



ANNALI AMD 2022

Focus su:

Prevalenza e determinanti clinici del declino rapido dell'eGFR

tra i pazienti con diabete di tipo 2

Comitato Editoriale: Giuseppina Tiziana Russo, Annalisa Giandalia, Maria Chiara Rossi, Pamela Piscitelli, Roberto Pontremoli, Francesca Viazzi, Alberto Rocca, Valeria Manicardi, Graziano Di Cianni, Riccardo Candido, Antonio Nicolucci e Salvatore De Cosmo.



AMD Associazione Medici Diabetologi: Riccardo Candido (Presidente), Salvatore De Cosmo (Vice Presidente), Fabio Baccetti, Salvatore Corrao, Stefano De Riu, Vera Frison, Marco Gallo, Elisa Manicardi, Lelio Morviducci, Basilio Pintaudi, Elisabetta Torlone (Consiglieri), Paola Pisanu (Coordinatore della Consulta), Marcello Monesi (Segretario), Alessio Lai (Tesoriere).

Fondazione AMD: Graziano Di Cianni (Presidente), Annalisa Giancaterini, Valeria Manicardi, Margherita Occhipinti, Salvatore Pacenza (Componenti CDA).

Gruppo Annali AMD: Giuseppina Russo (Coordinatore), Alberto Rocca (Coordinatore Operativo), Valeria Manicardi (Fondazione AMD), Francesco Andreozzi, Massimiliano Cavallo, Elena Cimino, Danilo Conti, Isabella Crisci, Andrea Da Porto, Fabrizio Diacono, Riccardo Fornengo, Antonella Guberti, Emanuela Lapice, Patrizia Li Volsi, Andrea Michelli, Cesare Miranda, Monica Modugno, Luisa Porcu, Giovanna Saraceno, Natalino Simioni, Emanuele Spreafico, Concetta Suraci.

Referenti CDN: Salvatore Corrao, Salvatore De Cosmo, Elisa Manicardi.

Consulenti: Gennaro Clemente, Domenico Cucinotta, Alberto De Micheli, Danila Fava, Carlo Bruno Giorda, Roberta Manti, Antonio Nicolucci, Paola Pisanu, Maria Chiara Rossi, Giacomo Vespasiani.



CORESEARCH Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology, Pescara

Antonio Nicolucci (Direttore), Maria Chiara Rossi, Giuseppe Lucisano, Michele Sacco, Giorgia De Berardis, Rosalia Di Lallo, Alessandra Di Lelio, Giusi Graziano, Riccarda Memmo, Cristina Puglielli, Clara Santavenere.

Report realizzato con il supporto tecnico-informatico di



Indice

Introduzione	Errore. Il segnalibro non è definito.
Obiettivi	8
Materiali e metodi	9
Risultati	12
Tabelle supplementari	22
Discussione	Errore. Il segnalibro non è definito.
Bibliografia	30

Introduzione

La malattia renale associata al diabete (Diabetic Kidney Disease, DKD) è la causa più comune di insufficienza renale terminale (end-stage renal disease, ESRD) nel mondo occidentale, rappresentando oltre il 40% dei casi di nefropatia che necessita di trattamento dialitico (1). La DKD è una delle più frequenti complicanze croniche del diabete, colpisce circa il 40% dei soggetti con diabete di tipo 2 (DM2) e si associa ad una maggiore mortalità cardiovascolare e per tutte le cause (2).

Negli ultimi anni, numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato l'eterogeneità della storia naturale della DKD, evidenziando in particolare, l'esistenza di due diversi fenotipi: il "classico" fenotipo albuminurico ed il fenotipo non albuminurico, caratterizzato da una diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare stimata (estimated glomerular filtration rate, eGFR), in assenza di incremento dell'escrezione urinaria di albumina (3). Studi recenti suggeriscono che alla base delle due condizioni ci siano meccanismi fisiopatologici e molecolari differenti e gli studi biotipici mostrano quadri differenti di alterazioni strutturali, che coinvolgono meccanismi operanti a livello glomerulo-mesangiale, vascolare e tubulo-interstiziale. Le differenze nella presentazione e nel decorso clinico dei due fenotipi di DKD hanno implicazioni per la diagnosi e la prognosi dei pazienti affetti. Conoscere le caratteristiche cliniche ed i fattori di rischio può aiutare a identificare i soggetti a più elevato rischio di evoluzione della malattia renale.

L'analisi dei dati degli Annali AMD ha permesso di approfondire sia le conoscenze epidemiologiche, che i fattori predittivi del danno renale, costruendo anche un modello di predizione per la perdita di eGFR. In particolare, l'analisi del database degli Annali AMD, ha consentito di definire la prevalenza dei diversi fenotipi di malattia renale associata al diabete, nei pazienti con DM2 seguiti dai servizi diabetologici italiani (4-7), dimostrando che la nefropatia normoalbuminurica è un riscontro comune in questi individui.

In uno studio trasversale condotto su una coorte di circa 120.000 soggetti con DM2, un quadro di micro- o macroalbuminuria era presente nel 36% dei pazienti, mentre la riduzione dell' eGFR è stata osservata nel 23.5% dei pazienti; quasi la metà dei soggetti con ridotto eGFR, inoltre, presentava escrezione urinaria di albumina nei limiti della norma, mentre il 12.2% dei pazienti presentavano contemporaneamente sia albuminuria che riduzione dell' eGFR. I soggetti con malattia renale non albuminurica erano in maggioranza donne, con una più breve durata del diabete, più elevati livelli di colesterolo HDL e di eGFR, più bassi livelli di HbA1c, di pressione sistolica e di trigliceridi, rispetto ai soggetti che presentavano contemporaneamente riduzione dell'eGFR e albuminuria (5).

Il danno renale può progredire verso l'insufficienza terminale, anche indipendentemente dallo sviluppo dell'albuminuria e dalla sua successiva evoluzione. L'albuminuria, tuttavia, rimane un potente predittore indipendente del declino dell'eGFR. In una coorte di oltre 17.000 soggetti con DM2 e valori di eGFR >60 ml/min/1.73 m² al baseline, il rischio di sviluppare l'endpoint composito renale (evoluzione allo stadio 3 della malattia renale o riduzione dell' eGFR di oltre il 30% rispetto al baseline), era maggiore del 67% nei soggetti con eGFR basale >90 ml/min/1.73m² e albuminuria, rispetto ai pazienti con eGFR >90 ml/min/1.73m² e senza albuminuria (6). L'OR aumentava progressivamente a 2.9 negli individui con normoalbuminuria e valori di eGFR tra 90 e 60 ml/min /1.73m², fino a 5.2 in caso di presenza di albuminuria e valori di eGFR compresi tra 90 e 60 ml/min/1.73m². Nel complesso, per qualsiasi valore di filtrato glomerulare, la presenza di albuminuria comportava un aumento del rischio di malattia renale, e d'altra parte, anche modeste riduzioni del valore di eGFR determinavano un aumento del rischio di danno renale a lungo termine. Entrambi i fenotipi di malattia renale sono, infatti, associati ad un aumento del rischio di malattia renale terminale, di eventi cardiovascolari e mortalità (8). La DKD normo-albuminurica sembra caratterizzata da una più lenta progressione verso la ESRD, rispetto alla forma albuminurica, ma è associata ad un elevato rischio di mortalità, soprattutto per cause cardiovascolari ed il rischio di

eventi cardiovascolari aumenta linearmente con il declino dell'eGFR.

Accanto a questi due fenotipi, è stato identificato un terzo gruppo di soggetti con DKD, che presentano declino renale progressivo, ma con una progressione verso l'ESRD particolarmente rapida, definiti "**fast decliners**".

Nei pazienti con diabete, pertanto, la variazione dell'eGFR e dell'escrezione urinaria di albumina sono necessarie per la diagnosi di DKD (eGFR<60 ml/min/1.73m² e/o rapporto albuminuria/creatinuria sulle urine del mattino>30 mg/g); entrambe risultano indispensabili sia nella valutazione iniziale che nel follow-up e devono essere monitorate nel tempo poiché forniscono informazioni utili sulla traiettoria della DKD (2). Secondo la classificazione KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) della malattia renale, l'analisi dell'albuminuria e dell'eGFR consentono di inquadrare per ogni paziente, il rischio di progressione del danno renale fino all'ESRD, ma anche di eventi CVD.

La traiettoria della funzione renale è definita come la variazione nel tempo dell'eGFR ed è un indicatore utile a valutare la progressione della malattia renale cronica; è stato dimostrato che è lineare nei soggetti senza diabete. L'età influisce sulla traiettoria dell'eGFR e determina cambiamenti sia morfologico-strutturali che funzionali a livello renale, quali l'aumento della glomerulosclerosi ed il graduale declino del numero complessivo di nefroni. Queste modifiche si manifestano solitamente dopo la terza decade di vita. Si stima che nelle persone sane si verifichi a partire dai 40 anni, una riduzione annuale dell'eGFR di circa 0,8-1 ml/min/1,73 m²/anno (4), quindi circa 8 ml/min per 1,73 m² per decade, con una velocità che di solito accelera dopo i 50-60 anni. Tale processo è accelerato nei soggetti con diabete, nei quali l'eGFR diminuisce quasi due volte più rapidamente, rispetto ai soggetti senza diabete, con una velocità che varia da -1,5 a -4,0 ml/min/1,73 m²/anno (3-4).

Secondo le linee guida KDIGO, i "*decliners*" sono pazienti con una perdita annuale di eGFR >3 ml/min

(5).

Il fenotipo “fast decliners”

Il fenotipo del declino renale progressivo è stato identificato osservando la traiettoria dell'eGFR dei pazienti degli studi *Joslin Kidney Studies* (9) e interessa circa il 28% dei pazienti con DM2 (10).

In questi soggetti, la perdita di eGFR è per lo più lineare e progredisce in modo unidirezionale verso l'ESRD; il declino della funzione renale avviene ad una velocità variabile, da lenta fino a molto veloce (10) e una piccola percentuale di pazienti mostra periodi di accelerazione o decelerazione del processo (11). Come detto, secondo le linee guida KDIGO, i “decliners” sono pazienti con una perdita annuale di eGFR >3 ml/min, mentre vengono definiti “fast decliners” i soggetti con un tasso annuo di perdita di eGFR ≥ 5 ml/min/1,73 m²/anno (5).

In ogni caso, nel modello di malattia renale con declino progressivo, sia l'inizio che la progressione del danno sono indipendenti dall'albuminuria e il declino può essere osservato nei soggetti senza albuminuria, in quelli con micro- e in quelli con macroalbuminuria (9,10, 12).

L'albuminuria tuttavia, progredisce nei *decliners* più frequentemente che nei *non-decliners*. La diagnosi può avvenire mediante misurazioni seriali di creatinina e/o cistatina C sieriche, che consentono di stimare la pendenza dell'eGFR (9,10).

Gli studi epidemiologici sul fenotipo dei fast *decliners* nel DM2 sono poco numerosi e hanno portato a risultati non univoci. In una coorte giapponese di 1.955 soggetti con diabete osservati per tre anni, è stata recentemente riportata una prevalenza del 14% del modello del declino renale progressivo (13). I marcatori clinici associati a un alto tasso di declino della funzione renale sono stati studiati anche da Furuichi et al. in un campione relativamente piccolo di 377 pazienti giapponesi con nefropatia diabetica diagnosticata mediante biopsia renale e seguiti per un periodo medio di 6,9 anni (14). Il 61% di questa popolazione ha mostrato un rapido declino dell'eGFR.

In entrambi gli studi, i fattori predittivi della rapida perdita di eGFR erano l'età avanzata, valori più

elevati al baseline di eGFR, di ACR (albumin to creatinine ratio) e di pressione sistolica.

Sono state, inoltre, riportate anche caratteristiche istopatologiche specifiche associate al rapido declino della funzionalità renale, quali lesioni nodulari e mesangiolisi, tipiche della glomerulosclerosi (14).

Obiettivi dell'analisi

Data la forte associazione esistente tra declino dell'eGFR ed eventi renali, cardiovascolari e mortalità per tutte le cause, appare clinicamente rilevante identificare i soggetti con DM2 a maggiore rischio di più rapido declino della funzionalità renale, che necessitano di un monitoraggio precoce e attento delle variazioni dell'eGFR e potrebbero beneficiare di specifiche strategie di prevenzione e trattamento. Per questo motivo, abbiamo studiato la prevalenza della condizione di "*fast decliner*" nell'ampio database degli Annali AMD, valutando le caratteristiche cliniche ed i principali determinanti di questo particolare fenotipo di DKD.

Materiali e metodi

L'iniziativa Annali AMD

I dati provengono dal registro dell'iniziativa Annali dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD), istituita nel 2004 per monitorare la qualità della cura del diabete in Italia. Il database include informazioni su tutti i pazienti con DM2 in cura in oltre 300 centri diabetologici in Italia dal 1° gennaio 2004 al 31 dicembre 2022.

Tutti i centri aderenti all'iniziativa AMD Annali, un terzo di quelli esistenti sul territorio nazionale, si sono avvalsi di un sistema comune di cartella clinica elettronica per la gestione quotidiana dei pazienti ambulatoriali e di un software sviluppato specificatamente per estrarre informazioni da questi database clinici. I dati anonimi di tutti i centri partecipanti sono stati raccolti e analizzati a livello centrale.

I dati disponibili includevano informazioni demografiche, cliniche e biochimiche, inclusi valori di albuminuria e creatinina sierica. I valori di filtrato glomerulare sono stati stimati utilizzando la formula CKD-Epi. Le informazioni sulla presenza di complicanze diabetiche si basa sui codici ICD-9 CM.

Disegno dello studio

Questo è uno studio longitudinale e retrospettivo. Sono stati selezionati pazienti con DM2 di nuova diagnosi dal 1° gennaio 2010, con almeno due misurazioni di eGFR registrate durante i primi tre anni dalla diagnosi di DM2 e il primo eGFR con valore ≥ 30 ml/min/1,73 m².

L'outcome dello studio è rappresentato dal declino medio annuo dell'eGFR durante i primi tre anni dalla diagnosi di DM2. I soggetti con declino rapido sono stati definiti come soggetti con un declino dell'eGFR maggiore di 5 ml/min/1,73 m² all'anno. I soggetti con declino lento sono stati definiti

come soggetti con un calo dell'eGFR compreso tra 2 e 5 ml/min/1,73 m² all'anno. I pazienti con un declino dell'eGFR <2 ml/min/1,73 m² all'anno sono stati considerati stabili.

Analisi statistica

Le caratteristiche dei pazienti sono state riassunte come media e deviazione standard (SD) per le variabili continue e come conteggio e percentuale per le variabili categoriche. Le caratteristiche dei soggetti in declino rapido sono state confrontate con quelle degli altri soggetti (declino lento/stabili) mediante il test t di Student e il test χ^2 rispettivamente per variabili continue e categoriche. Tutte le variabili continue erano distribuite normalmente.

Gli andamenti temporali dell'eGFR sono stati valutati applicando un modello misto lineare per misure ripetute (LMMRM) con una struttura di varianza-covarianza autoregressiva.

I LMMRM con una matrice di tipo correlazione autoregressiva si basano sul presupposto della *missingness at random* e tiene conto sia della missingness che della potenziale correlazione all'interno dei partecipanti, consentendo la valutazione di tutti gli individui, compresi i partecipanti con dati incompleti.

È stata utilizzata l'analisi di regressione logistica multipla per esaminare le associazioni tra le caratteristiche dei pazienti e il rischio di declino a tre anni. Sono stati valutati i fattori di rischio associati al declino rapido rispetto al declino lento/non declino.

I potenziali fattori di rischio al basale valutati nel modello logistico erano il primo valore di eGFR (30-59, 60-89, 90-119, ≥ 120 ml/min/1,73 m²), sesso (maschio vs. femmina), età (<55, 55-64, 65-74 e ≥ 75 anni), BMI (<27, 27-29, 30-34, ≥ 35 Kg/m²), HbA1c (<7, 7,0-8,0, 8,1-9,0, >9,0%), abitudine al fumo (Sì vs. No), micro/macroalbuminuria (Sì vs. No), retinopatia (Sì vs. No), pregresso evento cardiovascolare maggiore (Sì vs. No), uso di farmaci ipolipemizzanti (Sì vs. No), farmaci antipertensivi

(Sì vs. No), insulina (Sì vs No), metformina (Sì vs. No), sulfaniluree (Sì vs No), DPP4i (Sì vs No), glinidi (Sì vs. No), glitazoni (Sì vs. No), GLP1-RA (Sì vs. No), SGLT-2i (Sì vs. No) e acarbosio (Sì vs. No).

I risultati sono espressi come Odds Ratio (OR) con il loro intervallo di confidenza al 95% (IC al 95%).

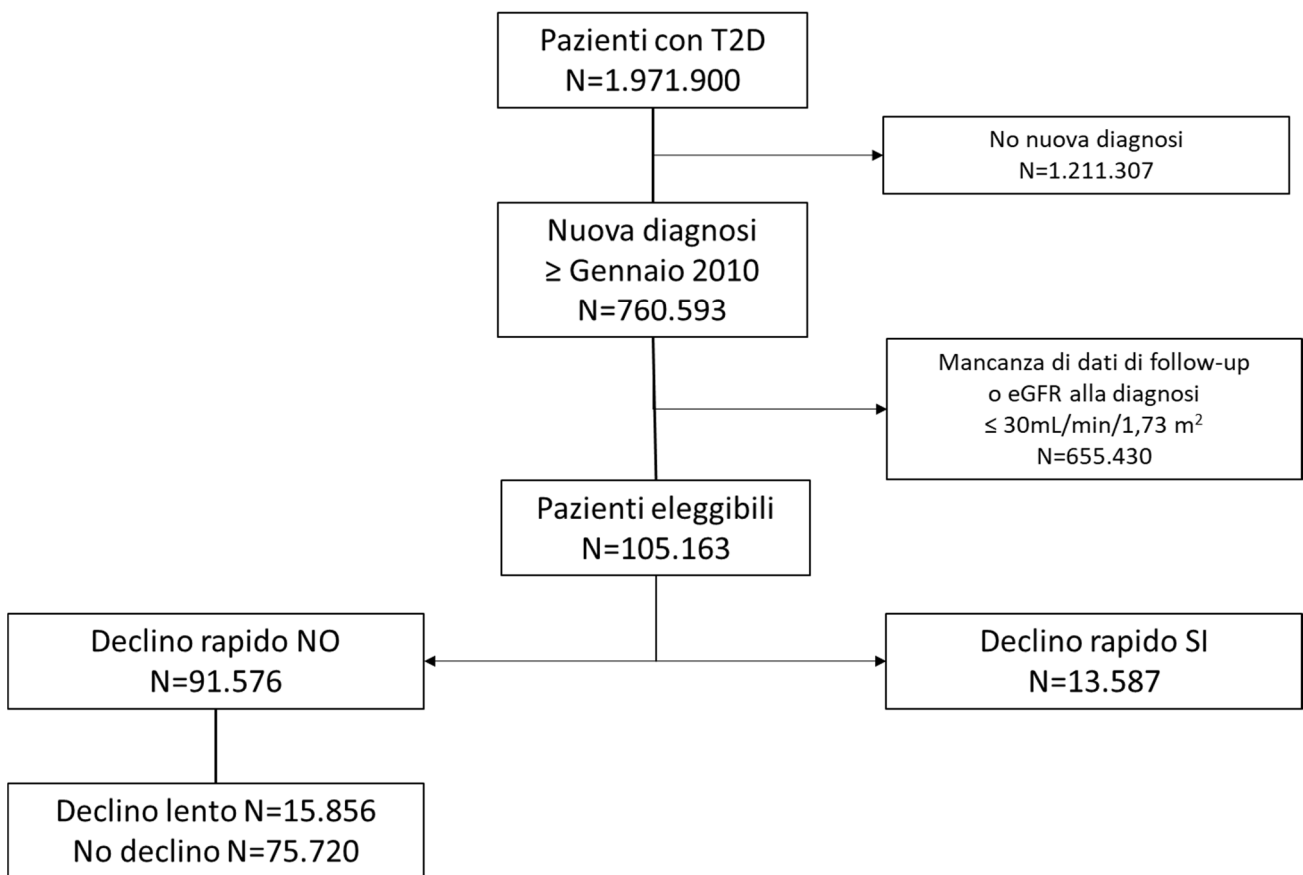
In caso di dati mancanti relativi alle covariate, è stata aggiunta una categoria di dati missing per ciascuna covariata nell'analisi multivariata. La categoria mancante non ha rilevanza clinica ma ha consentito l'inclusione di tutti i pazienti nell'analisi multivariata. Quindi, la popolazione è stata stratificata per classi di primo eGFR (definite sopra) come analisi di sottogruppi.

Un $p < 0,05$ a due code è stato considerato statisticamente significativo per tutte le analisi. Le analisi sono state eseguite utilizzando il software statistico SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

Risultati

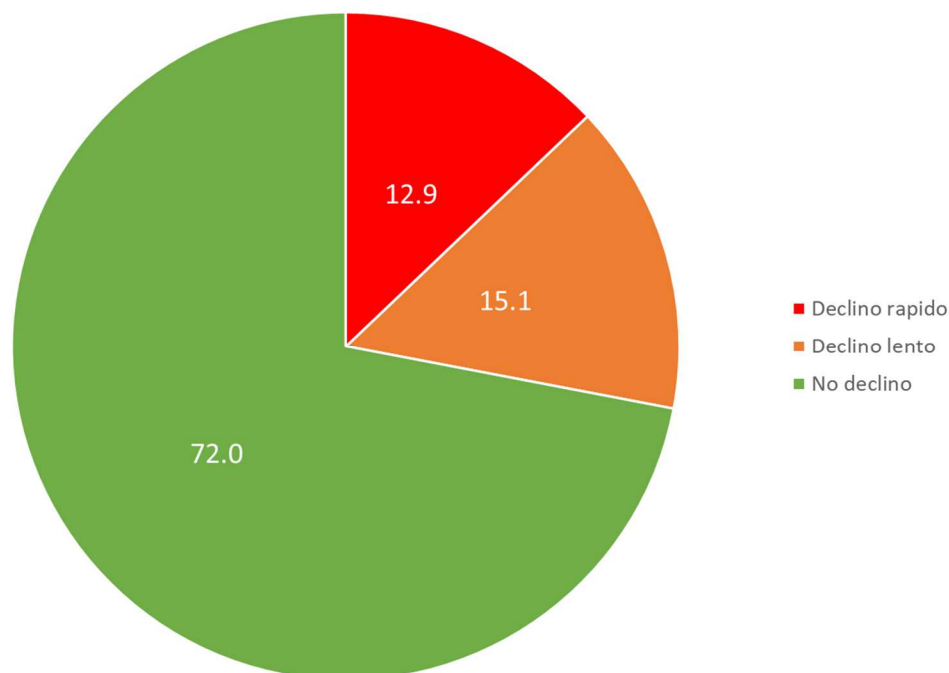
Dal database degli Annali AMD, che includeva quasi due milioni di pazienti, sono stati inclusi nello studio 105.163 soggetti con DM2 di nuova diagnosi fra il 1° gennaio 2010 e il 31 dicembre 2022, con almeno due misurazioni di eGFR registrate durante i primi tre anni dalla diagnosi di DM2 e il primo eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² (**Figura 1**).

Figura 1: Flow-chart dello studio



Complessivamente, 13.587 pazienti (12,9%) hanno avuto un declino rapido dell'eGFR, 15.856 (15,1%) hanno avuto un declino lento e 75.720 (72,0%) sono rimasti stabili (**Figura 2**).

Figura 2: Distribuzione della popolazione in studio in base all'andamento dell'eGFR durante i primi 3 anni dopo la diagnosi di DM2 (%).



Caratteristiche dei soggetti con rapido declino dell'eGFR.

Le caratteristiche cliniche e biochimiche dell'intera popolazione in studio e divisa in base alla presenza o meno di rapido declino sono riassunte nella **Tabella 1**.

Complessivamente, il 22,3% del campione presentava albuminuria e il 15,2% presentava valori di eGFR <60 ml/min/1,73 m², mentre il 10,9% mostrava un rischio renale alto/molto alto in base alla classificazione KDIGO.

Il gruppo di pazienti con rapido declino dell'eGFR mostrava differenze significative per quasi tutte le caratteristiche valutate rispetto ai pazienti senza rapido declino. In particolare, i soggetti che presentavano un declino rapido dell'eGFR mostravano un'età più avanzata alla diagnosi del diabete (65,7 vs. 64,5 anni), una prevalenza più bassa del sesso maschile (55,1% vs. 58,1%), valori di eGFR più elevati (86,1 vs. 81,7 ml/min/1,73m²), valori lievemente maggiori di HbA1c, BMI, trigliceridi e

pressione sistolica e valori lievemente inferiori di colesterolo totale, LDL e HDL. Inoltre, i soggetti che presentavano un declino rapido dell'eGFR avevano più spesso microalbuminuria (20,3% vs. 17,2%), macroalbuminuria (8,4% vs. 4,1%), retinopatia diabetica (22,5% vs. 14,5%) e pregressi eventi cardiovascolari (2,6% vs. 1,9%), mentre la distribuzione in classi di rischio KDIGO non è risultata significativamente diversa. Per quanto riguarda i trattamenti, i soggetti con declino rapido dell'eGFR presentavano percentuali lievemente superiori di utilizzo di metformina, secretagoghi, DPPiVi, GLP1-RA, mentre una differenza più accentuata si riscontrava per la terapia insulinica (23,7% vs. 17,0%). È risultata più alta anche la percentuale di utilizzo della terapia antiipertensiva (48,0% vs. 44,5%) e dei RAAS (38,7% vs. 36,2%).

La **tabella supplementare S1** riporta le caratteristiche della popolazione in studio in base al tipo di declino dell'eGFR (rapido, lento, no declino).

Tabella 1: caratteristiche della popolazione in studio in base alla presenza di rapido declino dell'eGFR.

Caratteristiche	Totale	Declino rapido		
		No	Si	p
N.	105.163	91.576	13.587	
Durata media dell'osservazione (anni)	2,8±0,4	2,8±0,4	2,8±0,4	<0,0001
Età (anni)	64,7±12,1	64,5±12,1	65,7±12,3	<0,0001
Sesso (% Maschi)	60.725 (57,7)	53.239 (58,1)	7.486 (55,1)	<0,0001
eGFR al baseline (ml/min/1,73m²)	82,2±19,9	81,7±20,1	86,1±18,5	<0,0001
eGFR a fine follow-up (ml/min/1,73m²)	79,7±21,4	82,7±19,5	59,4±22,3	<0,0001
HbA1c (%)	7,3±1,7	7,3±1,7	7,4±1,8	<0,0001
Colesterolo totale (mg/dl)	190,4±43,7	190,8±43,5	188,2±44,9	<0,0001
Colesterolo LDL (mg/dl)	112,3±36,9	112,7±36,8	109,6±37,3	<0,0001
Colesterolo HDL (mg/dl)	48,1±12,9	48,3±12,9	47,3±13,0	<0,0001
Trigliceridi (mg/dl)	155,1±102,3	153,9±100,7	163,1±112,8	<0,0001
Pressione sistolica (mmHg)	134,5±18,2	134,3±18,1	135,4±19,1	<0,0001
Pressione diastolica (mmHg)	79,1±10,1	79,1±10,0	78,9±10,5	0,09

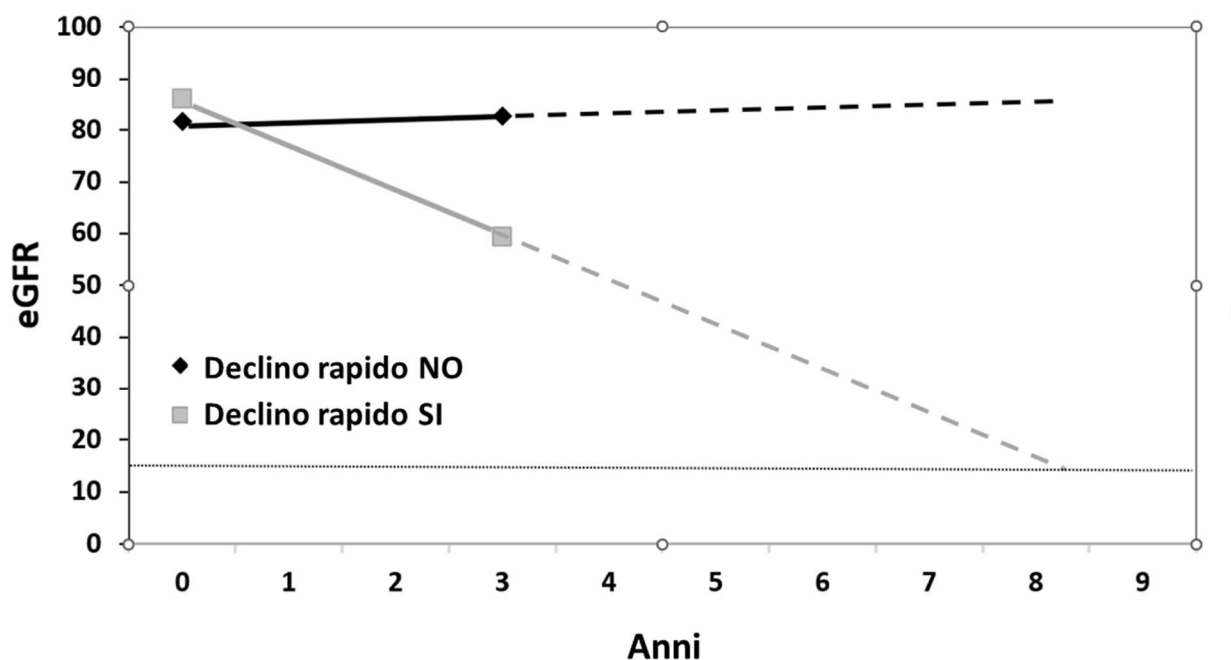
BMI (Kg/m²)	30,1±5,7	30,1±5,6	30,3±6,0	0,01
Fumatori (%)	11.285 (19,4)	9.831 (19,3)	1.454 (19,8)	0,32
eGFR in classi (ml/min/1,73 m²) (%)				<0,0001
30,0-59,9	15.958 (15,2)	14.704 (16,1)	1.254 (9,2)	
60,0-89,9	47.780 (45,4)	41.403 (45,2)	6.377 (46,9)	
90,0-120,0	39.918 (38,0)	34.341 (37,5)	5.577 (41,0)	
>120,0	1.507 (1,4)	1.128 (1,2)	379 (2,8)	
Normoalbuminuria (%)*	41.194 (77,7)	36.186 (78,6)	5.008 (71,4)	<0,0001
Microalbuminuria (%)	9.354 (17,6)	7.933 (17,2)	1.421 (20,3)	
Macroalbuminuria (%)	2.480 (4,7)	1.893 (4,1)	587 (8,4)	
Classi di rischio KDIGO				0,09
Rischio basso	35.873 (67,6)	31.210 (67,8)	4.663 (66,5)	
Rischio moderato	11.391 (21,5)	9.839 (21,4)	1.552 (22,1)	
Rischio alto	4.447 (8,4)	3.818 (8,3)	629 (9,0)	
Rischio molto alto	1.317 (2,5)	1.145 (2,5)	172 (2,5)	
Pregresso evento cardiovascolare (%) **	2.133 (2,0)	1.783 (1,9)	350 (2,6)	<0,0001
Retinopatia (%)	5.419 (15,6)	4.373 (14,5)	1.046 (22,5)	<0,0001
Trattamento anti-iperglicemizzante				
Metformina (%)	58.247 (69,6)	50.507 (69,4)	7.740 (70,4)	0,03
Sulfaniluree (%)	8.337 (10,0)	7.050 (9,7)	1.287 (11,7)	<0,0001
Glinidi (%)	2.394 (2,9)	2.046 (2,8)	348 (3,2)	0,04
Pioglitazone (%)	1.626 (1,9)	1.418 (1,9)	208 (1,9)	0,69
Acarbose (%)	1.099 (1,3)	928 (1,3)	171 (1,6)	0,02
DPPIVi (%)	7.086 (8,5)	5.983 (8,2)	1.103 (10,0)	<0,0001
SGLT2i (%)	4.573 (5,5)	3.940 (5,4)	633 (5,8)	0,14
GLP1-RA (%)	2.741 (3,3)	2.317 (3,2)	424 (3,9)	0,0002
Insulina (%)	18.763 (17,8)	15.548 (17,0)	3.215 (23,7)	<0,0001
Ipolipemizzanti (%)	34.131 (32,5)	29.697 (32,4)	4.434 (32,6)	0,63
Antiipertensivi (%)	47.258 (44,9)	40.739 (44,5)	6.519 (48,0)	<0,0001
Inibitori RAAS (%)	38.414 (36,5)	33.157 (36,2)	5.257 (38,7)	<0,0001

* Dato disponibile per 53.028 pazienti. ** Infarto del miocardio, ictus, interventi di riperfusione/rivascolarizzazione coronarica o periferica.

La **figura 3** mostra l'andamento dell'eGFR nei soggetti con rapido declino rispetto a quelli senza rapido declino. Fra i soggetti con rapido declino, nel corso di tre anni dalla diagnosi di DM2 sono stati persi in media circa 27 ml/min/1,73m² di filtrato glomerulare. Assumendo una riduzione lineare dell'eGFR e proiettando nel tempo il suo andamento (parte tratteggiata della linea), i soggetti con rapido declino raggiungerebbero dopo soli 8-9 anni dalla diagnosi di DM2 l'insufficienza renale terminale (eGFR <15 ml/min/1,73m²).

Figura 3. Andamento dell'eGFR nei soggetti con rapido declino rispetto a quelli senza rapido declino.

	Baseline	A 3 anni	Delta a 3 anni
eGFR	beta (95% CI)	beta (95% CI)	beta (95% CI)
NO declino rapido	81,66 (81,53-81,79)	82.70 (82,57-82,83)	1,04 (0,98-1,10)
SI declino rapido	86,07 (85,73-86,41)	59.39 (59,05-59,73)	-26,68 (-26,93—26,43)



Fattori di rischio del rapido declino dell'eGFR

È stata eseguita un'analisi di regressione logistica multivariata per esplorare le variabili associate al rapido declino dell'eGFR. I risultati sono riportati in **Tabella 2**.

I risultati del modello logistico, aggiustato per i valori basali di tutte le variabili studiate, mostrano che il rischio di declino rapido, rispetto ai pazienti con un eGFR compreso tra 60 e 89 ml/min/1,73 m², era inferiore nei pazienti con un primo eGFR compreso tra 30 e 59 (OR=0,41; IC 95% 0,38-0,43), mentre aumentava per un eGFR di 90-119 (OR=1,37; IC95% 1,31-1,44), ed era tre volte più alto nei pazienti con eGFR ≥120 (OR=3,28; IC95% 2,88-3,74) (**Tabella 2**).

Il sesso maschile era associato a una riduzione del rischio di declino rapido pari all'11% (OR=0,89; IC95% 0,86-0,93).

Il rischio di declino rapido dell'eGFR aumentava con l'aumentare dell'età; rispetto ai soggetti di età inferiore a 55 anni, quelli di età compresa fra 55 e 64 anni presentavano un eccesso di rischio del 30% (OR=1,30; IC95% 1,23-1,38), quelli di età fra i 65 e i 74 anni presentavano un eccesso di rischio del 59% (OR=1,59; IC95% 1,50-1,69), mentre i soggetti di 75 anni o più avevano un rischio più che raddoppiato (OR=2,36; IC95% 2,20-2,53).

Rispetto ai pazienti con BMI <27 kg/m², un BMI fra 30 e 34 si associava a un lieve aumento del rischio (OR=1,06; IC95% 1,01-1,12), mentre un BMI di 35 o più si associava ad un eccesso di rischio del 17% (OR=1,17; IC95% 1,10-1,25).

Un lieve incremento del rischio di rapido declino dell'eGFR era anche presente per i pazienti con valori di HbA1c fra 8,1 e 9,0% (OR=1,08; IC95% 1,01-1,16) e per quelli con HbA1c >9,0% (OR=1,10; IC95% 1,04-1,17). Inoltre, la presenza di microalbuminuria era associata ad un rischio aumentato del 28% di declino rapido (OR=1,28; IC95% 1,20-1,37), mentre la presenza di macroalbuminuria era associata ad un rischio aumentato più del doppio (OR=2,3; IC95% 2,16-2,63). Anche la presenza di

retinopatia (OR=1,52; IC95% 1,40-1,64) e di precedenti eventi cardiovascolari maggiori (OR=1,32; IC95% 1,17-1,49) era associata ad un aumento del rischio di rapido declino.

Il trattamento con farmaci antiipertensivi (OR=1,25; IC95% 1,16-1,34), sulfaniluree (OR=1,18; IC95% 1,11-1,26), glinidi (OR=1,24; IC95% 1,10-1,39), DPP4i (OR=1,29; IC95% 1,21-1,39), GLP1-RA (OR=1,19; IC95% 1,06-1,32), acarbose (OR=1,25; IC95% 1,06-1,48) e insulina (OR=1,50; IC95% 1,43-1,58) erano associati ad un aumento del rischio di declino rapido dell'eGFR.

Le tabelle supplementari S2 e S3 riportano i risultati delle analisi multivariate che hanno esplorato i fattori di rischio del declino rapido dell'eGFR rispetto al non declino (perdita inferiore a 2 ml/min/1,73m² in tre anni) e i fattori di rischio del declino lento dell'eGFR (perdita fra 2 e 5 ml/min/1,73m² in tre anni) rispetto al non declino.

Tabella 2. Predittori del rapido declino dell'eGFR: risultati della regressione logistica multivariata.

Predittori	Declino rapido SI vs. Declino rapido NO (N=13587/105163)	
	OR	IC 95%
eGFR 30-59 vs. 60-89 ml/min/1.73 m ²	0,41	0,38-0,43
eGFR 90-119 vs. 60-89 ml/min/1.73 m ²	1,37	1,31-1,44
eGFR ≥120 vs. 60-89 ml/min/1.73 m ²	3,28	2,88-3,74
Sesso (Maschio vs. Femmina)	0,89	0,86-0,93
Età 55-64 vs. <55 anni	1,30	1,23-1,38
Età 65-74 vs. <55 anni	1,59	1,50-1,69
Età ≥75 vs. <55 anni	2,36	2,20-2,53
BMI 27-29 vs. <27 kg/m ²	0,99	0,93-1,04
BMI 30-34 vs. <27 kg/m ²	1,06	1,01-1,12
BMI ≥35 vs. <27 kg/m ²	1,17	1,10-1,25
HbA1c 7,0-8,0 vs. <7,0 %	1,03	0,98-1,08
HbA1c 8,1-9,0 vs. <7,0 %	1,08	1,01-1,16
HbA1c >9,0 vs. <7,0 %	1,10	1,04-1,17
Microalbuminuria Si vs. No	1,28	1,20-1,37

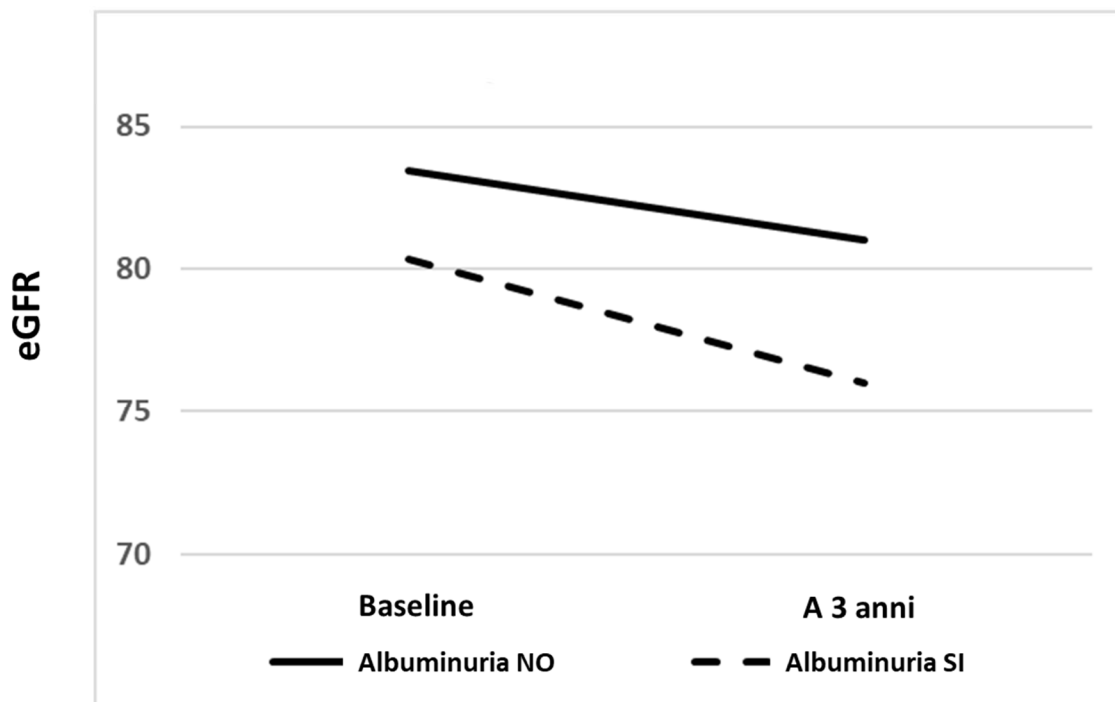
Macroalbuminuria Si vs. No	2,38	2,16-2,63
Retinopatia Si vs. No	1,52	1,40-1,64
Pregresso evento cardiovascolare Si vs. No	1,32	1,17-1,49
Ipolipemizzanti Si vs. No	0,98	0,94-1,02
Antiipertensivi Si vs. No	1,25	1,16-1,34
RAAS inibitori Si vs. No	0,97	0,91-1,04
Metformina Si vs. No	1,03	0,98-1,08
Sulfaniluree Si vs. No	1,18	1,11-1,26
DPP4i Si vs. No	1,29	1,21-1,39
Glinidi Si vs. No	1,24	1,10-1,39
Pioglitazone Si vs. No	0,95	0,82-1,10
Acarbose Si vs. No	1,25	1,06-1,48
GLP1-RA Si vs. No	1,19	1,06-1,32
SGLT-2i Si vs. No	1,04	0,95-1,14
Insulina Si vs. No	1,50	1,43-1,58

Un approfondimento sul ruolo della presenza di complicanze microvascolari rispetto al declino dell'eGFR è stato effettuato analizzando l'andamento temporale dell'eGFR durante i primi tre anni dalla diagnosi di DM2 fra i pazienti con e senza albuminuria al baseline e fra quelli con e senza retinopatia.

Come mostrato in figura 4, i soggetti con albuminuria alla diagnosi di DM2 (baseline) presentavano valori medi più bassi di eGFR (80,35 vs. 83,43 ml/min/1,73m²) rispetto ai soggetti senza albuminuria. Nel corso di 3 anni, è stata osservata una riduzione dell'eGFR di 2,39 ml/min/1,73m² nei soggetti senza albuminuria, mentre in quelli con albuminuria la riduzione è stata quasi doppia (4,32 ml/min/1,73m²).

Figura 4. Andamento dell'eGFR nei tre anni successivi alla diagnosi di DM2 in relazione alla presenza di albuminuria.

	Baseline	A 3 anni	Delta a 3 anni
	beta (95% CI)	beta (95% CI)	beta (95% CI)
NO albuminuria	83,43 (83,24-83,62)	81,04 (80,84-81,24)	-2,39 (-2,52;-2,26)
SI albuminuria	80,35 (79,96-80,74)	76,03 (75,59-76,47)	-4,32 (-4,60;-4,04)



In **figura 5** sono rappresentati gli andamenti temporali dell'eGFR per i soggetti con retinopatia alla diagnosi di DM2 (baseline) rispetto a quelli senza retinopatia. I soggetti con retinopatia presentavano al baseline valori medi più elevati di eGFR (85,69 vs. 84,03 ml/min/1,73m²) rispetto ai soggetti senza retinopatia. Nel corso di 3 anni, è stata osservata una riduzione dell'eGFR di 2,42 ml/min/1,73m² nei soggetti senza retinopatia, mentre in quelli con retinopatia la riduzione è stata doppia (5,33 ml/min/1,73m²). Dopo 3 anni, i valori di eGFR erano più bassi nei soggetti con retinopatia.

Figura 5. Andamento dell'eGFR nei tre anni successivi alla diagnosi di DM2 in relazione alla presenza di retinopatia.

	Baseline	A 3 anni	Delta a 3 anni
	beta (95% CI)	beta (95% CI)	beta (95% CI)
NO retinopatia	84,03 (83,81-84,25)	81,61 (81,38-81,84)	-2,42 (-2,58;-2,26)
SI retinopatia	85,69 (85,15-86,23)	80,36 (79,75-80,97)	-5,33 (-5,77;-4,89)

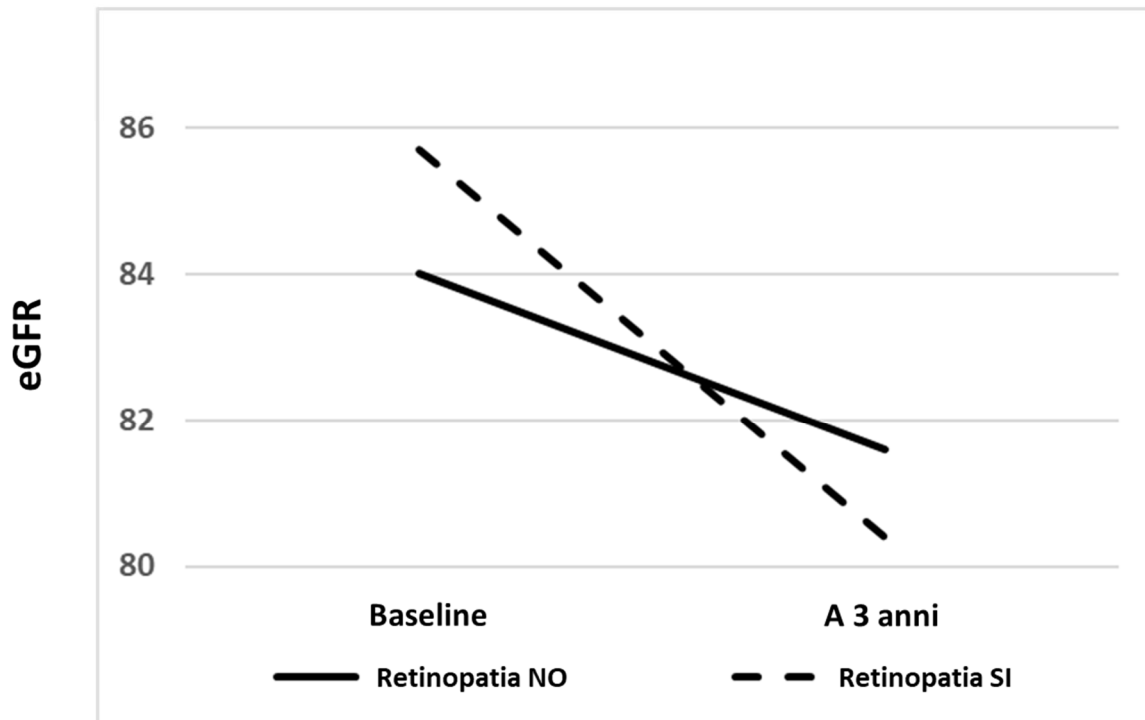


Tabella S1. Caratteristiche della popolazione in studio in relazione all'entità del declino dell'eGFR.

	No declino	Declino lento	Declino rapido	p
N.	75.720	15.856	13.587	
Durata media dell'osservazione (anni)	2,8±0,4	2,8±0,4	2,8±0,4	<0,0001
Età (anni)	64,4±12,0	65,0±12,4	65,7±12,3	<0,0001
Sesso (% Maschi)	44.157 (58,3)	9.082 (57,3)	7.486 (55,1)	<0,0001
eGFR al baseline (ml/min/1,73m²)	81,0±19,9	84,9±20,7	86,1±18,5	<0,0001
eGFR a fine follow-up (ml/min/1,73m²)	84,5±18,7	74,1±20,9	59,4±22,3	<0,0001
HbA1c (%)	7,3±1,7	7,3±1,7	7,4±1,8	<0,0001
Colesterolo totale (mg/dl)	191,1±43,5	189,3±43,7	188,2±44,9	<0,0001
Colesterolo LDL (mg/dl)	113,0±36,8	111,3±36,8	109,6±37,3	<0,0001
Colesterolo HDL (mg/dl)	48,3±12,9	47,9±12,8	47,3±13,0	<0,0001
Trigliceridi (mg/dl)	153,2±99,4	157,5±106,4	163,1±112,8	<0,0001
Pressione sistolica (mmHg)	134,2±18,0	134,8±18,4	135,4±19,1	<0,0001
Pressione diastolica (mmHg)	79,1±10,0	79,0±10,1	78,9±10,5	0,11
BMI (Kg/m²)	30,1±5,6	30,2±5,7	30,3±6,0	0,005
Fumatori (%)	8.156 (19,4)	1.675 (19,0)	1.454 (19,8)	0,45
eGFR in classi (ml/min/1,73 m²) (%)				<0,0001
30,0-59,9	12.568 (16,6)	2.136 (13,5)	1.254 (9,2)	
60,0-89,9	34.554 (45,6)	6.849 (43,2)	6.377 (46,9)	
90,0-120,0	27.917 (36,9)	6.424 (40,5)	5.577 (41,0)	
>120,0	681 (0,9)	447 (2,8)	379 (2,8)	
Normoalbuminuria (%)*	30.004 (79,2)	6182 (75,9)	5.008 (71,4)	<0,0001
Microalbuminuria (%)	6.427 (17,0)	1.506 (18,5)	1.421 (20,3)	
Macroalbuminuria (%)	1.431 (3,8)	462 (5,7)	587 (8,4)	
Classi di rischio KDIGO				0,001
Rischio basso	25.659 (67,8)	5.551 (68,1)	4.663 (66,5)	
Rischio moderato	8.112 (21,4)	1.727 (21,2)	1.552 (22,1)	
Rischio alto	3.191 (8,4)	627 (7,7)	629 (9,0)	
Rischio molto alto	900 (2,4)	245 (3,0)	172 (2,5)	
Pregresso evento cardiovascolare (%) **	1.463 (1,9)	320 (2,0)	350 (2,6)	<0,0001
Retinopatia (%)	3.470 (14,0)	903 (16,9)	1.046 (22,5)	<0,0001
Trattamento anti-iperglicemizzante				
Metformina (%)	41.523 (69,3)	8.984 (70,0)	7.740 (70,4)	0,03
Sulfaniluree (%)	5.682 (9,5)	1.368 (10,7)	1.287 (11,7)	<0,0001
Glinidi (%)	1.638 (2,7)	408 (3,2)	348 (3,2)	0,003
Pioglitazone (%)	1.173 (2,0)	245 (1,9)	208 (1,9)	0,86
Acarbose (%)	778 (1,3)	150 (1,2)	171 (1,6)	0,03
DPPIVi (%)	4.757 (7,9)	1.226 (9,5)	1.103 (10,0)	<0,0001
SGLT2i (%)	3.172 (5,3)	768 (6,0)	633 (5,8)	0,003
GLP1-RA (%)	1.835 (3,1)	482 (3,8)	424 (3,9)	<0,0001

Insulina (%)	12.401 (16,4)	3.147 (19,8)	3.215 (23,7)	<0,0001
Ipolipemizzanti (%)	24.584 (32,5)	5.113 (32,2)	4.434 (32,6)	0,77
Antiipertensivi (%)	33.442 (44,2)	7.297 (46,0)	6.519 (48,0)	<0,0001
Inibitori RAAS (%)	27.242 (36,0)	5.915 (37,3)	5.257 (38,7)	<0,0001

** Dato disponibile per 53.028 pazienti. ** Infarto del miocardio, ictus, interventi di ri-perfusione/rivascolarizzazione coronarica o periferica.*

Tabella S2. Predittori del rapido declino dell'eGFR vs. assenza di declino: risultati della regressione logistica multivariata.

Predittori	Declino rapido vs. No Declino N=13587/89307	
	OR	IC 95%
eGFR 30-59 vs. 60-89 ml/min/1.73 m ²	0,38	0,36-0,41
eGFR 90-119 vs. 60-89 ml/min/1.73 m ²	1,45	1,39-1,52
eGFR ≥120 vs. 60-89 ml/min/1.73 m ²	4,78	4,16-5,49
Sesso (Maschio vs. Femmina)	0,89	0,85-0,92
Età 55-64 vs. <55 anni	1,33	1,26-1,41
Età 65-74 vs. <55 anni	1,68	1,58-1,79
Età ≥75 vs. <55 anni	2,59	2,41-2,78
BMI 27-29 vs. <27 kg/m ²	0,99	0,94-1,05
BMI 30-34 vs. <27 kg/m ²	1,08	1,02-1,14
BMI ≥35 vs. <27 kg/m ²	1,19	1,12-1,27
HbA1c 7,0-8,0 vs. <7,0 %	1,02	0,98-1,07
HbA1c 8,1-9,0 vs. <7,0 %	1,08	1,00-1,16
HbA1c >9,0 vs. <7,0 %	1,09	1,02-1,16
Microalbuminuria Si vs. No	1,03	0,97-1,10
Macroalbuminuria Si vs. No	1,31	1,22-1,40
Retinopatia Si vs. No	2,63	2,37-2,92
Pregresso evento cardiovascolare Si vs. No	1,56	1,44-1,70
Ipolipemizzanti Si vs. No	1,32	1,17-1,49
Antiipertensivi Si vs. No	0,97	0,93-1,01
RAAS inibitori Si vs. No	1,28	1,19-1,37
Metformina Si vs. No	1,03	0,98-1,08
Sulfaniluree Si vs. No	1,22	1,14-1,30
DPP4i Si vs. No	1,35	1,26-1,45
Glinidi Si vs. No	1,28	1,14-1,45
Pioglitazone Si vs. No	0,94	0,80-1,09
Acarbose Si vs. No	1,23	1,03-1,46
GLP1-RA Si vs. No	1,24	1,11-1,39
SGLT-2i Si vs. No	1,07	0,98-1,17
Insulina Si vs. No	1,57	1,49-1,65

Tabella S3. Predittori del declino lento dell'eGFR vs. assenza di declino: risultati della regressione logistica multivariata.

Predittori	Declino lento vs. No Declino N=15856/91576	
	OR	IC 95%
eGFR 30-59 vs. 60-89 ml/min/1.73 m ²	0,71	0,67-0,75
eGFR 90-119 vs. 60-89 ml/min/1.73 m ²	1,39	1,33-1,45
eGFR ≥120 vs. 60-89 ml/min/1.73 m ²	4,38	3,84-4,98
Sesso (Maschio vs. Femmina)	0,97	0,94-1,01
Età 55-64 vs. <55 anni	1,13	1,07-1,19
Età 65-74 vs. <55 anni	1,4	1,33-1,48
Età ≥75 vs. <55 anni	1,76	1,65-1,88
BMI 27-29 vs. <27 kg/m ²	1,03	0,98-1,08
BMI 30-34 vs. <27 kg/m ²	1,07	1,02-1,12
BMI ≥35 vs. <27 kg/m ²	1,07	1,01-1,13
HbA1c 7,0-8,0 vs. <7,0 %	0,98	0,94-1,03
HbA1c 8,1-9,0 vs. <7,0 %	1	0,93-1,07
HbA1c >9,0 vs. <7,0 %	0,97	0,91-1,03
Microalbuminuria Si vs. No	0,97	0,91-1,03
Macroalbuminuria Si vs. No	1,13	1,06-1,21
Retinopatia Si vs. No	1,62	1,45-1,81
Pregresso evento cardiovascolare Si vs. No	1,18	1,09-1,28
Ipolipemizzanti Si vs. No	1,02	0,90-1,16
Antiipertensivi Si vs. No	0,96	0,92-1,00
RAAS inibitori Si vs. No	1,12	1,05-1,20
Metformina Si vs. No	1,01	0,96-1,05
Sulfaniluree Si vs. No	1,12	1,05-1,20
DPP4i Si vs. No	1,26	1,18-1,35
Glinidi Si vs. No	1,24	1,11-1,39
Pioglitazone Si vs. No	0,95	0,83-1,09
Acarbose Si vs. No	0,91	0,76-1,09
GLP1-RA Si vs. No	1,24	1,11-1,37
SGLT-2i Si vs. No	1,16	1,06-1,26
Insulina Si vs. No	1,23	1,18-1,29

Conclusioni

Nel nostro studio su un ampio campione di pazienti con DM2 degli Annali AMD (N=105.163), abbiamo individuato una rapida perdita di eGFR, definita come declino annuale del GFR >5 ml/min/1,73 m² in 3 anni di follow-up, nel 12,5% della popolazione.

Questa prevalenza abbastanza elevata è particolarmente allarmante, essendo stata evidenziata in soggetti con DM2 con una durata del diabete relativamente breve e senza compromissione renale al basale. Per un paziente con un valore basale di eGFR di 82 ml/min, ciò si traduce nella necessità di una terapia sostitutiva renale entro un periodo di 12-15 anni.

Il valore di cut-off utilizzato nel presente studio per definire il rapido declino renale è tratto dalle linee guida KDIGO (2). Sono stati analizzati soltanto i dati dei pazienti con diabete di recente diagnosi con l'obiettivo di ridurre l'eventuale effetto confondente derivante dalla presenza di complicanze croniche o di trattamenti complessi.

Questa analisi ha anche permesso di identificare i potenziali predittori clinici di rapido declino dell'eGFR, tra cui l'età avanzata, il sesso femminile, il fumo, la retinopatia. i livelli al baseline di HbA1c, eGFR e albuminuria.

I nostri risultati sono in linea con quelli di un recente studio giapponese, in cui è stata riportata una prevalenza del 14% del rapido declino dell'eGFR, osservato più frequentemente nei soggetti più anziani, con valori al baseline più elevati di eGFR, albuminuria, pressione sistolica (13).

Un altro studio, che ha esaminato 377 pazienti con DM2 e DKD confermata tramite biopsia, ha riportato che oltre il 60% di essi presentava un rapido declino dell'eGFR durante un follow-up di 6,9 anni (14). Questa prevalenza elevata è molto probabilmente dovuta, in primo luogo, ai criteri utilizzati per arruolare i pazienti (biopsia renale), e in secondo luogo, alla percentuale più elevata di pazienti, circa l'80%, con nefropatia diabetica in stadio 3 in base alla classificazione giapponese del 2014 (15).

Nell'ampia coorte di soggetti con DM2 e con valori basali di eGFR >60 ml/min/1,73 m² senza macroalbuminuria dell'Hong Kong Diabetes Register (n=6.330), sono state identificate quattro distinte traiettorie di eGFR ed è stato descritto un piccolo gruppo di pazienti, pari al 3,1% della popolazione, che ha presentato un declino molto rapido della funzione renale, con un tasso annuale aggiustato per età di perdita di eGFR del 14,3% (16). Questi soggetti erano più anziani, più spesso uomini, avevano una durata più lunga del diabete, livelli più elevati di HbA1c e di pressione arteriosa, maggiore probabilità di essere fumatori e di presentare retinopatia o microalbuminuria. La prevalenza relativamente bassa di *fast decliners* osservata in questo studio, potrebbe in parte essere spiegata dalle caratteristiche cliniche dei soggetti inclusi nello studio, che avevano tutti un valore di eGFR > 60 ml/min e non avevano macroalbuminuria.

Più simile a quella osservata nel nostro studio è la percentuale di progressione rapida descritta in un'altra coorte prospettica italiana di 1.682 pazienti con DM2 e valori basali di eGFR >60 ml/min, in cui il 15,6% dei soggetti ha mostrato declino dell'eGFR $>4\%$ all'anno durante i 10 anni di follow-up (17). Anche in questa popolazione, l'albuminuria è stato un forte predittore del declino annuale dell'eGFR, insieme all'età avanzata, l'ipertensione arteriosa, il trattamento insulinico e il valore basale di eGFR (17).

Infine, in un'ampia coorte di oltre 520 mila soggetti dell'Alberta, in Canada, un rapido declino dell'eGFR (definito come tasso annuale >5 ml/min/1,73 m² su un follow-up mediano di 2,5 anni) è stato identificato nell' 11,8% dei pazienti ed era associato al sesso femminile e alla presenza di albuminuria (18).

Tutte queste osservazioni hanno importanti risvolti clinici, poiché il declino rapido dell'eGFR si associa ad un aumento del rischio di morte (19). Ciò suggerisce che, anche nelle persone con funzionalità renale conservata, il tasso di cambiamento dell'eGFR ci fornisce informazioni prognostiche sul rischio di morte.

Anche il ruolo dell'albuminuria e della retinopatia come forti predittori del rapido declino dell'eGFR merita un commento. Poichè albuminuria e retinopatia sono fortemente associate alla glomerulosclerosi (20-22), la loro associazione con il fenotipo dei *fast decliners* rende più probabile l'ipotesi che anche quest'ultimo sia dovuto alla presenza di un quadro di nefropatia diabetica con glomerulosclerosi. I nostri dati sottolineano, quindi, la necessità di monitorare routinariamente, nella pratica clinica, l'escrezione urinaria di albumina e l'andamento nel tempo dell'eGFR, al fine di ottimizzare l'identificazione e la gestione clinica dei pazienti a maggiore rischio di progressione della malattia renale.

In questa analisi dei dati degli Annali AMD, il trattamento con agonisti del recettore GLP1 è stato associato a un rapido declino dell'eGFR, mentre l'uso di SGLT2-inibitori sembrava un effetto neutro su questa variabile, in disaccordo con le numerose evidenze che supportano il ruolo protettivo di queste due classi di farmaci sulla funzione renale (23,24). Riteniamo che questo dato possa essere il risultato di un *bias* di indicazione, essendo questi farmaci più spesso prescritti proprio ai pazienti con malattia renale. Inoltre, una recente post-hoc analisi dello studio EMPA-REG OUTCOME, ha identificato una prevalenza del fenotipo con declino rapido "rapid decliners" nel braccio trattato con placebo del 9.5% ed una riduzione di due terzi del rischio nel gruppo trattato con empagliflozin rispetto al placebo (odds ratio [OR] 0.32 [95% CI 0.25, 0.40], anche maggiore (OR: 0.47; 95% CI 0.31, 0.72, $p < 0.001$). per valori di riduzione di eGFR > 5 ml/min/1.73 m² [25].

Questa analisi ha punti di forza e limiti. Tra i punti di forza, l'osservazione longitudinale, la natura *real world* dei dati ed il grande numero di pazienti coinvolti. Anche la fenotipizzazione dettagliata con misurazioni ripetute della funzionalità renale è un punto di forza di questo studio. Infine, l'utilizzo in tutti i centri dello stesso sistema di registrazione elettronica rende come sempre le informazioni raccolte altamente affidabili e accurate. Tra i limiti, vanno annoverati l'assenza di informazioni sugli outcomes renali e cardiovascolari a lungo termine ed il fatto che i pazienti

coinvolti siano tutti afferenti a centri specialistici, che rende i risultati non generalizzabili.

In conclusione, nell'ampio database degli Annali AMD, è stata osservata una prevalenza del 12,9% del fenotipo di malattia renale definito declino renale progressivo, tra i soggetti con DM2 precoce.

Data la forte associazione tra i cambiamenti nel tempo dell'eGFR e il rischio di morte o malattia renale terminale, questa condizione merita di essere inclusa nella definizione di DKD, al fine di identificare nella pratica clinica i soggetti a rischio più elevato, per mettere in atto le adeguate strategie di prevenzione e trattamento.

Bibliografia

1. Johansen K L, Chertow G M, Gilbertson D T, Ishani A, Israni A, Ku E, et al. US Renal Data System 2022 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2023; 81(3 Suppl1):A8-A11.
2. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2022;102:974-989.
3. Doshi S.M., Friedman A.N. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetic Kidney Disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017;12:1366–1373. doi: 10.2215/CJN.11111016.
4. Viazzi F, Russo GT, Ceriello A et al. Natural history and risk factors for diabetic kidney disease in patients with T2D: lessons from the AMD-annals. *J Nephrol* 32:517-525, 2019. 184.
5. De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A et al. AMD-Annals Study Group. Achievement of therapeutic targets in patients with diabetes and chronic kidney disease: insights from the Associazione Medici Diabetologi Annals initiative. *Nephrol Dial Transplant* 30:1526-1533, 2015.
6. Viazzi F, Piscitelli P, Giorda C et al. AMD Annals Study Group. Association of kidney disease measures with risk of renal function worsening in patients with hypertension and type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 31:419-426, 2017.
7. De Cosmo S, Viazzi F, Piscitelli P et al. AMDAnnals Study Group. Blood pressure status and the incidence of diabetic kidney disease in patients with hypertension and type 2 diabetes. *J Hypertens* 34:2090-8, 2016).
8. Penno G., Solini A., Orsi E., Bonora E., Fondelli C., Trevisan R., Vedovato M., Cavalot F., Lamacchia O., et al. For the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Non-Albuminuric Renal Impairment Is a Strong Predictor of Mortality in Individuals with Type 2 Diabetes: The Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicentre Study. *Diabetologia.*

2018;61:2277–2289. doi: 10.1007/s00125-018-4691-2.

9. Krolewski AS. Progressive renal decline: the new paradigm of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 38: 954-962, 2015

10. Krolewski AS, Skupien J, Rossing P, Warram JH. Fast renal decline to end-stage renal disease: an unrecognized feature of nephropathy in diabetes. *Kidney Int* 91: 1300-1311, 2017.

11. Weldegiorgis M, de Zeeuw D, Li L, Parving HH, Hou FF, Remuzzi G, Greene T, Heerspink HJL. Longitudinal estimated GFR trajectories in patients with and without type 2 diabetes and nephropathy. *Am J Kidney Dis* 71: 91-101, 2018

12. Krolewski AS, Niewczas MA, Skupien J, Gohda T, Smiles A, Eckfeldt JH, Doria A, Warram JH. Early progressive renal decline precedes the onset of microalbuminuria and its progression to macroalbuminuria. *Diabetes Care* 37: 226-234, 2014.

13. Yoshida Y, Kashiwabara K, Hirakawa Y, Tanaka T, Noso S, Ikegami H et al. Conditions, pathogenesis, and progression of diabetic kidney disease and early decliner in Japan. *BMJ Open Diabetes Res. Care* 2020 Mar;(1):e000902.

14. Furuichi K, Shimizu M, Yamanouchi M, Hoshino J, Sakai N, Iwata Y, et al. Clinicopathological features of fast eGFR decliners among patients with diabetic nephropathy. *BMJ Open Diabetes Res. Care* 2020;8(1):e001157.

15. Haneda M, Utsunomiya K, Koya D, Babazono T, Moriya T, Makino H, et al. A new classification of diabetic nephropathy 2014: a report from joint committee on diabetic nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2015;19:1–5.

16. Turin TC, Coresh J, Tonelli M, Stevens PE, de Jong PE, Farmer CKT, et al. Change in the estimated glomerular filtration rate over time and risk of all-cause mortality. *Kidney International* 2013;83,:684–691.

17. Zoppini G, Targher G, Chonchol M, Ortalda V, Negri C, Stoico V, et al. Predictors of estimated

GFR decline in patient with type 2 diabetes and preserved kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:401–408.

18. Turin TC, Coresh J, Tonelli M, Stevens PE, de Jong PE, Farmer CKT, et al. Change in the estimated glomerular filtration rate over time and risk of all-cause mortality. *Kidney International* 2013;83:684–691.

19. Rifkin DE, Shlipak MG, Katz R, Fried LF, Siscovick D, Chonchol M, et al. Rapid kidney function decline and mortality risk in older adults. *Arch Intern Med* 2008;168:2212–2218.

20. Schwartz MM, Lewis EJ, Leonard-Martin T, Lewis JB, Batlle D. Renal pathology patterns in type II diabetes mellitus: relationship with retinopathy. The Collaborative Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2547–52.

21. Yamanouchi M, Mori M, Hoshino J, Kinowaki K, Fujii T, Ohashi K, et al. Retinopathy progression and the risk of end-stage kidney disease: results from a longitudinal Japanese cohort of 232 patients with type 2 diabetes and biopsy-proven diabetic kidney disease. *BMJ Open Diabetes Res* 2019;7:e000726.

22 Bertani T, Gambaro V, Remuzzi G. Structural basis of diabetic nephropathy in microalbuminuric NIDDM patients: a light microscopy study. *Diabetologia* 1996;39:1625–1628.

23. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9(10):653-662.

24. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022;400(10365):1788-1801.

25. Samy Hadjadj, Mark E. Cooper, Dominik Steubl, Michaela Mattheus, Christoph Wanner, Merlin C. Thomas. Empagliflozin and Rapid Kidney Function Decline Incidence in Type 2 Diabetes: An Exploratory Analysis From the EMPA-REG OUTCOME Trial. Published: December 18, 2023 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2023.100783>.

Si ringrazia per il contributo non condizionante di  **Boehringer
Ingelheim**