

ARTICOLO ORIGINALE

La malattia renale con rapido declino dell'eGFR nel diabete di tipo 2: una analisi degli Annali AMD

Kidney disease with rapid eGFR decline in type 2 diabetes: an analysis of the AMD Annals

Valeria Manicardi¹, Annalisa Giandalia², Giuseppe Lucisano³, Maria Chiara Rossi³, Pamela Piscitelli⁴, Roberto Pontremoli⁵, Francesca Viazzi⁶, Alberto Rocca⁷, Graziano Di Cianni⁸, Riccardo Candido⁹, Antonio Nicolucci³, Salvatore De Cosmo⁴, Giuseppina T. Russo²

¹ Fondazione AMD, Reggio Emilia. ² Dipartimento di Medicina Clinica e sperimentale, Università di Messina, Messina. ³ CORESEARCH, Pescara. ⁴ Medicina Interna, Istituto Scientifico, Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG). ⁵ Medicina Interna, Università degli studi e IRCCS Azienda Ospedaliera Istituto San Martino, Genova. ⁶ Unità di Nefrologia, Università degli studi e IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria, Istituto San Martino, Genova. ⁷ Coordinatore Operativo Gruppo Annali AMD, Monza. ⁸ Unità di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale di Livorno. ⁹ SS Diabetologia, Dipartimento Specialistico Territoriale, Università di Trieste, ASUGI, Trieste.

Corresponding author: manicardivaleria@gmail.com



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Manicardi V, Giandalia A, Lucisano G, Rossi MC, Piscitelli P, Pontremoli R, Viazzi F, Rocca A, Di Cianni G, Candido R, Nicolucci A, De Cosmo S, Russo GT. La malattia renale con rapido declino dell'eGFR nel diabete di tipo 2: una analisi degli Annali AMD. *JAMD* 27:6-14, 2024.

DOI 10.36171/jamd 24.27.1.2

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received March, 2024

Accepted March, 2024

Published April, 2024

Copyright © 2024 V. Manicardi. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Funding The project was funded by Boehringer Ingelheim Italia SpA.

Competing interest The Author declares no competing interests.

Abstract

BACKGROUND Rapid estimated glomerular filtration rate (eGFR) decline is an independent predictor of End Stage Kidney Disease (ESKD) and death in subjects with type 2 diabetes mellitus (T2D), but epidemiological data on this phenotype are still lacking. This article assessed the prevalence and clinical characteristics of T2D subjects with rapid eGFR decline.

AIM In a sample of subjects with newly diagnosed T2D from the large dataset of the AMD Annals initiative, we investigated the prevalence and clinical factors associated with a rapid eGFR decline.

METHODS Retrospective longitudinal analysis from Associazione Medici Diabetologi (AMD) Annals database. Rapid eGFR decline was defined as an eGFR decline greater than 5 mL/min/1.73 m² per year during 3 years from diagnosis of T2D.

RESULTS Among 105,163 (57.7% M) subjects with newly diagnosed T2D, 12.9% subjects showed a rapid eGFR loss. A projection of eGFR loss curves overtime showed that these subjects would reach ESKD after 8-9 years from the T2D diagnosis.

T2D subjects showing a rapid eGFR loss were older, with a higher prevalence of female gender, worse atherogenic dyslipidemia (lower HDL and higher triglyceride levels), higher systolic blood pressure, micro/macroalbuminuria and a higher prevalence of cardiovascular disease and retinopathy.

CONCLUSION In a large sample of newly diagnosed T2D subjects, we identified 12.9% of subjects with a rapid eGFR decline.

It is necessary to early identify and treat these subjects who may need dialytic treatment within 10 years from the diagnosis of T2D.

KEY WORDS newly diagnosis of type 2 diabetes; diabetes Kidney disease; eGFR rapid decliners; AMD annals initiative.

Riassunto

Il rapido declino del filtrato glomerulare (eGFR) è un predittore indipendente di malattia renale allo stadio terminale (ESKD) e di morte nei soggetti con diabete mellito tipo 2 (DT2), ma dati epidemiologici su questo particolare fenotipo sono carenti. In questo articolo abbiamo valutato la prevalenza e le caratteristiche cliniche dei soggetti con rapido declino di eGFR.

SCOPO DELLO STUDIO In un campione di soggetti con DT2 di nuova diagnosi nell'ambito dell'ampio dataset dell'iniziativa Annali dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD), abbiamo studiato la prevalenza e i fattori associati al rapido declino dell'eGFR,

METODI Analisi retrospettiva longitudinale del database Annali AMD. Il rapido declino dell'eGFR è stato definito come una riduzione maggiore di 5 ml/min/1,73 m² all'anno in 3 anni.

RISULTATI Tra i 105.163 (57,7% M) soggetti con DT2 di nuova diagnosi, il 12,9% mostrava una rapida perdita di eGFR. Una proiezione delle traiettorie dell'eGFR nel tempo mostra come i soggetti con rapido declino possano andare incontro a ESKD entro 8-10 anni dalla diagnosi di diabete. I soggetti con rapido declino dell'eGFR erano in media più anziani, con una maggiore prevalenza di donne, peggiore dislipidemia aterogena (più bassi livelli di HDL e più alti di Trigliceridi), più elevati valori di pressione sistolica, micro/macroalbuminuria e una maggiore prevalenza di malattia cardiovascolare e retinopatia.

CONCLUSIONI In un ampio campione di soggetti con DT2 di nuova diagnosi abbiamo identificato il 12,9% di soggetti con un rapido declino dell'eGFR. È necessario identificare e trattare precocemente questi soggetti, che potrebbero andare incontro a dialisi entro dieci anni dalla diagnosi.

PAROLE CHIAVE diabete tipo 2 di nuova diagnosi; malattia renale cronica diabetica; rapido declino dell'eGFR; Annali AMD.

Introduzione

La malattia renale associata al diabete (diabetic kidney disease, DKD) è la causa più frequente di insufficienza renale terminale (end-stage renal disease, ESRD) nel mondo industrializzato, rappresenta oltre

il 40% dei casi di nefropatia che necessita di trattamento dialitico⁽¹⁾ e si associa a una maggiore mortalità cardiovascolare e per tutte le cause⁽²⁾.

Negli ultimi anni, numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato l'esistenza di due diversi fenotipi di DKD: il "classico" fenotipo albuminurico e quello 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 biotici 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 e 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 dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD) permette 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 diabete mellito di tipo 2 (DT2) seguiti dai servizi diabetologici italiani^(4,7), dimostrando che la nefropatia normoalbuminurica è di riscontro comune in questi pazienti.

In uno studio trasversale condotto su una coorte di circa 120.000 soggetti con DT2, un quadro di micro o macroalbuminuria era presente nel 36% dei pazienti, mentre la riduzione dell'eGFR è stata osservata nel 23.5% dei casi; di questi, quasi la metà era normoalbuminurica, 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 renale terminale, anche indipendentemente dallo sviluppo dell'albuminuria, ma l'albuminuria, tuttavia, rima-

ne un potente predittore indipendente del declino dell'eGFR. In una coorte di oltre 17.000 soggetti con DT2 e 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⁾. 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 a 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; il rischio di eventi cardiovascolari per altro 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 *rapid decliners*.

Nei pazienti con diabete, pertanto, la variazione dell'eGFR e dell'escrezione urinaria di albumina sono necessarie per la diagnosi di DKD (eGFR <60ml/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 congiunta dell'albuminuria e dell'eGFR consentono di inquadrare, per ogni paziente, non solo il rischio di progressione del danno renale fino all'ESRD, ma anche quello dei possibili eventi cardiovascolari.

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 questa modifica è lineare nella popolazione generale. L'età influisce sulla traiettoria dell'eGFR e determina cambiamenti sia morfologico-strutturali che funzionali

a livello renale, soprattutto dopo la terza decade di vita. Si stima che nelle persone sane, a partire dai 40 anni, si verifichi una riduzione annuale dell'eGFR di circa 0,8-1 ml/min/1,73 m²/anno⁽⁴⁾, (pari a 8 ml/min per 1,73 m² per decade), con un incremento che di solito accelera dopo i 50-60 anni. Tale processo è più rapido nei soggetti con diabete, nei quali l'eGFR diminuisce con una velocità che varia da -1,5 a -4,0 ml/min/1,73 m²/anno^(3,4), (riduzione più accentuata di quasi due volte rispetto alle persone senza diabete).

Il fenotipo del declino renale progressivo è stato identificato osservando la traiettoria dell'eGFR nella casistica dei Joslin Kidney Studies⁽⁹⁾ e interessa circa il 28% dei pazienti con DT2⁽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⁾. Secondo le linee guida KDIGO, i *decliners* sono pazienti con una perdita annuale di eGFR >3 ml/min/1,73 m², mentre vengono definiti *rapid 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 *decliner* più frequentemente che nei *non-decliner*. 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 *rapid decliner* nel DT2 sono poco numerosi e hanno portato a risultati non univoci.

Scopo dello studio

Identificare i soggetti con DT2 a maggiore rischio di un rapido declino della funzionalità renale, che potrebbero beneficiare di specifiche strategie di prevenzione e trattamento. Studiare la prevalenza della condizione di *rapid decliner* nell'ampio database degli Annali AMD, valutando le caratteristiche cliniche e i principali determinanti di questo particolare fenotipo di DKD.

Materiali e metodi

I dati provengono dal registro degli Annali AMD, istituito nel 2006 per monitorare la qualità della cura del diabete in Italia. Il database include informazioni, anonime alla fonte, su tutti i pazienti con DT2 in cura in 295 centri di diabetologia in Italia dal 1° gennaio 2004 al 31 dicembre 2022. I dati disponibili includono informazioni demografiche, cliniche e biochimiche, inclusi valori di albuminuria e creatinina sierica. I valori di filtrato glomerulare sono stimati utilizzando la formula della CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). Le informazioni sulla presenza di complicanze del diabete si basano sui codici ICD-9CM.

Disegno dello studio

Studio longitudinale e retrospettivo. Sono stati selezionati pazienti con DT2 di nuova diagnosi dal 1° gennaio 2010, con almeno due misurazioni di eGFR registrate durante i primi tre anni dalla diagnosi di DT2 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 DT2. I soggetti con declino rapido sono stati definiti come soggetti con un declino dell'eGFR > 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 (DS) 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.

Le traiettorie dell'eGFR sono state valutate applicando un modello misto lineare per misure ripetute (LMMRM) con una struttura di varianza-covarianza autoregressiva.

Valori di p a due code $< 0,05$ sono stati considerati statisticamente significativi 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 DT2 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 DT2 e il primo eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m².

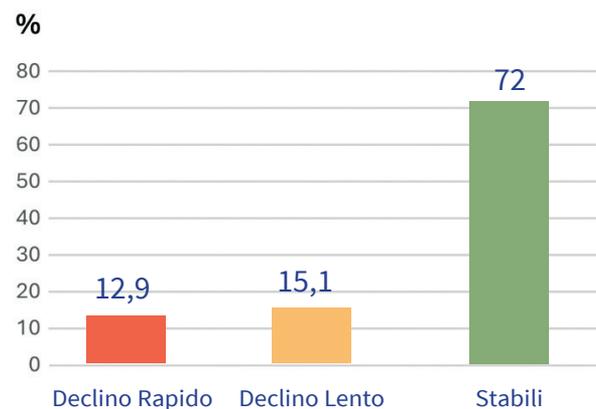
Complessivamente, 13.587 pazienti (12,9%) hanno avuto un declino rapido dell'eGFR, 15.856 (15,1%) hanno avuto un declino lento e 75.720 (72,0%) sono rimasti stabili (Figura 1).

I soggetti con rapido declino, nel corso di tre anni dalla diagnosi di DT2 hanno perso 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 in figura 2), i soggetti con rapido declino raggiungerebbero dopo soli 8-9 anni dalla diagnosi di DT2 l'insufficienza renale terminale (eGFR < 15 ml/min/1,73m²).

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.

Declino annuale del filtrato glomerulare



Declino Rapido: calo dell'eGFR > 5 ml/min/1,73 m² all'anno.
Declino Lento: calo dell'eGFR tra 2 e 5 ml/min/1,73 m² all'anno.
Stabili: i pazienti con calo dell'eGFR < 2 ml/min/1,73 m² all'anno.

Figura 1 | Distribuzione della popolazione in studio in base all'andamento dell'eGFR durante i primi 3 anni dopo la diagnosi di DT2 (%).

	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)
Sì declino rapido	86,07 (85,73-86,41)	59.39 (59,05-59,73)	-26,68 (-26,93—26,43)

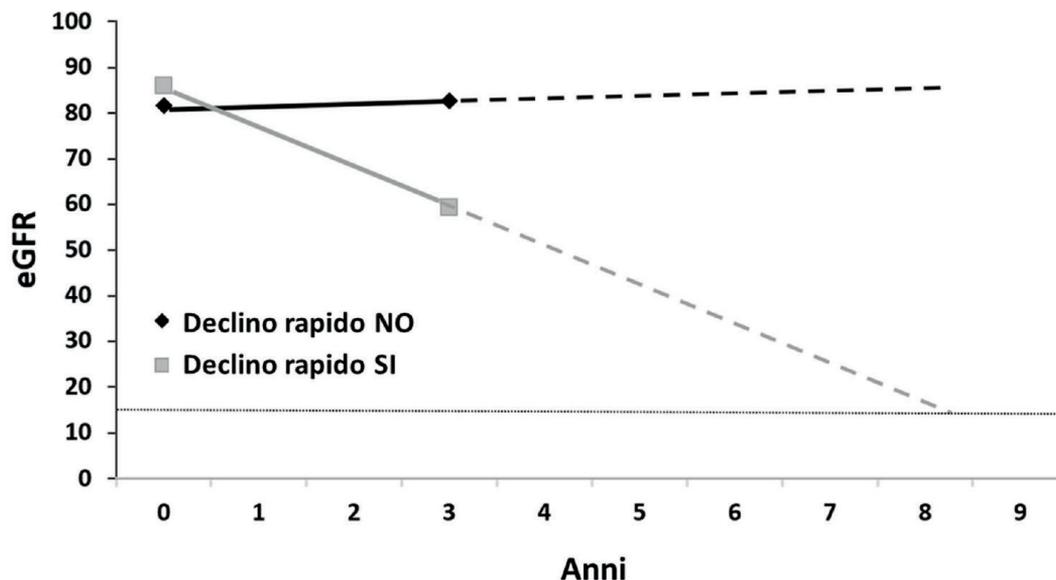


Figura 2 | Andamento dell'eGFR nei soggetti con rapido declino rispetto a quelli senza rapido declino. Da: Focus su prevalenza e determinanti clinici del declino rapido dell'eGFR tra i pazienti con diabete di tipo 2 in fase iniziale. Monografia Annali AMD 2022.

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 maggiore del sesso femminile (58,1% vs. 55,1%), 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 e 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.

Quando abbiamo valutato le differenze tra i soggetti che presentavano un rapido declino vs coloro che presentavano un declino più lento o nessuna variazione dei valori di eGFR nel corso del periodo di osservazione (Tabella 2), abbiamo notato un trend simile, e tutti i fattori associati al rapido declino mostravano lo stesso andamento, seppur in misura minore, tra i pazienti con un declino del valore di eGFR più lento nel tempo.

Discussione

L'ampio database degli Annali AMD ha consentito di indagare un aspetto molto importante della malattia renale associata al diabete, per cui non esistono consistenti dati epidemiologici: il fenotipo dei *rapid decliners*. I valori di eGFR si riducono progressivamente con l'età a una velocità di circa 0.8-1 ml/min/1.73m²/anno, mentre nei pazienti con DT2, questa velocità va da -1.5 a -4.0, ed in alcuni soggetti supera >5 ml/min /1,73 m²/anno⁽²⁾.

Nel nostro studio, abbiamo identificato il 12,9% di *rapid decliners* tra i soggetti con DT2 di nuova diagnosi, una prevalenza abbastanza elevata e particolarmente allarmante, perché evidenziata in soggetti 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.

Questa analisi ha anche permesso di identificare i potenziali fattori clinici associati al rapido declino dell'eGFR, tra cui l'età avanzata, il sesso femmi-

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

Caratteristiche	Totale	Declino rapido		
		No	Sì	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/1,73m ²)	82,2±19,9	81,7±20,1	86,1±18,5	<0,0001
eGFR a fine follow-up (ml/min/1,73m ²)	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/m ²)	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 m ²) (%)				<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

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

nile, la retinopatia, la dislipidemia aterogena, la pressione arteriosa, la micro-/macroalbuminuria e la presenza di malattia cardiovascolare e retinopatia.

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, in una popolazione di 1.955 pazienti con DT2, osserva-

to più frequentemente nei soggetti più anziani, con valori al baseline più elevati di eGFR, albuminuria e pressione sistolica⁽¹³⁾. 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 hanno dimostrato un rapido declino dell'eGFR nel 61% di questi.⁽¹⁴⁾

Tabella 2 | Caratteristiche della popolazione in base all'entità del declino di 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/1,73m ²)	81,0±19,9	84,9±20,7	86,1±18,5	<0,0001
eGFR a fine follow-up (ml/min/1,73m ²)	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/m ²)	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 m ²) (%)				<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)	
Progresso 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 riperfusione/ rivascolarizzazione coronarica o periferica.

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⁾. 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⁾.

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 DT2 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⁽¹⁶⁾. Anche in questa popolazione, l'albuminuria è stato un forte predittore del declino annuale dell'eGFR, insieme ad età avanzata, ipertensione arteriosa, trattamento insulinico e valore basale di eGFR⁽¹⁶⁾.

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⁽¹⁷⁾.

Al contrario, nell'Hong Kong Diabetes Register, sono state identificate quattro distinte traiettorie di eGFR ed è stato descritto solo un piccolo gruppo di pazienti, pari al 3,1% della popolazione, che ha presentato un declino molto rapido della funzione renale⁽¹⁸⁾.

Molti di questi studi, in linea con i nostri dati, sottolineano il ruolo di età avanzata, sesso femminile e albuminuria come fattori quasi sempre associati al rapido declino dell'eGFR. Accanto a questi, retinopatia, malattia cardiovascolare, dislipidemia, pressione, etc. hanno variamente mostrato una associazione con il rapido declino dell'eGFR^(12,16,19).

Tutte queste osservazioni hanno importanti risvolti clinici, dal momento che il declino rapido dell'eGFR si associa non solo ad un più rapido avvio della dialisi, ma anche ad un aumento del rischio di morte^(17,20).

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, anche in soggetti con neo-diagnosi di diabete e con un filtrato di partenza nella norma, così come suggerito dai nostri dati: i pazienti *rapid decliner* avevano infatti un eGFR basale di 86 ml/min/1,73m².

Tra i punti di forza di questa analisi vi sono 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. 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, il 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 *rapid decliner*, tra i soggetti con DT2 neo-diagnosticato.

Lo studio sottolinea di nuovo l'assoluta necessità di monitorare sia la albuminuria che il eGFR per poter stadiare i pazienti con DT2 in modo puntuale e corretto. Data la forte associazione tra i cambiamenti nel tempo dell'eGFR e il rischio di morte o malattia renale terminale, la condizione di *rapid decliner* 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, monitoraggio e trattamento.

Punti chiave

- Il rapido declino del filtrato glomerulare (eGFR) – maggiore di 5 ml/min/1,73 m² all'anno – è un predittore indipendente di malattia renale terminale
- Nell'ampio data base degli Annali AMD 2022, tra i soggetti con DT2 di nuova diagnosi il 12,9% presenta un declino rapido dell'eGFR
- Il rapido declino di eGFR è più frequente nei soggetti con età avanzata, sesso femminile, micro/ macroalbuminuria e un filtrato di partenza nella norma.
- È indispensabile monitorare sia l'albuminuria che la creatininemia nelle persone con diabete per poter identificare i pazienti a più alto rischio, da seguire più strettamente.

Key points

- Rapid decline in glomerular filtration rate (eGFR) – greater than 5 ml/min/1.73 m² per year – is an independent predictor of end-stage renal disease.
- In the large database of the AMD Annals 2022, among subjects with newly diagnosed T2D, 12.9% present a rapid decline in eGFR.
- The rapid decline in eGFR is more frequent in subjects with advanced age, female sex, micro/macrolalbuminuria and a normal baseline filtration rate.
- It is essential to monitor both albuminuria and creatininemia in people with diabetes in order to identify patients at higher risk and follow them more closely.

Bibliografia

- Johansen KL, 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* 81(3 Suppl1): A8-A11, 2023.
- 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* 102:974-989, 2022.
- Doshi SM, Friedman AN. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetic Kidney Disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol* 12:1366-1373, 2017.
- 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.
- 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.
- 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.
- De Cosmo S, Viazzi F, Piscitelli P et al. AMD Annals 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.
- 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* 61:2277-2289, 2018.
- Krolewski AS. Progressive renal decline: the new paradigm of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 38: 954-962, 2015.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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* 8(1):e000902, 2020.
- 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* 8(1):e001157, 2020.
- 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* 19:1-5, 2015.
- 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* 7:401-408, 2012.
- 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* 83:684-691, 2013.
- Jiang G, On Yan Luk A, Ha Ting Tam C, Xie F et al. Hong Kong Diabetes Register, TRS Study Group. Progression of diabetic kidney disease and trajectory of kidney function decline in Chinese patients with Type 2 diabetes. *Kidney Int* 95(1):178-187, 2019. Doi: 10.1016/j.kint.2018.08.026. Epub 2018.
- Schwartz MM, Lewis EJ, Leonard-Martin T, Lewis JB, Battie D. Renal pathology patterns in type II diabetes mellitus: relationship with retinopathy. The Collaborative Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 13:2547-52, 1998.
- 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* 168:2212-2218, 2008.