristiche socio-demografiche e cliniche. Tutti i rischi relativi (HR e IC 95%) sono aggiustati per età, sesso, BMI, fumo, durata del diabete, livelli di HbA1c, di pressione arteriosa, di profilo lipidico, presenza di microalbuminuria, terapia per il diabete, trattamento con ipolipemizzanti, antipertensivi, ACE-inibitori e/o Sartani e aspirina.

Vengono mostrate solo le associazioni statisticamente significative.

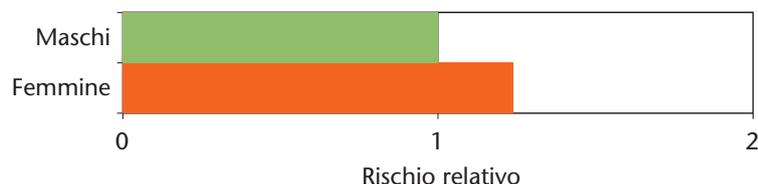
Infine, viene valutato il ruolo dello score Q (vedere sezione "Metodi").

Fattore di rischio: età



	HR	IC 95%	
>75	8,50	7,77	9,29
65-75	4,70	4,32	5,11
55-65	2,55	2,35	2,78
<55	1		

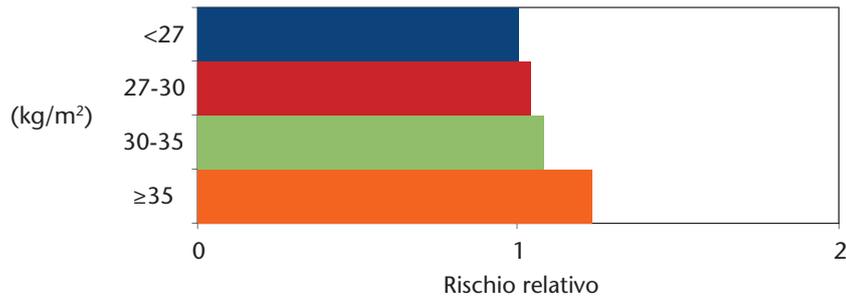
Fattore di rischio: sesso



	HR	IC 95%	
Femmine	1,24	1,19	1,29
Maschi	1		

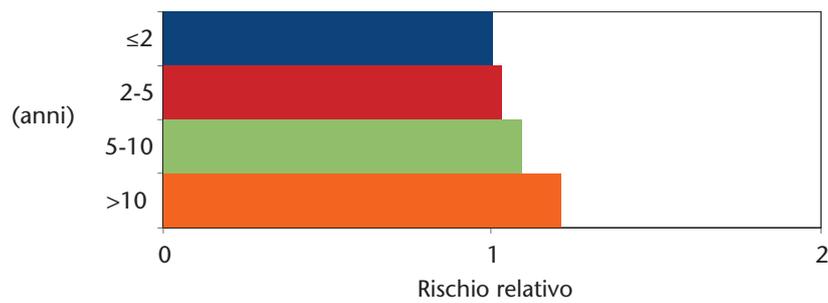


Fattore di rischio: BMI



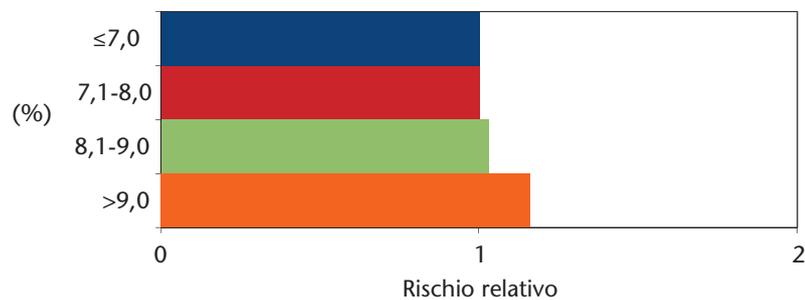
	HR	IC 95%	
≥35	1,23	1,16	1,31
30-35	1,08	1,03	1,14
27-30	1,04	0,99	1,09
<27	1		

Fattore di rischio: durata del diabete



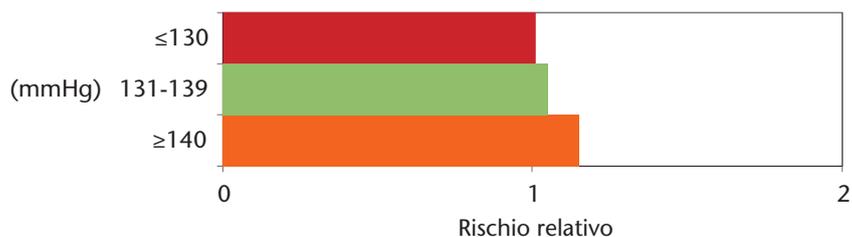
	HR	IC 95%	
>10	1,21	1,14	1,28
5-10	1,09	1,02	1,16
2-5	1,03	0,97	1,10
≤2	1		

Fattore di rischio: HbA1c



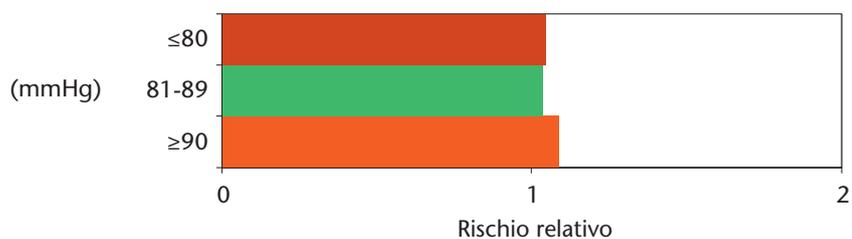
	HR	IC 95%	
>9,0	1,16	1,09	1,23
8,1-9,0	1,03	0,98	1,09
7,1-8,0	1,00	0,96	1,05
≤7	1		

Fattore di rischio: pressione arteriosa sistolica



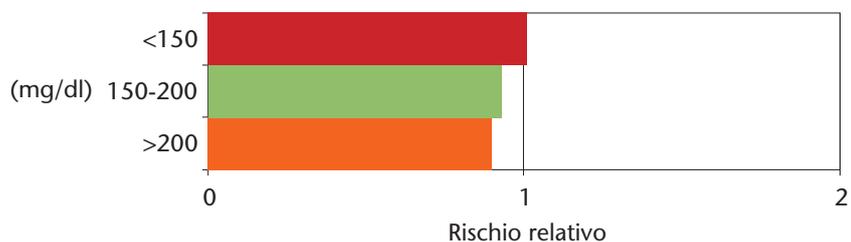
	HR	IC 95%	
≥140	1,09	1,05	1,14
131-139	1,13	1,03	1,24
≤130	1		

Fattore di rischio: pressione arteriosa diastolica



	HR	IC 95%	
≥90	1.04	1.00	1.09
81-89	0.99	0.93	1.06
≤80	1		

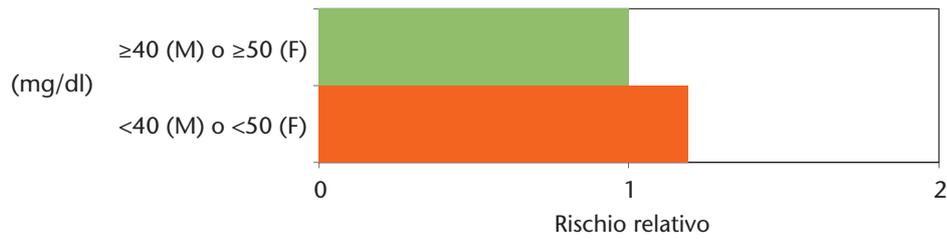
Fattore di rischio: colesterolo totale



	HR	IC 95%	
>200	0,89	0,82	0,96
150-200	0,92	0,87	0,98
<150	1		

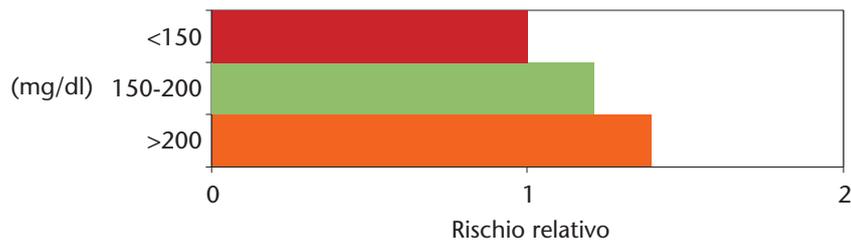


Fattore di rischio: colesterolo HDL



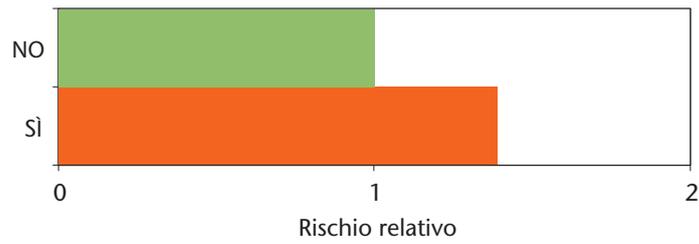
	HR	IC 95%	
<40 (M) o <50 (F)	1,12	1,07	1,18
≥40 (M) o ≥50 (F)	1		

Fattore di rischio: trigliceridi



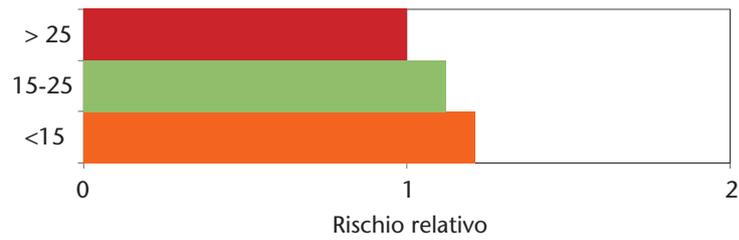
	HR	IC 95%	
>200	1,39	1,32	1,46
150-200	1,21	1,15	1,26
<150	1		

Fattore di rischio: micro/macroalbuminuria



	HR	IC 95%	
Sì	1,39	1,34	1,44
NO	1		

Fattore di rischio: score Q



	HR	IC 95%	
<15	1,21	1,17	1,25
15-25	1,12	1,10	1,15
> 25	1		



I risultati dell'analisi multivariata confermano che l'età avanzata rappresenta il fattore di rischio più importante per lo sviluppo di IRC, con un rischio di oltre 8 volte maggiore per età superiore ai 75 anni. Inoltre, le donne mostrano un eccesso di rischio del 24% rispetto agli uomini, mentre i pazienti con durata del diabete di oltre 10 anni hanno un rischio del 21% più elevato rispetto a quelli con durata di malattia inferiore ai 2 anni. La presenza di micro/macroalbuminuria si associa a un rischio di IRC aumentato del 39%. Fra i fattori di rischio modificabili, un BMI superiore a 35 kg/m^2 si associa a un eccesso di rischio del 23% e la presenza di valori di HbA1c superiori al 9,0% a un eccesso di rischio del 16%. Il rischio aumenta anche

di circa il 10% per valori di sistolica superiori a 130 mmHg. La presenza di valori di trigliceridi superiori a 200 mg/dl e di colesterolo HDL al di fuori dei target raccomandati si associa a un eccesso di rischio del 39% e del 12%, rispettivamente. Di converso, il rischio di IRC diminuisce all'aumentare dei valori di colesterolo totale.

Il modello multivariato che testava il potere predittivo dello score Q conferma che il rischio di sviluppare IRC è associato alla qualità complessiva della cura. In particolare, il rischio di IRC era del 12% più elevato per i soggetti con score compreso fra 15 e 25 e del 21% più elevato per quelli con score inferiore a 15, rispetto a coloro che presentavano al baseline uno score superiore a 25.

Osservazioni

Premessa

La riduzione del filtrato glomerulare al di sotto di 60 ml/min si associa, di per sé, a un significativo incremento del rischio di eventi cardiovascolari, ma soprattutto comporta maggiore probabilità di progressione verso l'insufficienza renale terminale (ESRD) (Lancet 2010; 375:2073-81). La coorte di pazienti diabetici oggetto dell'analisi, per la sua numerosità (oltre 250.000 soggetti seguiti nel periodo compreso tra il 2001 e il 2011 e con un follow-up mediano di 2,5 anni), rappresenta una preziosa fonte di informazioni nel contesto della letteratura internazionale e fornisce un contributo significativo alla conoscenza della storia naturale della complicanza renale in corso di diabete di tipo 2. L'analisi è stata condotta con rigore metodologico, escludendo i pazienti con eGFR minore di 60 ml/min al basale, quelli seguiti da meno di un anno e valutando il ruolo dei fattori determinanti la progressione di malattia anche in funzione delle loro variazioni nel periodo immediatamente precedente e successivo al raggiungimento dell'endpoint.

Caratteristiche cliniche dei pazienti diabetici in base allo sviluppo di insufficienza renale

Nella prima parte dell'analisi, sono state indagate eventuali differenze al baseline nelle caratteristiche cliniche dei pazienti che, nel corso del follow-up, sviluppavano o meno una riduzione del filtrato glomerulare al di sotto di 60 ml/min.

Tra i due gruppi, sono stati inoltre confrontati gli indicatori di qualità dell'assistenza utilizzati negli Annali AMD 2012.

L'analisi ha riguardato 257.017 soggetti con diabete di tipo 2 (58% uomini e 42% donne) senza insufficienza renale al basale (GFR >60 ml/min); di questi, 46.963 (18,3%) soggetti hanno sviluppato un'insufficienza renale cronica (IRC) definita come valori di GFR ≤60 ml/min nel corso di un periodo mediano di 2,5 anni.

In generale, le caratteristiche cliniche del campione sono in linea con la tipologia di pazienti seguiti dai Servizi di Diabetologia. I pazienti avevano infatti un'età media di 64 anni, la maggior parte era in sovrappeso o obesa (circa il 60%) e il 19% riferiva di essere fumatore abituale.

La durata media del diabete era di circa 9 anni, con

un quarto del campione che presentava una diagnosi recente (≤2 anni). Un compenso glicemico ottimale, con valori di HbA1c ≤7% era ottenuto in oltre il 40% dei pazienti, mentre un quarto presentava valori superiori a 8,0%. La maggior parte dei pazienti era in trattamento con ipoglicemizzanti orali, il 7% circa con sola dieta e circa il 20% con insulina, da sola o in associazione.

I valori medi di pressione arteriosa erano di 140/80 mmHg e il 49% del campione era in trattamento con farmaci antipertensivi; il profilo lipidico mostrava valori di colesterolo LDL, colesterolo HDL e trigliceridi vicini al target desiderato, nonostante solo il 34% dei pazienti fosse trattato con farmaci ipolipemizzanti. Il 20% circa dei pazienti era trattato, inoltre, con aspirina.

Circa un paziente su tre presentava micro/macroalbuminuria all'inizio dell'osservazione.

Sono state quindi confrontate le caratteristiche al basale dei soggetti che al follow-up sviluppavano o meno una riduzione dei valori di GFR.

Mentre nel gruppo con una buona funzione renale al follow-up vi era una maggiore prevalenza di uomini, in quello che sviluppava IRC, la percentuale di donne aumentava fino a raggiungere quella degli uomini (49% vs 51%, rispettivamente). La maggiore prevalenza di una riduzione, anche isolata, del GFR nelle donne affette da diabete riflette i dati al basale degli Annali Rene 2013 (De Cosmo et al. Nephrol Dial Transplant 2014 in corso di stampa) ed è in linea con altre recenti osservazioni (Diabetes Care 2012; 35:143-149; Atherosclerosis 2011; 218:194-199).

Riguardo alla distribuzione dei pazienti per fasce di età nei due gruppi, nel gruppo che sviluppava IRC, oltre il 70% dei pazienti aveva un'età media ≥65 anni, contro il 46% nel gruppo con buona funzione renale al follow-up, con un'età media che era di circa 6 anni maggiore nel gruppo con IRC.

Al contrario, non sono state notate differenze nella distribuzione dei valori di BMI tra i due gruppi. Per quanto riguarda l'abitudine al fumo, una minore percentuale di fumatori veniva registrata tra coloro che avrebbero sviluppato IRC (14% vs 20%), riflettendo probabilmente la maggiore età, la maggiore prevalenza di sesso femminile e le peggiori condizioni cliniche generali al basale di questo gruppo di pazienti.



Rispetto ai soggetti che mantenevano al follow-up una buona funzionalità renale, quelli che mostravano una clearance ridotta presentavano in media una maggiore durata di malattia e, in generale, un peggior compenso glicemico. Infatti, come si evince dai grafici, oltre il 40% dei pazienti con IRC presentava una durata del diabete maggiore di 10 anni vs il 30% dei soggetti con buona clearance della creatinina al follow-up; e il 64% vs il 56% presentava valori di emoglobina glicata al di sopra del 7%. A questo proposito è però necessario sottolineare come l'età più avanzata e, probabilmente, le peggiori condizioni cliniche al baseline, potrebbero aver condizionato il raggiungimento di target glicemici più stringenti nel gruppo con clearance ridotta.

Anche la tipologia di trattamento ipoglicemizzante riflette la maggiore complessità dei pazienti che avrebbero sviluppato IRC, dal momento che, al basale, questi soggetti erano più spesso in trattamento con insulina da sola o in associazione con gli ipoglicemizzanti orali e una quota minore era in trattamento con sola dieta, rispetto a quelli che mantenevano nel tempo livelli di GFR superiori a 60 ml/min.

Tra i soggetti che sviluppavano IRC, anche la pressione sistolica media risultava più elevata di 5 mmHg, mentre non si evidenziano differenze nei valori di diastolica. Inoltre, i target pressori raccomandati venivano raggiunti in una minore percentuale di pazienti, nonostante una quota maggiore di essi fosse trattata con farmaci antipertensivi (55,4% vs 47,3%), e in particolare con quelli che agiscono sul sistema renina-angiotensina (RAA) (45% vs 38%).

La maggiore percentuale di pazienti trattati con farmaci che agiscono sul sistema RAA potrebbe riflettere inoltre la più elevata prevalenza di soggetti con micro/macroalbuminuria nel gruppo che sviluppava una riduzione del GFR al follow-up (42% vs 31%). Tuttavia, seppur la prevalenza di associata micro/macroalbuminuria fosse maggiore nel gruppo con GFR ridotto, questi dati indicano come ben il 58% dei pazienti con diabete di tipo 2 che svilupperà IRC, intesa come riduzione del filtrato glomerulare, non presenta micro/macroalbuminuria al baseline, circa 2-3 anni prima.

Non vi erano, al contrario, differenze tra i due gruppi nel profilo lipidico, anche in termini di colesterolo LDL; la stessa percentuale, seppur ancora piuttosto bassa, di pazienti era inoltre trattata con farmaci ipolipemizzanti.

Infine, una percentuale lievemente più alta di soggetti trattati con aspirina è stata riscontrata tra i soggetti con GFR ridotto rispetto al gruppo con GFR normale (22,6% vs 19,3).

Nell'ipotesi che la progressione verso la riduzione del GFR possa dipendere da una diversa quantità/qualità di cura erogata dai Servizi di Diabetologia, sono stati confrontati gli indicatori di qualità dell'assistenza ricevuta dai due gruppi di pazienti.

Per quanto riguarda gli indicatori di processo, un egual numero di soggetti riceveva una valutazione del profilo glicemico/lipidico/pressorio e uno screening delle complicanze croniche del diabete nei due gruppi di soggetti. Da notare comunque la bassa percentuale di valutazione del piede e del fundus oculi, e come solo il 45% circa dei pazienti dosasse la micro/macroalbuminuria con regolarità.

Sono stati quindi valutati degli indicatori di outcome sfavorevoli, quali valori di HbA1c superiori a 8%, colesterolo LDL ≥ 130 mg/dl, pressione arteriosa $\geq 140/90$ mmHg e GFR inferiore a 60 ml/min e indicatori di intensità/appropriatezza terapeutica, ovvero di mancato trattamento nonostante valori elevati di HbA1c ($>9\%$), colesterolo LDL (>130 mg/dl), pressione arteriosa ($>140/90$ mmHg).

In generale, il gruppo che sviluppava insufficienza renale mostrava, al basale, percentuali più basse di pazienti che raggiungevano i target metabolici e pressori, nonostante una maggiore intensità e appropriatezza del trattamento insulinico e antipertensivo. In questo gruppo era inoltre maggiore la presenza di micro/macroalbuminuria, che risultava però meno spesso trattata con farmaci che agiscono sul sistema RAA rispetto al gruppo che manteneva livelli normali di GFR.

Al contrario, non vi erano differenze sostanziali riguardo ai target lipidici tra i soggetti che al follow-up presentavano o meno una riduzione del GFR.

Infine, è stata valutata la differenza tra i due gruppi in termini di score Q, un indicatore validato della qualità complessiva delle cure che tiene conto di indicatori di processo e di outcome relativi a HbA1c, pressione arteriosa, profilo lipidico e microalbuminuria (Diabetes Care 2011; 34: 347-352). Tra i soggetti con GFR inferiore a 60 ml/min, è maggiore la quota di pazienti che al baseline presentavano un basso valore di score Q (score Q <15), a indicare la maggiore difficoltà a ricevere una cura complessiva di elevata qualità nei

soggetti che svilupperanno insufficienza renale e che, anche per questo, potrebbero essere esposti a un'ulteriore amplificazione del rischio cardiovascolare.

Storia naturale della malattia renale e suoi predittori

Nell'arco di 5 anni, quasi il 30% dei pazienti sviluppa insufficienza renale cronica (GFR <60 ml/min). L'incidenza osservata nel database dei Servizi di Diabetologia sul territorio nazionale è lievemente superiore a quanto riportato dalla letteratura negli studi di coorte (UKPDS 64, *Kidney Int* 2003; 63:225-32, *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:1236-43, *Diabetes Care* 2003; 26:2150-5). Ciò può dipendere in parte dalle caratteristiche cliniche dei pazienti reclutati, tutti afferenti a centri specialistici e pertanto verosimilmente a rischio cardiorenale elevato, in parte da un *bias* di selezione (sono infatti inclusi nell'analisi solo pazienti per i quali erano disponibili dati di follow-up).

L'incidenza cruda nei vari strati di popolazione identificati in base alle diverse caratteristiche socio-demografiche e cliniche varia sostanzialmente, circa da 2 a 15 casi per 100 pazienti-anno.

Quali fattori si associano in maniera indipendente allo sviluppo di nefropatia? I dati degli Annali forniscono a questo proposito importanti conferme e alcune interessanti novità. Tra le prime, si evidenzia il ruolo di alcuni tradizionali fattori di rischio come l'età, il controllo metabolico e l'ipertensione. Le donne mostrano un rischio maggiore del 30% rispetto agli uomini e più in generale i pazienti con oltre 10 anni di malattia diabetica hanno una probabilità fino a 8 volte più grande di sviluppare IRC. Il rischio di un deterioramento della funzione renale è del 16% più alto per i soggetti con HbA1c superiore a 9,0% rispetto a quelli con HbA1c ≤7,0%. A testimonianza di questo, il trattamento insulinico, indicatore di una malattia diabetica più severa e di più lunga durata, si associa a un rischio aumentato di sviluppare IRC. Si conferma inoltre il ruolo indipendente dell'albuminuria nella progressione della malattia renale con un eccesso di rischio del 46% rispetto ai soggetti che presentano normale escrezione urinaria di albumina. Per quanto riguarda la pressione arteriosa, valori sistolici superiori a 130 mmHg comportano un eccesso di rischio di sviluppare IRC del 10%.

Anche il BMI si conferma un importante predittore di IRC.

Fra i fattori di rischio modificabili, vale la pena menzionare il ruolo dei trigliceridi, verosimilmente espressione di insulino-resistenza e spesso sottovalutati nella valutazione del rischio cardiorenale. La trigliceridemia superiore a 200 mg/dl comporta un eccesso di rischio di circa il 40% di progressione della malattia renale cronica fino allo stadio 3 o superiore nel periodo di osservazione.

Il dato del colesterolo HDL al di fuori dei target raccomandati che si associa a un rischio aumentato del 12% conferma ulteriormente questa chiave di lettura.

Si conferma inoltre il ruolo indipendente dell'albuminuria nella progressione della malattia renale con un eccesso di rischio del 39% rispetto ai soggetti che presentano normale escrezione urinaria di albumina. Più complessa e articolata si presenta l'analisi dei risultati relativamente al trattamento. Senza dubbio persiste una certa inerzia terapeutica; i pazienti destinati a sviluppare IRC mostrano in media valori di pressione arteriosa più elevati già in condizioni basali, tuttavia la riduzione del GFR sotto i 60 ml/min sembra indurre solo lievi modifiche allo schema complessivo di trattamento. D'altra parte è possibile che lo sviluppo di insufficienza renale determini un'oggettiva maggior difficoltà a ridurre adeguatamente la pressione in conseguenza di variazioni emodinamiche innescate dalla riduzione del GFR. Più complessa l'interpretazione dei risultati relativamente alla terapia ipoglicemizzante. La fotografia che deriva dagli Annali, con la metà circa del campione che continua a ricevere sulfaniluree anche in presenza di IRC, sembra indicare la persistenza di un *gap* tra pratica clinica e raccomandazioni delle società scientifiche.

Infine, è interessante notare il ruolo favorevole che la qualità delle cure può avere nel prevenire o rallentare il decorso della malattia renale. Valori più alti di score Q, l'indicatore di processo e di *outcome* che integra informazioni su variabili di importanza terapeutica strategica come l'emoglobina glicata e la pressione arteriosa, si associa infatti nell'analisi multivariata a un minore rischio di sviluppare insufficienza renale cronica.

Roberto Pontremoli, Giuseppina T. Russo

Conclusioni

Lo scavo in profondità in quell'incredibile miniera di informazioni che è il database degli Annali AMD prosegue. Nel 2011, la prima monografia sui pazienti con danno renale si era focalizzata su un'analisi trasversale che metteva in evidenza innanzi tutto dati epidemiologici di base e, a latere, segnalava anche inaspettate, importanti, aree in cui era possibile un miglioramento dell'assistenza.

Nello specifico, il grafico che evidenziava come alcune terapie a rischio ipoglicemizzante, in particolare le sulfaniluree e le glinidi, fossero mantenute in soggetti con filtrato glomerulare compromesso, è stato proiettato in decine di convegni e congressi, non solo di area metabolica, e ha indotto importanti riflessioni nella comunità diabetologica. La possibilità di una disattenzione dello specialista, che non rimette in discussione le terapie attribuite in precedenza, confermandole anche quando aumenta il rischio di accumulo per ridotta clearance renale, esiste. Tuttavia, molti hanno commentato, questo potrebbe essere l'effetto del minor passaggio in diabetologia del paziente, a seguito dell'applicazione di percorsi basati sul Chronic Care Model attuati da molte regioni.

Il taglio della monografia di quest'anno è stato la longitudinalità, con la ricerca di associazioni per ipotesi di causalità. Si è cercato di dare una risposta alla domanda: come variano e quali fattori sono entrati in gioco nel modificare l'incidenza e la progressione della microalbuminuria e della riduzione del filtrato della coorte negli ultimi anni?

Quanto mai interessanti sono i risultati riportati che forniscono spunti per riflessioni con ricadute clinico-assistenziali fondamentali. Si riconfermano il ruolo del compenso glicemico e della pressione, ma emergono anche le differenze di genere, i lipidi, l'interplay tra filtrato e microalbuminuria, e l'importanza della qualità dell'assistenza erogata. Alcune informazioni e nuove ipotesi interpretative non mancheranno alla luce dei dati che vediamo pubblicati.

Ancora un grazie alla rete dei Servizi che fornisce dati al database degli Annali AMD senza cui una tipologia di analisi di coorte, così unica nella letteratura, non sarebbe possibile.

Carlo B. Giorda
Presidente Fondazione AMD