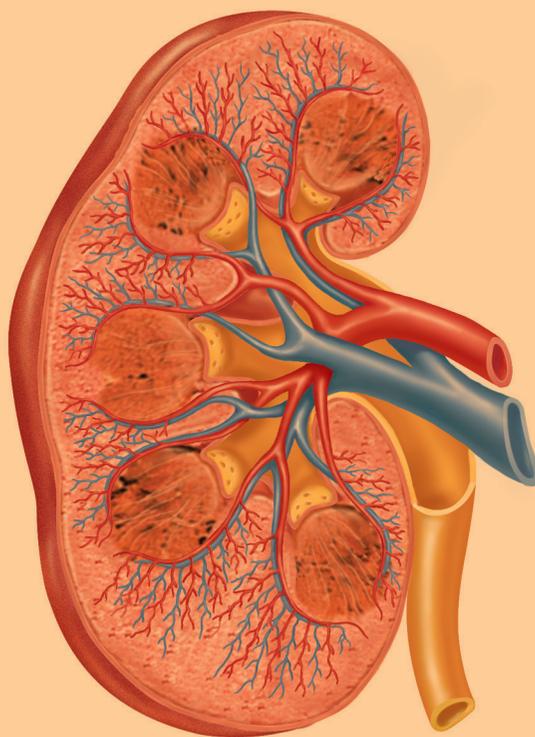


*Le Monografie*  
*degli* **Annali**  
**AMD 2023**

**FOCUS SU: PREVALENZA  
E CARATTERISTICHE CLINICHE  
DEI FENOTIPI DI MALATTIA  
RENALE NEL DIABETE MELLITO  
DI TIPO 2**



LE MONOGRAFIE DEGLI ANNALI AMD 2023



*Le* **Monografie**  
*degli* **Annali**  
**AMD 2023**

**Focus su:**

*Prevalenza e caratteristiche cliniche dei fenotipi  
di malattia renale nel diabete mellito di tipo 2*

Monografia realizzata con il contributo non condizionante di

# sanofi

## Numero speciale JAMD

Proprietà della Testata

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](mailto:segreteria@aemmedi.it)

<http://www.aemmedi.it>

- Instagram: [@amd\\_medicidiabetologi](https://www.instagram.com/amd_medicidiabetologi)
- Twitter: [@aemmedi](https://twitter.com/aemmedi)
- LinkedIn: <https://www.linkedin.com/company/amd-associazione-medici-diabetologi/>
- Facebook: <https://www.facebook.com/AMDAssociazioneMediciDiabetologi>

© 2025 EDIZIONI IDELSON-GNOCCHI 1908 srl

Sorbona • Athena Medica • Grasso • Morelli • Liviana Medicina • Grafite

Via M. Pietravalle, 85 – 80131 Napoli

Tel. +39-081-5453443 pbx

Fax +39-081-5464991

 338-6015319

E-mail: [info@idelsongnocchi.it](mailto:info@idelsongnocchi.it)

seguici su  [@IdelsonGnocchi](https://twitter.com/IdelsonGnocchi)

 [@IdelsonGnocchi](https://www.instagram.com/IdelsonGnocchi)

visita la nostra pagina **Facebook**

 <https://www.facebook.com/edizioniidelsongnocchi>



<http://www.idelsongnocchi.it>

I diritti di traduzione, di riproduzione, di memorizzazione elettronica e di adattamento totale e parziale con qualsiasi mezzo (compreso microfilm e copie fotostatiche) sono riservati per tutti i paesi.

# Comitato Editoriale

**Comitato Editoriale:** Salvatore De Cosmo, Giuseppina Russo, Antonio Nicolucci, Chiara Rossi, Giusi Graziano, Paola Fioretto, Dario Tuccinardi, Francesca Viazzi, Giovanni Sartore, Alessandro Cuttone, Pamela Piscitelli, Riccardo Candido, Graziano Di Cianni, Roberto Pontremoli.



**AMD Associazione Medici Diabetologi**

**Consiglio Direttivo AMD:** 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), Riccardo Candido, Salvatore De Cosmo, Annalisa Giancaterini, Valeria Manicardi, Margherita Occhipinti, Salvatore Pacenza (Consiglieri).

**Gruppo Annali AMD:** Coordinamento - Giuseppina Russo (Coordinatore), Alberto Rocca (Coordinatore Operativo), Valeria Manicardi (Fondazione AMD), Francesco Andreozzi, Antonella Guberti, Chiara Mauri, Mariolina Pisciotta, Luisa Porcu, Giovanna Saraceno. Consulenti: Angelo Foglia, Carlo Giorda, Danila Fava, Danilo Conti, Domenico Cucinotta, Eugenio Alessi, Gennaro Clemente, Giacomo Vespasiani, Maria Calabrese, Patrizia Li Volsi, Riccardo Fornengo, Roberta Manti, Silvana Costa. Team Dati Puliti: Paola Pisanu, Francesca Spanu, Concetta Suraci. Collaboratori esterni elaborazione dati: Antonio Nicolucci; Maria Chiara Rossi.

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



**Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology, Pescara**

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

Monografia realizzata con il supporto tecnico-informatico di  **METEDA**



# Indice

<b>Introduzione</b>	<b>9</b>
<b>Obiettivi</b>	<b>12</b>
<b>Materiali e metodi</b>	<b>12</b>
<i>Selezione dei centri</i>	12
<i>Selezione della popolazione</i>	12
<i>Dati descrittivi generali</i>	12
<b>Risultati</b>	<b>13</b>
<b>Conclusioni</b>	<b>21</b>



## Introduzione

La malattia renale cronica (MRC) è una patologia di grande impatto per la salute pubblica. Oggi si stima che circa 1 persona su 10 a livello globale sia affetta dalla MRC, con una prevalenza in continuo aumento.

La MRC è fortemente correlata ad un incremento della mortalità e della morbilità, soprattutto a causa delle complicazioni cardiovascolari (CVD) (1-2) e si prevede che possa diventare la quinta causa principale di morte entro il 2040 (2).

La MRC è anche una delle complicanze più temibili del diabete. Il diabete, in particolare il diabete di tipo 2 (DM2) che rappresenta oltre il 90% di tutti i casi, è la principale causa di MRC (3). Questo è dovuto alla diffusione globale del diabete, che colpisce oltre 500 milioni di persone (4), ed alla grande percentuale di individui con diabete che sviluppano malattia renale, circa il 30-40% dei pazienti con DM2.

Il controllo glicemico ha un ruolo cruciale nello sviluppo della MRC. Solide evidenze nel diabete di tipo 1 (DM1), come lo studio DCCT (5), e nel DM2, come gli studi UKPDS (6) ed ADVANCE (7), hanno chiaramente dimostrato che uno stretto controllo glicemico può ridurre il rischio e/o la progressione di danno renale nei pazienti con diabete.

Il controllo glicemico è importante anche nelle fasi più avanzate della malattia renale, sia per mitigare il rischio di altre complicanze diabetiche (neuropatia, retinopatia, macroangiopatia) sia, come recentemente osservato, per il ridotto rischio di mortalità nei pazienti in emodialisi (8). È interessante notare come il “legacy effect” valga anche per la malattia renale, e studi come l’EDIC (follow-up del DCCT) (9) e il follow-up dell’UKPDS (10) hanno dimostrato che i pazienti con un controllo glicemico intensivo durante lo studio avevano un minor rischio di sviluppare sia micro che macroalbuminuria.

Anche l’ipertensione arteriosa, così come altri fattori di rischio, incluse le dislipidemie, che spesso accompagnano la presenza del diabete, giocano un ruolo importante e ben documentato sulla incidenza e la progressione della MRC nei pazienti con diabete.

La MRC è classicamente definita dalla presenza di anomalie strutturali o funzionali del rene, quali albuminuria e/o una ridotta velocità di filtrazione glomerulare (eGFR), che persistono per almeno tre mesi (11-13). L’albuminuria e il ridotto eGFR rappresentano, quindi, le manifestazioni tipiche della nefropatia in pazienti con diabete e sono potenti e indipendenti fattori predittivi di morbilità e mortalità CV, oltre che di peggiori outcome renali, sia nella popolazione generale che nei pazienti con diabete.

La MRC associata al diabete rappresenta infatti un importante peso per i Sistemi Sanitari Nazionali, poiché rende conto di una larga fetta di tutti i casi di malattia renale allo stadio terminale, quasi la metà negli Stati Uniti e circa il 20% nell’Unione Europea, con un importante onere economico in termini di costi sanitari stimati nei paesi occidentali (14,15).

La MRC renale inoltre contribuisce in modo rilevante all’aumento del rischio CV osservato nelle persone con diabete (16-18). Diversi studi hanno infatti dimostrato come sia l’aumento dell’escrezione urinaria di albumina (19-21) che la riduzione dell’eGFR (16,17) siano predittori distinti di eventi CV nei pazienti con diabete.

### **Lo studio della malattia renale associata al diabete negli Annali AMD**

L'analisi dei dati degli Annali AMD ha fornito negli anni un'opportunità importante per approfondire sia le conoscenze epidemiologiche sia i fattori predittivi del danno renale associato al diabete, sia DM1 che DM2. In particolare, l'analisi dell'ampio database degli Annali AMD ha permesso di determinare la prevalenza dei diversi fenotipi di malattia renale associata a DM2 tra i pazienti seguiti dai centri diabetologici italiani (22,23).

In queste analisi, è stata evidenziata l'importanza crescente delle manifestazioni renali non caratterizzate da albuminuria, con l'evidenza di un numero assoluto maggiore di pazienti non albuminurici rispetto ai pazienti albuminurici che progrediscono verso lo stadio 3 della MRC durante un follow-up di 4 anni (24). Al contempo, elevati valori di albuminuria erano associati al mancato raggiungimento dei target terapeutici dei principali fattori di rischio per insorgenza e progressione della MRC, quali HbA1c e pressione arteriosa (25). È stato inoltre, in più occasioni, analizzato il ruolo nell'evoluzione della malattia renale nei pazienti con DM2 dei fattori di rischio tradizionali, quali la pressione arteriosa (23,26) e l'albuminuria (27), così come di quelli meno acclarati, come la dislipidemia aterogena (28,29), l'uricemia (30,31) ed il ruolo della variabilità nei diversi fattori di rischio a lungo termine (32-35).

Sulla scorta di tutte queste informazioni, nel tempo, è stato anche messo a punto un algoritmo predittivo dell'insorgenza di malattia renale con l'ausilio di poche informazioni usualmente disponibili nella cartella informatizzata (36).

Un ulteriore aspetto da tenere in considerazione, inoltre, è la storia naturale e la rapidità del peggioramento della funzione renale da cui è caratterizzata tale patologia. Un recente studio condotto sulla popolazione degli Annali AMD, pubblicato nel 2024, ha posto in evidenza la prevalenza e i fattori associati al rapido declino dell'eGFR, identificato quale predittore indipendente di malattia renale allo stadio terminale (ESKD) e di morte nei soggetti con DM2 (37). A tale riguardo, è stata condotta un'analisi retrospettiva longitudinale del database Annali AMD, in cui il rapido declino dell'eGFR è stato definito secondo linee guida KDIGO come una riduzione superiore a 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> all'anno nell'arco di 3 anni. Il 12,9% dei 105.163 pazienti con nuova diagnosi di DM2 inclusi nello studio è risultato identificabile col fenotipo dei "*rapid decliners*". I pazienti con rapido declino dell'eGFR risultavano in media più anziani, con una maggiore prevalenza di donne, una dislipidemia aterogena più marcata, valori più elevati di pressione sistolica, micro/macroalbuminuria, un filtrato al baseline nella norma e una prevalenza maggiore di malattia cardiovascolare e retinopatia. Un'analisi delle traiettorie dell'eGFR nel tempo ha evidenziato che i soggetti con rapido declino potrebbero sviluppare ESKD entro 8-10 anni dalla diagnosi di diabete.

### **Come cambia l'epidemiologia della malattia renale associata al DM2**

Negli ultimi decenni, l'incidenza della MRC nei pazienti con diabete è aumentata globalmente, anche se la sua prevalenza varia tra i diversi paesi, con percentuali che vanno dal 27% in Cina all'84% in Tanzania (38).

In Europa, le persone con DM2 hanno un rischio da 2 a 5 volte maggiore di sviluppare MRC rispetto a quelle senza diabete, con una prevalenza aggiustata per età e sesso che varia dal 15,4% nei Paesi Bassi al 41,5% in Germania. Le ragioni di questa variazione potrebbero includere differenze nella prevalenza del diabete nei vari paesi dell'Unione Europea, nonché differenze nell'accesso alle cure nefrologiche, predisposizione genetica, politiche sanitarie pubbliche ed esposizioni ambientali (39).

È però importante sottolineare come, negli ultimi venti anni, la gestione del DM2 ha visto significativi miglioramenti, grazie a un'azione più intensiva sull'iperglicemia e sui fattori di rischio CV modificabili, come l'ipertensione, la dislipidemia e l'obesità. Questi progressi sono stati favoriti anche dall'introduzione di nuove classi di farmaci nella pratica clinica, con importanti effetti nefroprotettivi, come gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) e gli agonisti del recettore del glucagon-like peptide-1 (GLP-1 RA), ed una più precoce intensificazione del controllo glicemico con la terapia insulinica, soprattutto basale, laddove necessario (40-42).

Inoltre, ulteriori prospettive sono oggi disponibili per la gestione della malattia renale nei pazienti con DM2, come gli antagonisti non steroidei del recettore dei mineralcorticoidi (nsMRAs). A tale riguardo, una recente analisi della popolazione Annali AMD ha evidenziato come, applicando i criteri dei trial registrativi con finerenone, fino al 33% dei pazienti con T2D potrebbero beneficiare di questa ulteriore terapia in base alle loro caratteristiche cliniche (43).

Tuttavia, nel tempo, mentre si è registrata una riduzione dei tassi di mortalità e morbilità per malattie cardiovascolari e amputazioni, il rischio di sviluppare ESKD è rimasto invariato, nonostante l'innovazione terapeutica e la generale migliore gestione della patologia diabetica in termini di screening e fattori di rischio, (44,45). Questo ha portato alla necessità di rianalizzare l'epidemiologia delle complicanze renali associate al DM2. A tale riguardo, Halminen J. et al., analizzando i trend a lungo termine nei tassi di incidenza di ESKD negli ultimi anni in persone con DM1 e DM2, hanno osservato come l'incidenza della nefropatia diabetica sia diminuita notevolmente, mentre è aumentata l'incidenza di ESKD (46). Anche se l'aumento dell'aspettativa di vita gioca sicuramente un ruolo, modifiche nel fenotipo di malattia renale associate al DM2 potrebbero essere fattori determinanti in queste traiettorie (43).

Riguardo ai diversi fenotipi di malattia renale, nel 2014, un'analisi dei dati degli Annali AMD relativi all'anno 2009, condotta su 120.903 pazienti DM2, ha analizzato la distribuzione dei diversi fenotipi di malattia renale associata al diabete, analizzandone i fattori di rischio associati. In questa analisi, il 36,0%, il 23,5% e il 12,2% dei pazienti presentavano rispettivamente albuminuria, eGFR ridotto o entrambe le condizioni (47). Questo scenario risultava simile a quanto riportato, nello stesso periodo, da un altro gruppo di ricerca italiano (lo studio RIACE), sebbene su una popolazione di circa 15.000 pazienti con DM2 (48).

La continua e aggiornata disponibilità di dati sull'assistenza al diabete in Italia che proviene dall'iniziativa Annali AMD consente di valutare oggi, a distanza di circa 14 anni da quella analisi, se e come sia variata l'epidemiologia della patologia renale nei nostri pazienti con DM2. Una informazione estremamente importante per orientare in modo appropriato le future strategie nella gestione di questa temibile complicanza del diabete alla luce delle modifiche dello scenario epidemiologico generale, dell'invecchiamento della popolazione e delle nuove terapie ad oggi disponibili per la gestione del DM2 e della MRC.

Questa monografia fornisce un'analisi aggiornata dei fenotipi renali prevalenti, dei loro correlati clinici e biochimici, basata su una analisi di quasi 400.000 pazienti con DM2 partecipanti agli Annali AMD 2023, offrendo un dataset robusto e attuale che può fornire ai professionisti sanitari e agli enti regolatori i dati più recenti e rilevanti per migliorare le decisioni terapeutiche e gli outcome dei pazienti nella gestione della MRC nel DM2.

## Obiettivi

Questa analisi ha lo scopo di descrivere i fenotipi renali nei pazienti con DM2 visti nei centri partecipanti all'iniziativa Annali AMD nel 2023 e di valutare le caratteristiche socio-demografiche e cliniche dei pazienti in base al fenotipo renale. Inoltre, è stato effettuato un confronto fra i dati più recenti e quelli della popolazione relativa al 2009 (De Cosmo S et al. NDT 2014), per evidenziare eventuali differenze temporali nella distribuzione dei diversi fenotipi renali.

## Materiali e metodi

### Selezione dei centri

Per poter partecipare all'iniziativa, i centri devono essere dotati di sistemi informativi (cartella clinica informatizzata) in grado di garantire, oltre alla normale gestione dei pazienti in carico, l'estrazione standardizzata delle informazioni necessarie alla costituzione del File Dati AMD. Quest'ultimo rappresenta lo strumento conoscitivo di base, poiché fornisce tutte le informazioni necessarie per la descrizione degli indicatori di processo e di outcome considerati.

Una premessa fondamentale riguarda l'inevitabile sovrapposizione fra qualità dell'assistenza e qualità dei dati raccolti. In altre parole, una valutazione attendibile della qualità dell'assistenza non può prescindere da un uso corretto e completo della cartella informatizzata. Infatti, la registrazione solo parziale dei dati dell'assistenza porta di fatto all'impossibilità di distinguere la mancata esecuzione di una determinata procedura dalla sua mancata registrazione sulla cartella.

### Selezione della popolazione

Questa analisi riguarda i pazienti con diabete di tipo 2 (DM2) "attivi" nell'anno 2023, vale a dire tutti i pazienti con almeno una prescrizione di farmaci per il diabete nell'anno indice e almeno un altro tra i seguenti parametri: peso e/o pressione arteriosa.

### Dati descrittivi generali

I dati sono presentati per l'anno 2023 separatamente per i quattro fenotipi renali:

- eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e normoalbuminuria
- eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e micro/macroalbuminuria
- eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e normoalbuminuria
- eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e micro/macroalbuminuria

I dati analizzati riguardano caratteristiche socio-demografiche e cliniche.

Il valore di HbA1c non ha subito alcun processo matematico di normalizzazione, vista la comparabilità dei metodi analitici raggiunta dai diversi laboratori nazionali.

Se non riportati sulla cartella clinica, i valori di LDL sono stati calcolati utilizzando la formula di Friedwald. Il colesterolo LDL è stato calcolato solo se nella cartella erano presenti i valori di colesterolo totale, HDL e trigliceridi determinati nella stessa data e se i valori di trigliceridi non eccedevano i 400 mg/dl.

Il filtrato glomerulare (eGFR) è stato stimato con la formula CKD-Epi.

I trattamenti farmacologici sono desunti dai codici ATC delle prescrizioni registrate in cartella, mentre le complicanze dai codici ICD9-CM.



# Risultati

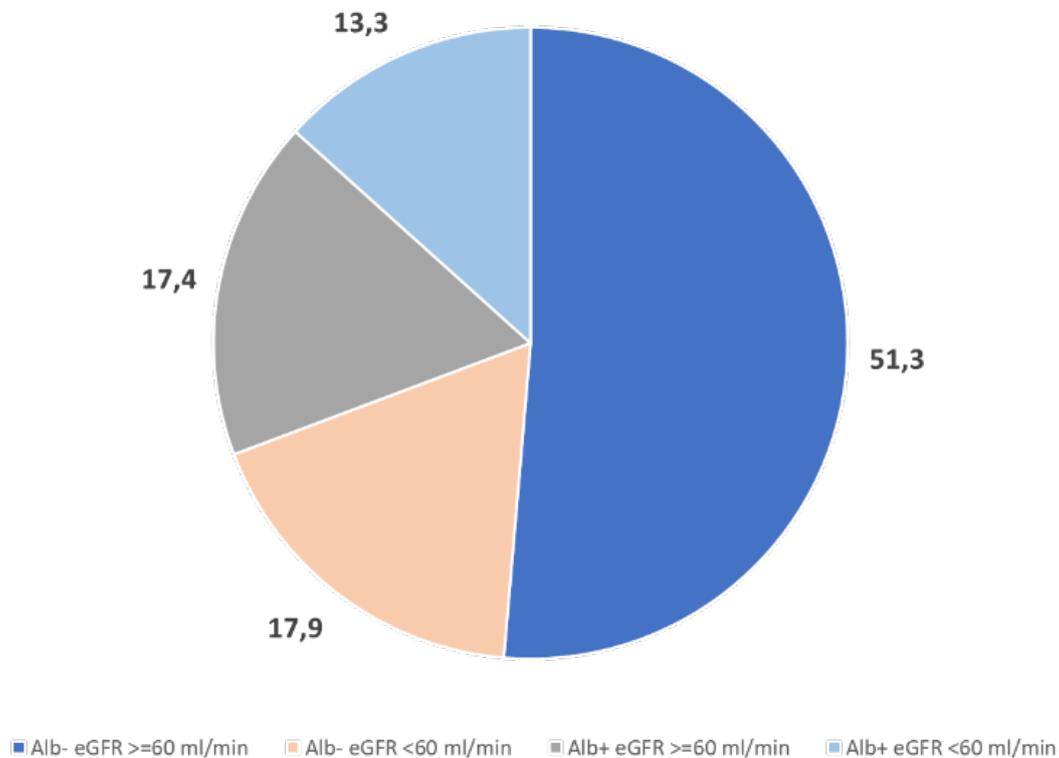




Complessivamente, sono stati valutati 378.914 soggetti con DM2 per i quali erano disponibili le informazioni relative all'albuminuria e all'eGFR.

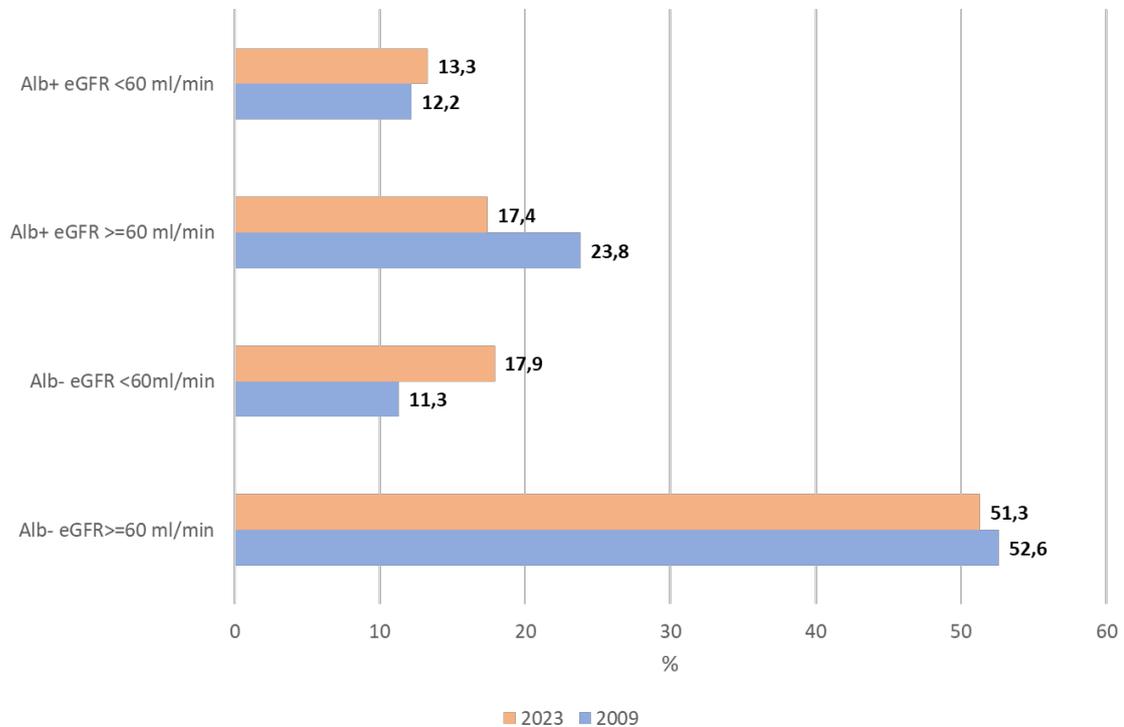
La **figura 1** riporta la prevalenza dei 4 fenotipi renali nella popolazione in studio. La metà del campione (51,3%) presenta una funzionalità renale nella norma (normoalbuminuria e eGFR  $\geq 60$  ml/min), il 17,9% presenta solo riduzione dell'eGFR, il 17,4% presenta solo albuminuria, mentre il restante 13,3% presenta sia albuminuria che riduzione dell'eGFR.

**Figura 1. Prevalenza dei 4 fenotipi renali.**



La **figura 2** mette a confronto la prevalenza attuale dei 4 fenotipi con quella rilevata nel 2009. Rispetto al 2009, si è lievemente ridotta la prevalenza di pazienti con funzionalità renale nella norma (dal 52,6% al 51,3%, riduzione relativa del 2,5%), sono aumentati i casi con esclusiva riduzione dell'eGFR (dall'11,3% al 17,9%, aumento relativo del 58,4%), si sono ridotti i casi con sola presenza di albuminuria (dal 23,8% al 17,4%, riduzione relativa del 26,9%) e sono lievemente aumentati i casi con presenza sia di albuminuria che di filtrato ridotto (dal 12,2% al 13,3%, aumento relativo del 9,0%).

**Figura 2. Fenotipi renali: confronto 2009-2023.**



La **tabella 1** mostra le caratteristiche della popolazione in studio in base al fenotipo renale.

La prevalenza di sesso maschile risulta più elevata nei fenotipi caratterizzati da presenza di albuminuria, mentre l'età media e la durata media del diabete risultano più elevate nei fenotipi caratterizzati da riduzione dell'eGFR. Rispetto ai soggetti con funzionalità renale nella norma, i valori di HbA1c risultano lievemente superiori negli altri gruppi. I soggetti con presenza sia di albuminuria che di riduzione del filtrato mostrano valori di trigliceridi più alti e valori di colesterolo HDL più bassi e valori pressori mediamente più elevati. Presentano inoltre una prevalenza più elevata delle complicanze micro e macrovascolari.

**Tabella 1.** Caratteristiche della popolazione in studio in base al fenotipo renale

Caratteristiche	Albuminuria	Albuminuria	Albuminuria	Albuminuria
	No eGFR ≥60 ml/min	No eGFR <60 ml/min	Si eGFR ≥60 ml/min	Si eGFR <60 ml/min
N (%)	194.492 (51,3)	67.852 (17,9)	66.076 (17,4)	50.494 (13,3)
Maschi (%)	57,8	50,5	68,6	65,1
Età (media±DS)	66,9±10,6	75,6±8,9	67,8±10,8	75,9±8,9
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28,6±5,4	28,7±5,3	28,9±5,6	28,8±5,4
Durata DM2 (anni)	11,6±9,1	15,5±10,3	12,7±9,4	17,2±10,4
HbA1c (%)	7,0±1,1	7,1±1,1	7,2±1,3	7,2±1,2
Colesterolo totale (mg/dl)	158,1±37,7	153,5±36,4	156,6±39,5	151,7±38,0
Colesterolo LDL (mg/dl)	83,1±32,1	78,3±30,5	81,5±32,9	76,8±31,4
Colesterolo HDL (mg/dl)	50,3±12,9	48,2±12,7	48,4±12,8	46,2±12,6
Trigliceridi (mg/dl)	122,8±69,4	134,3±68,3	132,7±80,9	141,9±77,9
Pressione sistolica (mmHg)	133,7±17,7	132,6±18,2	137,0±18,9	136,7±19,6
Pressione diastolica (mmHg)	76,9±9,8	74,2±9,9	77,6±10,3	74,9±10,3
Fumo (%)	17,5	11,3	25,3	16,8
Retinopatia (%)	11,0	13,6	14,9	19,4
Ulcera/gangrena/osteomielite del piede verificatasi nel periodo (%)	0,3	0,6	0,6	1,0
Amputazione minore (%)	0,2	0,5	0,6	1,3
Amputazione maggiore (%)	0,1	0,1	0,1	0,3
Dialisi (%)	0,0	0,1	0,0	0,9
Infarto del miocardio (%)	6,0	10,2	8,0	12,7
Ictus (%)	2,0	3,4	2,9	4,7
Evento cardiovascolare maggiore (%)*	11,6	19,8	15,7	25,1

\* infarto, ictus, rivascolarizzazione coronarica e/o periferica, bypass coronarico e/o periferico

La **tabella 2** mostra i trattamenti nei diversi fenotipi renali.

L'uso di metformina risulta sostanzialmente più basso nei sottogruppi contraddistinti da riduzione del filtrato glomerulare, nei quali risulta di converso più elevato l'impiego di DPP4i. L'uso di SGLT2i e di GLP1-RA risulta particolarmente elevato nei soggetti con sola albuminuria. Il trattamento insulinico è di più comune riscontro nei pazienti con albuminuria e filtrato ridotto.

**Tabella 2.** Trattamenti in base al fenotipo renale

Caratteristiche	Albuminuria No eGFR ≥60 ml/min	Albuminuria No eGFR <60 ml/min	Albuminuria Si eGFR ≥60 ml/min	Albuminuria Si eGFR <60 ml/min
N (%)	194.492 (51,3)	67.852 (17,9)	66.076 (17,4)	50.494 (13,3)
Metformina	83,5	55,2	83,2	42,2
Sulfaniluree	5,6	6,3	6,2	5,6
Glinidi	0,5	1,5	0,5	1,6
Pioglitazone	4,5	3,9	3,9	3,1
Acarbose	0,9	1,8	0,9	1,9
DPP4i	17,8	27,4	16,8	26,8
SGLT2i	36,6	39,1	43,1	40,9
GLP1-RA	35,2	31,8	36,9	31,7
Insulina	26,0	38,9	35,2	52,1
Insulina basale	25,5	37,9	34,5	50,6
Insulina rapida	10,6	19,0	15,3	28,1
Ipolipemizzanti	70,6	74,5	71,2	74,7
Statine	93,5	92,8	93,9	93,4
Ezetimibe	34,2	33,5	35,2	35,1
Fibrati	4,8	6,2	4,7	4,8
Omega 3	8,9	11	10,8	14,1
PCSK9i	0,5	0,5	0,5	0,5
Antiipertensivi	63,2	80,9	69,0	82,7
ACEi/ARBs	82,2	77,8	83,7	74,7

La **tabella 3** mette a confronto le caratteristiche dei pazienti del 2009 rispetto a quelli del 2023 all'interno di ciascuno dei 4 fenotipi renali. I dati documentano nel 2023 un aumento della prevalenza del sesso maschile nei fenotipi caratterizzati da riduzione dell'eGFR e un aumento dell'età media e della durata del diabete in tutti i sottogruppi. Inoltre, si evidenzia un sostanziale miglioramento in tutti i gruppi per quanto riguarda il controllo metabolico, il profilo lipidico e i valori pressori, nonché una riduzione della prevalenza di retinopatia. Unico dato in controtendenza è quello relativo alla prevalenza di fumatori, che risulta aumentata nel 2023 rispetto al 2009 nei fenotipi caratterizzati dalla presenza di albuminuria e/o riduzione dell'eGFR.

**Tabella 3.** Caratteristiche dei pazienti con DM2 in relazione al fenotipo renale: confronto fra 2009 e 2023.

Caratteristiche	Albuminuria No eGFR ≥60 ml/min		Albuminuria No eGFR <60 ml/min		Albuminuria Si eGFR ≥60 ml/min		Albuminuria Si eGFR <60 ml/min	
	2009	2023	2009	2023	2009	2023	2009	2023
N (%)	63.639	194.492	13.660	67.852	28.806	66.076	14.684	50.494
Maschi (%)	56,3	57,8	42,2	50,5	69,0	68,6	59,5	65,1
Età (media±DS)	64,1±10,7	66,9±10,6	74,0±8,0	75,6±8,9	65,0±10,8	67,8±10,8	73,4±8,5	75,9±8,9
BMI (kg/m2)	29,4±5,2	28,6±5,4	29,7±5,1	28,7±5,3	30,2±5,3	28,9±5,6	30,0±5,2	28,8±5,4
Durata DM2 (anni)	9,7±8,6	11,6±9,1	13,3±10,4	15,5±10,3	11,0±9,0	12,7±9,4	15,3±10,5	17,2±10,4
HbA1c (%)	7,4±1,5	7,0±1,1	7,4±1,4	7,1±1,1	7,8±1,6	7,2±1,3	7,7±1,5	7,2±1,2
Colesterolo totale (mg/dl)	187,9±40,0	158,1±37,7	185,7±40,7	153,5±36,4	185,6±42,3	156,6±39,5	183,4±42,7	151,7±38,0
Colesterolo LDL (mg/dl)	110,0±33,8	83,1±32,1	106,4±34,1	78,3±30,5	107,1±34,9	81,5±32,9	103,9±34,4	76,8±31,4
Colesterolo HDL (mg/dl)	50,4±13,7	50,3±12,9	49,6±13,8	48,2±12,7	47,7±13,2	48,4±12,8	46,5±13,4	46,2±12,6
Trigliceridi (mg/dl)	139,4±99,7	122,8±69,4	151,1±87,4	134,3±68,3	157,2±131,0	132,7±80,9	166,6±108,1	141,9±77,9
Pressione sistolica (mmHg)	137,7±18,3	133,7±17,7	139,5±18,9	132,6±18,2	141,5±19,5	137,0±18,9	143,8±20,5	136,7±19,6
Pressione diastolica (mmHg)	79,1±9,5	76,9±9,8	77,3±9,8	74,2±9,9	80,5±10,0	77,6±10,3	78,5±10,3	74,9±10,3
Fumo (%)	17,5	17,5	8,8	11,3	23,8	25,3	13,4	16,8
Retinopatia (%)	14,2	11,0	18,5	13,6	22,4	14,9	30,5	19,4





# Conclusioni





I risultati di questo studio evidenziano una trasformazione significativa nei fenotipi della MRC nei pazienti con DM2 rispetto ai dati raccolti nel 2009 (49). L'analisi della popolazione studiata nel 2023 ha dimostrato un aumento della prevalenza di pazienti con riduzione isolata del filtrato glomerulare (eGFR) ed una contestuale riduzione della prevalenza di albuminuria isolata, come osservato in altre coorti (50). Questa tendenza potrebbe riflettere diversi fattori, tra cui il miglioramento del controllo glicemico (51), il maggiore utilizzo di farmaci nefroprotettivi, come gli inibitori del sistema renina-angiotensina (ACEi/ARB), gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) e gli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1RA) (52,53), nonché un invecchiamento progressivo della popolazione diabetica (39).

Questa analisi ha anche consentito di rivalutare i fattori e le variabili cliniche associati ai diversi fenotipi.

Il sesso femminile è associato a un rischio maggiore di riduzione isolata dell'eGFR, mentre il sesso maschile è correlato a una maggiore prevalenza di albuminuria. L'età avanzata e la durata prolungata del diabete si confermano come fattori associati alla MRC, sottolineando il peso del progressivo declino della funzione renale nel tempo.

Inoltre, il peggior controllo glicemico, valutato attraverso i livelli di HbA1c, è risultato correlato a una maggiore probabilità di albuminuria (51), mentre paradossalmente associato a un minor rischio di riduzione dell'eGFR (49). Questo fenomeno potrebbe riflettere un effetto di selezione, dove i pazienti con un filtrato glomerulare più basso tendono a essere gestiti con strategie terapeutiche più intensive per il controllo glicemico (54).

Il profilo lipidico aterogeno, caratterizzato da alti livelli di trigliceridi e bassi livelli di colesterolo HDL, è risultato fortemente associato ai fenotipi caratterizzati da albuminuria e/o riduzione dell'eGFR, supportando il ruolo della dislipidemia di tipo aterogeno nella progressione della nefropatia diabetica (55). La pressione arteriosa elevata, in particolare la pressione sistolica, è emersa come un fattore di rischio chiave per la presenza di albuminuria (26), mentre valori pressori più bassi sono stati riscontrati nei soggetti con riduzione isolata del filtrato glomerulare, suggerendo un possibile effetto di ipoperfusione renale nei pazienti con CKD normoalbuminurica (56).

Un ulteriore aspetto rilevante è rappresentato dall'osservazione di un incremento nell'uso di farmaci con comprovati effetti nefroprotettivi (52,53). L'ampia diffusione degli SGLT2i e dei GLP-1RA nei pazienti con albuminuria suggerisce un orientamento sempre più mirato della terapia farmacologica verso la protezione della funzione renale e la riduzione del rischio cardiovascolare. Tuttavia, i dati mostrano che nei pazienti con riduzione del filtrato glomerulare senza albuminuria l'uso di tali farmaci è meno marcato (50), probabilmente a causa di un minor riconoscimento di questa specifica forma di CKD come target terapeutico prioritario (57).

Infine, i pazienti con basso eGFR e albuminuria, da soli o in combinazione, avevano maggiori probabilità di essere trattati con SGLT2i o insulina, una chiara evidenza di come la terapia insulinica rappresenti una risorsa terapeutica importante nei pazienti DM2 con MRC.

In particolare, la percentuale dei pazienti in terapia insulinica, soprattutto insulina basale, aumenta progressivamente nei tre fenotipi di malattia renale, arrivando ad oltre il 50% nei pazienti che hanno contemporaneamente albuminuria e bassi valori di filtrato glomerulare (tabella 2). A tale riguardo, è importante notare come, al progressivo aumentato ricorso alla terapia insulinica, non corrisponda una riduzione nell'uso dei farmaci nefroprotettivi, come SGLT2i e GLP-1RA, il

che suggerisce come, in generale, la terapia insulinica sia stata inserita in *add-on* a questi farmaci, in accordo alle raccomandazioni più attuali.

In conclusione, l'analisi dei dati più recenti sulla MRC nel DM2 evidenzia una stabilità della prevalenza complessiva della MRC, ma con una modifica della distribuzione fenotipica (49). La riduzione dell'albuminuria e l'incremento della MRC con riduzione isolata dell'eGFR suggeriscono un impatto positivo delle strategie terapeutiche implementate negli ultimi anni, in particolare il maggiore impiego di farmaci nefroprotettivi (52,53) ed un migliore controllo della glicemia e dei fattori di rischio cardiovascolare (58,59).

## Bibliografia

1. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int.* 2019 Nov;96(5):1048-1050.
2. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, Pletcher MA, Smith AE, Tang K, Yuan CW, Brown JC, Friedman J, He J, Heuton KR, Holmberg M, Patel DJ, Reidy P, Carter A, Cercy K, Chapin A, Douwes-Schultz D, Frank T, Goettsch F, Liu PY, Nandakumar V, Reitsma MB, Reuter V, Sadat N, Sorensen RJD, Srinivasan V, Updike RL, York H, Lopez AD, Lozano R, Lim SS, Mokdad AH, Vollset SE, Murray CJL. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet.* 2018 Nov 10;392(10159):2052-2090.
3. Parving HH, Lewis JB, Ravid M, Remuzzi G, Hunsicker LG; DEMAND investigators. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney Int.* 2006 Jun;69(11):2057-63.
4. IDF Diabetes Atlas 2021 – 10th edition Online version of IDF Diabetes Atlas: [www.diabetes-atlas.org](http://www.diabetes-atlas.org) ISBN: 978-2-930229-98-0
5. Diabetes Control and Complications Trial Research Group; Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993 Sep 30;329(14):977-86.
6. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998 Sep 12;352(9131):837-53.
7. ADVANCE Collaborative Group; Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Jun 12;358(24):2560-72.
8. Hayashino Y, Fukuhara S, Akiba T, Akizawa T, Asano Y, Saito A, Bragg-Gresham JL, Ramirez SP, Port FK, Kurokawa K. Diabetes, glycaemic control and mortality risk in patients on haemodialysis: the Japan Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study. *Diabetologia.* 2007 Jun;50(6):1170-7.
9. DCCT/EDIC Research Group; de Boer IH, Sun W, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, Zinman B. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2011 Dec 22;365(25):2366-76.
10. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Oct 9;359(15):1577-89.
11. de Boer IH, Rue TC, Hall YN, Heagerty PJ, Weiss NS, Himmelfarb J. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *JAMA.* 2011 Jun 22;305(24):2532-9.
12. Thomas MC, Weekes AJ, Broadley OJ, Cooper ME, Mathew TH. The burden of chronic kidney disease in Australian patients with type 2 diabetes (the NEFRON study). *Med J Aust.* 2006 Aug 7;185(3):140-4.

13. Dwyer JP, Parving HH, Hunsicker LG, Ravid M, Remuzzi G, Lewis JB. Renal Dysfunction in the Presence of Normoalbuminuria in Type 2 Diabetes: Results from the DEMAND Study. *Cardiorenal Med.* 2012 Feb;2(1):1-10.
14. United States Renal Data System. 2019 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Published 2019. [https:// www.usrds.org/annual-data-report/](https://www.usrds.org/annual-data-report/). Accessed March 2025.
15. Chung H, Crowe CL, Kong SX, Singh R, Farej R, Elliott J, Williamson T, Willey VJ. Descriptive study of the economic burden among patients with type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus in a large US commercially insured population. *J Manag Care Spec Pharm.* 2023 Jan;29(1):80-89.
16. Perkovic V, Verdon C, Ninomiya T, Barzi F, Cass A, Patel A, Jardine M, Gallagher M, Turnbull F, Chalmers J, Craig J, Huxley R. The relationship between proteinuria and coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2008 Oct 21;5(10):e207.
17. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, Patel A, Cass A, Neal B, Poulter N, Mogensen CE, Cooper M, Marre M, Williams B, Hamet P, Mancina G, Woodward M, Macmahon S, Chalmers J; ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Aug;20(8):1813-21.
18. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, de Boer IH. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2013 Feb;24(2):302-8.
19. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med.* 1984 Feb 9;310(6):356-60.
20. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2000 Apr 24;160(8):1093-100.
21. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Hallé JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S; HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA.* 2001 Jul 25;286(4):421-6.
22. Viazzi F, Russo GT, Ceriello A, Fioretto P, Giorda C, De Cosmo S, Pontremoli R. Natural history and risk factors for diabetic kidney disease in patients with T2D: lessons from the AMD-annals. *J Nephrol.* 2019 Aug;32(4):517-525.
23. De Cosmo S, Viazzi F, Piscitelli P, Giorda C, Ceriello A, Genovese S, Russo G, Guida P, Fioretto P, Pontremoli R; AMD-Annals Study Group. Blood pressure status and the incidence of diabetic kidney disease in patients with hypertension and type 2 diabetes. *J Hypertens.* 2016 Oct;34(10):2090-8.
24. Viazzi F, Piscitelli P, Giorda C, Ceriello A, Genovese S, Russo GT, Fioretto P, Guida P, De Cosmo S, Pontremoli R; 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.* 2017 Feb;31(2):419-426.
25. De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, Giorda C, Ceriello A, Gentile S, Russo G, Rossi MC, Nicolucci A, Guida P, Di Bartolo P, Pontremoli R; 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*. 2015 Sep;30(9):1526-33.
26. Viazzi F, Piscitelli P, Ceriello A, Fioretto P, Giorda C, Guida P, Russo G, De Cosmo S, Pontremoli R; AMD-Annals Study Group. Resistant Hypertension, Time-Updated Blood Pressure Values and Renal Outcome in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Heart Assoc*. 2017 Sep 22;6(9):e006745.
  27. Viazzi F, Ceriello A, Fioretto P, Giorda C, Guida P, Russo G, Greco E, De Cosmo S, Pontremoli R; AMD-Annals Study Group. Changes in albuminuria and renal outcome in patients with type 2 diabetes and hypertension: a real-life observational study. *J Hypertens*. 2018 Aug;36(8):1719-1728.
  28. Penno G, Solini A, Zoppini G, Fondelli C, Trevisan R, Vedovato M, Gruden G, Lamacchia O, Pontiroli AE, Arosio M, Orsi E, Pugliese G; Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Hypertriglyceridemia Is Independently Associated with Renal, but Not Retinal Complications in Subjects with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Analysis of the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study. *PLoS One*. 2015 May 5;10(5):e0125512.
  29. Russo GT, De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, Ceriello A, Genovese S, Guida P, Giorda C, Cucinotta D, Pontremoli R, Fioretto P; AMD-Annals Study Group. Plasma Triglycerides and HDL-C Levels Predict the Development of Diabetic Kidney Disease in Subjects With Type 2 Diabetes: The AMD Annals Initiative. *Diabetes Care*. 2016 Dec;39(12):2278-2287.
  30. De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, Giorda C, Ceriello A, Gentile S, Russo G, Rossi MC, Nicolucci A, Guida P, Feig D, Johnson RJ, Pontremoli R; AMD-Annals Study Group. Serum Uric Acid and Risk of CKD in Type 2 Diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Nov 6;10(11):1921-9.
  31. Viazzi F, Piscitelli P, Giorda C, Ceriello A, Genovese S, Russo G, Guida P, Fioretto P, De Cosmo S, Pontremoli R; AMD-Annals Study Group. Metabolic syndrome, serum uric acid and renal risk in patients with T2D. *PLoS One*. 2017 Apr 19;12(4):e0176058.
  32. Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G, Morano S, Cavalot F, Lamacchia O, Laviola L, Nicolucci A, Pugliese G; Renal Insufficiency And Cardiovascular Events Study Group. HbA1c variability as an independent correlate of nephropathy, but not retinopathy, in patients with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian multicenter study. *Diabetes Care*. 2013 Aug;36(8):2301-10.
  33. Chang YH, Chang DM, Lin KC, Hsieh CH, Lee YJ. High-density lipoprotein cholesterol and the risk of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013 Aug;23(8):751-7.
  34. Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010 Mar 13;375(9718):938-48.
  35. Ceriello A, De Cosmo S, Rossi MC, Lucisano G, Genovese S, Pontremoli R, Fioretto P, Giorda C, Pacilli A, Viazzi F, Russo G, Nicolucci A; AMD-Annals Study Group. Variability in HbA1c, blood pressure, lipid parameters and serum uric acid, and risk of development of chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Nov;19(11):1570-1578.
  36. Russo GT, Giandalia A, Ceriello A, Di Bartolo P, Di Cianni G, Fioretto P, Giorda CB, Manicardi V, Pontremoli R, Viazzi F, Lucisano G, Nicolucci A, De Cosmo S. A prediction model to assess the risk of egfr loss in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function: The amd annals initiative. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Oct;192:110092.

37. Russo GT, Giandalia A, Lucisano G, Rossi MC, Piscitelli P, Pontremoli R, Viazzi F, Rocca A, Manicardi V, Di Cianni G, Candido R, Nicolucci A, De Cosmo S; AMD Annals Study Group. Prevalence and clinical determinants of rapid eGFR decline among patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Eur J Intern Med.* 2024 Dec;130:123-129.
38. Hoogeveen EK. Kidney The Epidemiology of Diabetic Kidney Disease. *Kidney and Dialysis. Kidney Dial.* 2022, 2(3), 433-442.
39. Koye DN, Magliano DJ, Nelson RG, Pavkov ME. The Global Epidemiology of Diabetes and Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018 Mar;25(2):121-132.
40. Nathan DM. Diabetes: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA.* 2015 Sep 8;314(10):1052-62.
41. Samaranyaka S, Gulliford MC. Trends in cardiovascular risk factors among people with diabetes in a population based study, Health Survey for England 1994-2009. *Prim Care Diabetes.* 2013 Oct;7(3):193-8.
42. Giandalia A, Nicolucci A, Modugno M, Lucisano G, Rossi MC, Manicardi V, Rocca A, Di Cianni G, Di Bartolo P, Candido R, Cucinotta D, Russo GT. Temporal trends in the starting of insulin therapy in type 2 diabetes in Italy: data from the AMD Annals initiative. *J Endocrinol Invest.* 2024 Aug;47(8):2087-2096.
43. De Cosmo S, Pontremoli R, Giandalia A, Manicardi V, Rocca A, Nicolucci A, Rossi MC, Lucisano G, Graziano G, Di Bartolo P, Di Cianni G, Candido R, Russo GT; AMD Annals Study Group. Generalizability of kidney and cardiovascular protection by finerenone to the real world in Italy: insights from Fidelio and Figaro studies. *J Nephrol.* 2024 Dec 15.
44. Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, Williams DE, Geiss L. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med.* 2014 Apr 17;370(16):1514-23.
45. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia.* 2019 Jan;62(1):3-16.
46. Halminen J, Sattar N, Rawshani A, Eliasson B, Eeg-Olofsson K, Bhatt DL, Rawshani A. Range of Risk Factor Levels, Risk Control, and Temporal Trends for Nephropathy and End-stage Kidney Disease in Patients With Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2022 Oct 1;45(10):2326-2335.
47. De Cosmo S, Rossi MC, Pellegrini F, Lucisano G, Bacci S, Gentile S, Ceriello A, Russo G, Nicolucci A, Giorda C, Viazzi F, Pontremoli R; AMD-Annals Study Group. Kidney dysfunction and related cardiovascular risk factors among patients with type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 Mar;29(3):657-62.
48. Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G, Trevisan R, Vedovato M, Gruden G, Cavalot F, Cignarelli M, Laviola L, Morano S, Nicolucci A, Pugliese G; Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens.* 2011 Sep;29(9):1802-9.
49. De Cosmo S, Rossi MC, Pellegrini F, Lucisano G, Bacci S, Gentile S, Ceriello A, Russo G, Nicolucci A, Giorda C, Viazzi F, Pontremoli R; AMD-Annals Study Group. Kidney dysfunction and related cardiovascular risk factors among patients with type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 Mar;29(3):657-62.
50. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, Heagerty PJ, Tuttle K, Weiss NS, de Boer IH. Clinical Manifestations of Kidney Disease Among US Adults With Diabetes, 1988-2014. *JAMA.* 2016 Aug 9;316(6):602-10.

51. Phillips CA, Molitch ME. The relationship between glucose control and the development and progression of diabetic nephropathy. *Curr Diab Rep.* 2002 Dec;2(6):523-9.
52. Addendum. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl. 1):S125-S150. *Diabetes Care.* 2021 Sep;44(9):2183-2185.
53. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Feb 7;358(6):580-91.
54. De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, Giorda C, Ceriello A, Gentile S, Russo G, Rossi MC, Nicolucci A, Guida P, Pontremoli R; and the AMD-Annals Study Group. Predictors of chronic kidney disease in type 2 diabetes: A longitudinal study from the AMD Annals initiative. *Medicine (Baltimore).* 2016 Jul;95(27):e4007.
55. Lv S, Zhang H, Chen J, Shen Z, Zhu C, Gu Y, Yu X, Zhang D, Wang Y, Ding X, Zhang X. The effect of triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio on the reduction of renal function: findings from China health and retirement longitudinal study (CHARLS). *Lipids Health Dis.* 2021 Sep 20;20(1):110.
56. Sheen YJ, Lin JL, Li TC, Bau CT, Sheu WH. Systolic blood pressure as a predictor of incident albuminuria and rapid renal function decline in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications.* 2014 Nov-Dec;28(6):779-84.
57. Yamamoto Y, Hanai K, Mori T, Yokoyama Y, Yoshida N, Murata H, Shinozaki T, Babazono T. Kidney outcomes and all-cause mortality in people with type 2 diabetes exhibiting non-albuminuric kidney insufficiency. *Diabetologia.* 2022 Jan;65(1):234-245.
58. Leosdottir M, Hagstrom E, Hadziosmanovic N, Norhammar A, Lindahl B, Hambraeus K, Jernberg T, Bäck M. Temporal trends in cardiovascular risk factors, lifestyle and secondary preventive medication for patients with myocardial infarction attending cardiac rehabilitation in Sweden 2006-2019: a registry-based cohort study. *BMJ Open.* 2023 May 12;13(5):e069770.
59. Fang M, Wang D, Coresh J, Selvin E. Trends in Diabetes Treatment and Control in U.S. Adults, 1999-2018. *N Engl J Med.* 2021 Jun 10;384(23):2219-2228.

