

Cuneo, 25 gennaio 2014



Rene e diabete: un' interazione oltre la nefropatia

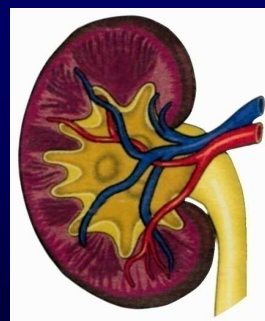
Carlo B. Giorda
S.C. M. Metaboliche e Diabetologia ASL Torino 5

Nefropatia diabetica

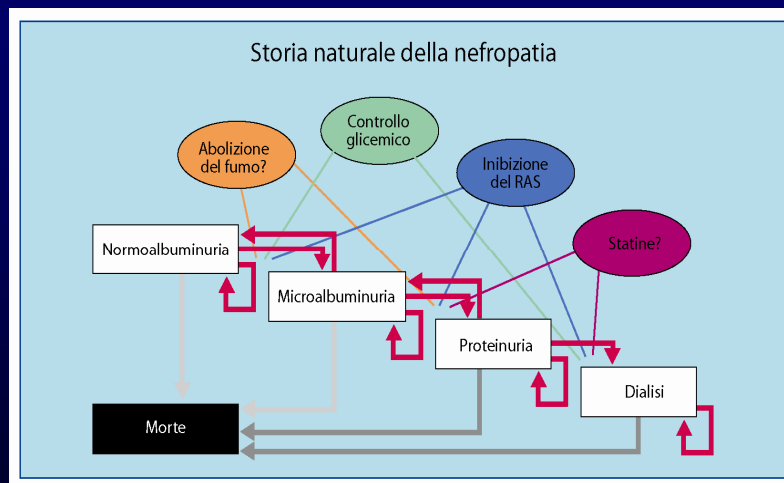
In casistiche nordeuropee e
statunitensi :

è la prima causa di insufficienza
renale terminale con accesso
alla dialisi.

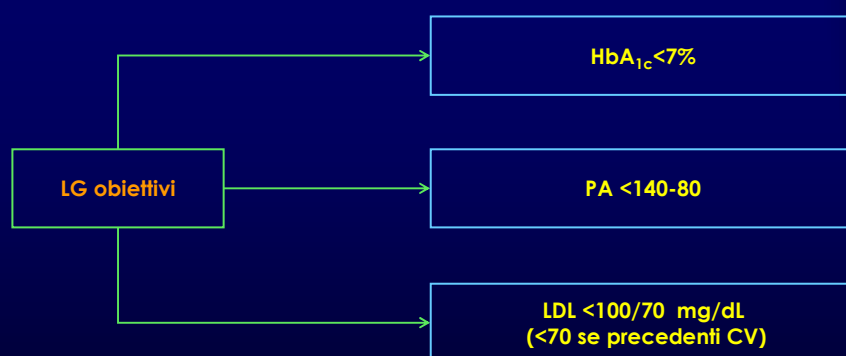
Nel registro italiano di dialisi e
trapianti : terzo posto (15-20%)
di tutte le cause di ingresso in
dialisi.



STORIA NATURALE DELLA NEFROPATIA DIABETICA E TRATTAMENTI POSSIBILI



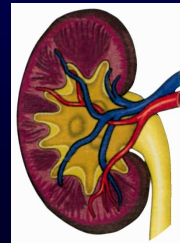
Obiettivi classici



DEFINIZIONE

Microalbuminuria: escrezione urinaria di albumina superiore al normale, ma inferiore al limite di individuazione per le proteine dei normali sticks urinari (0.3 g/L).

Microalbuminuria: **escrezione urinaria di albumina (AER) tra 20 – 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ ovvero 30 – 300 mg/die**

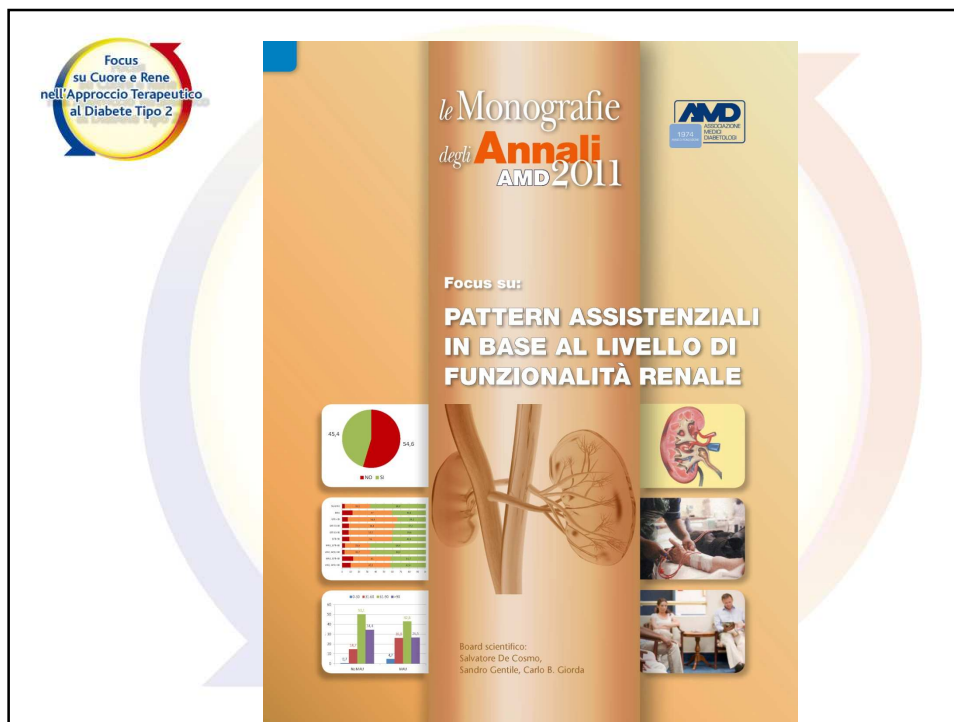


DIABETE E RENE, RENE E DIABETE

NEFROPATIA DIABETICA, nota da sempre

*ALTRE NEFROPATIE
RENE E FARMACI*

*Il calcolo automatico dell'eGFR sta cambiando la percezione dei
diabetologi del problema renale
Forse grezzo, ma chiaro e immediato
Ha dischiude un mondo poco noto ai diabetologi*



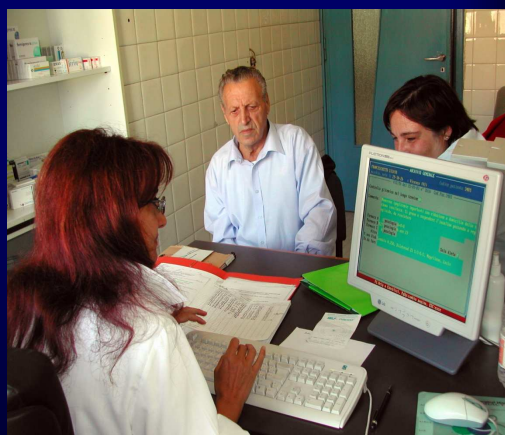
The Italian Survey on quality of care provided by the network of diabetes clinics

Data collected from
electronic medical records

Process and outcome
indicators calculated by a
software (AMD file)

251 units

450000 patients all over Italy





MATERIALI E METODI

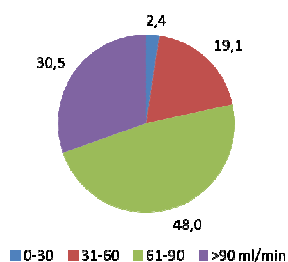
Il dato sulla microalbuminuria era valutabile per 154802 soggetti.

Il dato sul GFR CKD EPI era disponibile per 286749 soggetti.

Il dato sulla microalbuminuria e quello sul GFR erano simultaneamente registrati per 120790 pazienti.

Annali AMD 2011

Distribuzione della popolazione per classi di filtrato glomerulare (%)

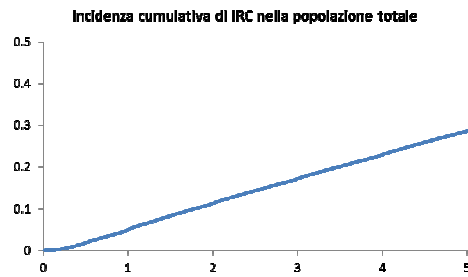


Circa un paziente su cinque presenta una significativa riduzione del filtrato glomerulare.

Grafici: Incidenza cumulativa di insufficienza renale (GFR <60)

LEGENDA serie di grafici

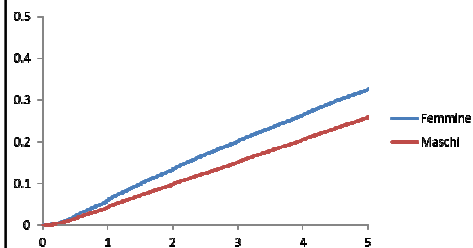
IR=incidence rate
IRR=incidence rate ratio
CI95%=intervallo di confidenza al 95%
CR=classe di riferimento



IR=6.6 per 100 persone/anno

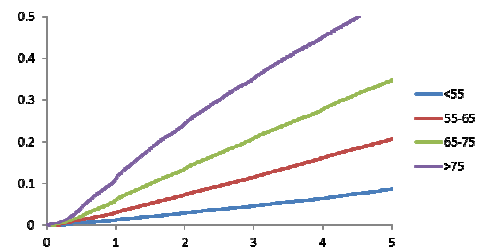
Nell'arco di 5 anni, quasi il 30% dei pazienti sviluppa una insufficienza renale cronica (GFR <60 ml/min)

Incidenza cumulativa di GFR<60 in accordo al sesso



Sesso	IR	IRR	95% IRR CI
Maschi	5.8	1	
Femmine	7.7	1.34	1.31-1.36

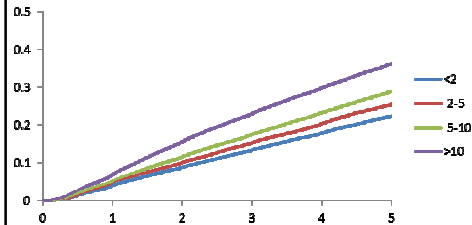
Incidenza cumulativa di GFR<60 in accordo all'età



Età	IR	IRR	95% IRR CI
<55	1.8	1	
55-65	4.4	2.51	2.40-2.63
65-75	8.2	4.64	4.44-4.85
>75	14.6	8.29	7.93-8.68

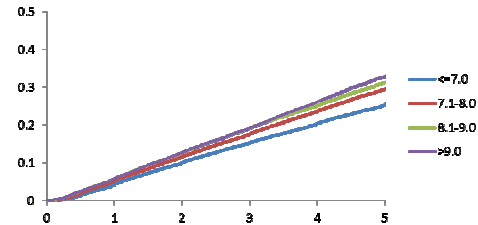
Una quota più elevata di donne sviluppa IRC nel corso di 5 anni, con un eccesso di rischio del 34% rispetto agli uomini. L'incidenza di IRC è fortemente legata all'età. Fra gli ultrasettantacinquenni i tre quarti sviluppano IRC in 5 anni. Il rischio praticamente raddoppia passando da una classe di età alla successiva.

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



		IR	IRR	95% IRR CI
Durata DM	<2	5.0	1	
	2 - 5	5.8	1.16	1.12-1.20
	5 - 10	6.7	1.34	1.30-1.38
	>10	8.9	1.78	1.73-1.83

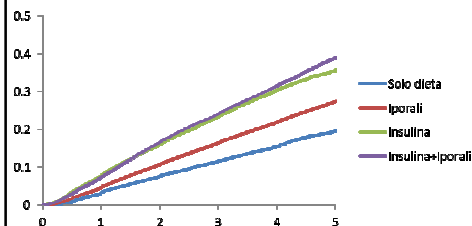
Incidenza cumulativa di GFR <60 in accordo ai livelli di HbA1c



		IR	IRR	95% IRR CI
HbA1c	<=7.0	5.7	1	
	7.1-8.0	6.7	1.18	1.16-1.21
	8.1-9.0	7.4	1.29	1.26-1.33
	>9.0	7.6	1.33	1.30-1.37

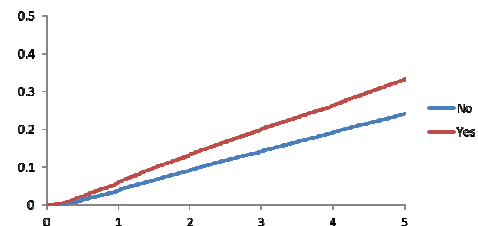
Il rischio di IRC aumenta con la durata del diabete. In particolare, una durata maggiore di 10 anni si associa ad un eccesso di rischio del 78% rispetto ad una durata inferiore ai 2 anni. Analogamente, il livello di controllo metabolico predice lo sviluppo di IRC in modo lineare, ed il rischio è del 33% più alto per i soggetti con HbA1c >9.0% rispetto a quelli con HbA1c <=7.0%.

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



		IR	IRR	95% IRR CI
Trattamento per il DM	Solo dieta	4.3	1	
	Iporali	6.2	1.44	1.38-1.52
	Insulina	8.9	2.08	1.97-2.20
	Insulina+Iporali	9.4	2.22	2.08-2.32

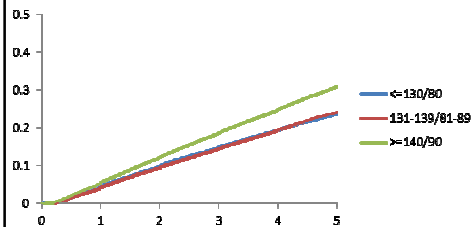
Incidenza cumulativa di GFR <60 in accordo alla presenza di micro/macroalbuminuria



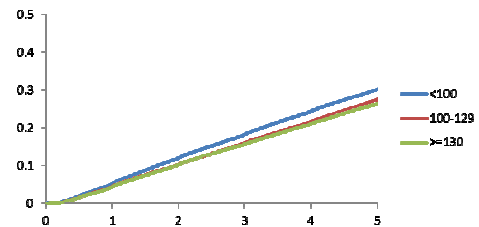
		IR	IRR	95% IRR CI
MAU	NO	5.4	1	
	SI	7.9	1.46	1.42-1.50

Il trattamento insulinico, indicatore di una malattia più severa e di più lunga durata, si associa ad un rischio doppio di sviluppare IRC. Fra i soggetti con micro/macroalbuminuria, circa l'8% all'anno sviluppa IRC, con un eccesso di rischio del 46% rispetto ai soggetti con normoalbuminuria.

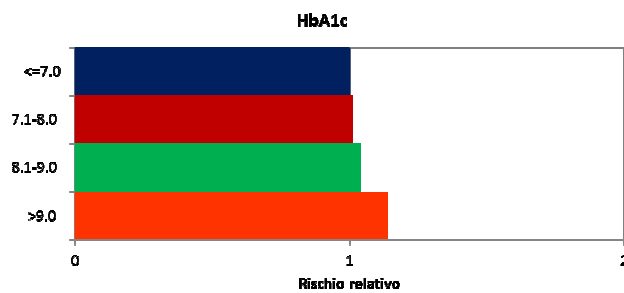
Incidenza cumulativa di GFR <60 in accordo ai livelli di pressione arteriosa



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



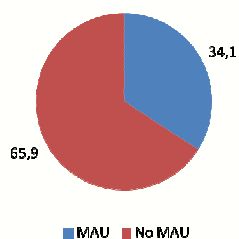
Valori pressori >=140/90 mmHg si associano ad un rischio significativamente più alto di sviluppare IRC. Di converso, il rischio di IRC si riduce lievemente all'aumentare dei valori di colesterolo LDL.



	HR	IC95%
>9.0	1.14	1.11 1.18
8.1-9.0	1.04	1.01 1.07
7.1-8.0	1.01	0.99 1.03
<=7	1	

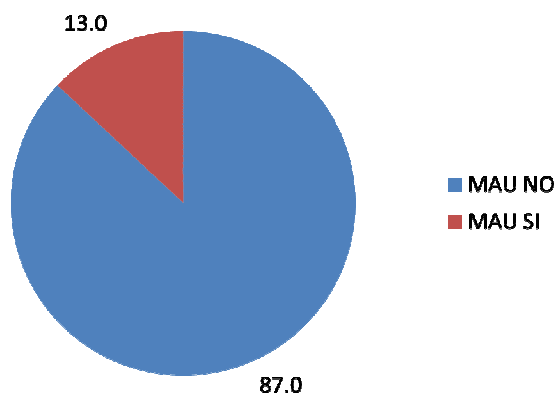


Distribuzione della popolazione in accordo alla presenza di micro/macroalbuminuria (MAU) (%)



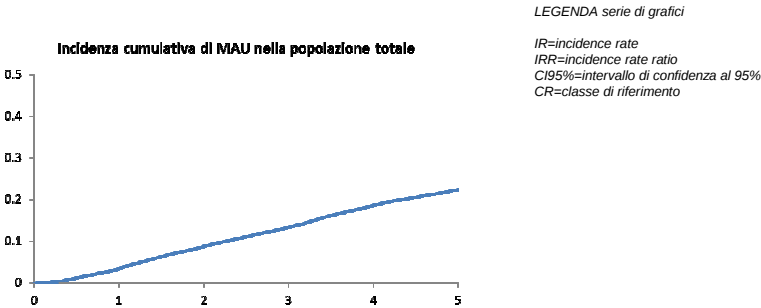
Complessivamente, circa un terzo dei pazienti mostra la presenza di MAU. Questo dato di prevalenza, che risulta maggiore rispetto a quelli derivanti da studi epidemiologici, potrebbe riflettere l'attitudine a riportare con maggiore attenzione il dato in cartella in presenza di risultati patologici.

Sviluppo di micro/macroalbuminuria



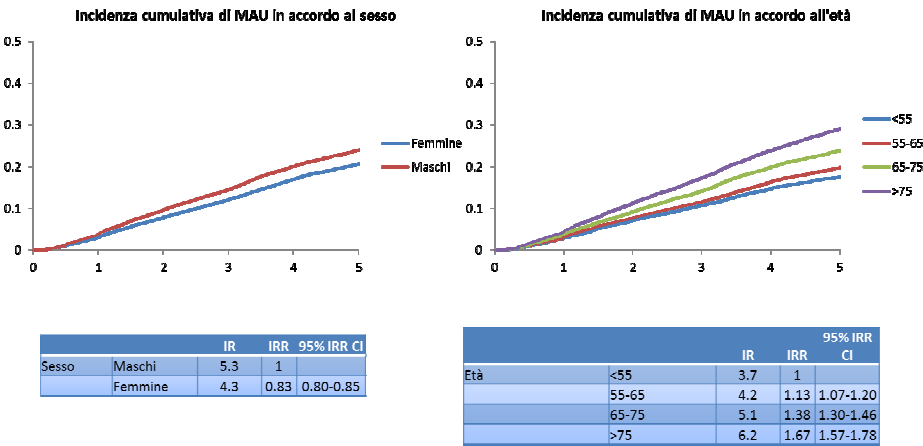
Complessivamente, su 101.535 soggetti, 13.236 (13.0%) hanno sviluppato MAU nel corso di un periodo mediano di 2.4 anni.

Grafici: Incidenza cumulativa di micro/macroalbuminuria



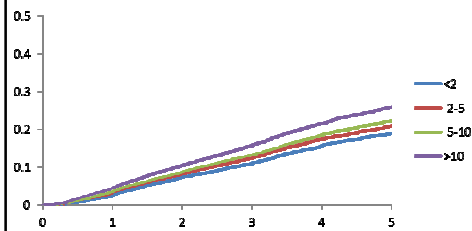
IR=4.8 per 100 persone/anno

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



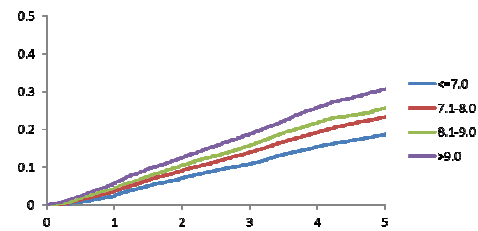
Il rischio di sviluppare MAU risulta del 17% più basso nelle donne, mentre cresce con l'età, fino a diventare del 67% maggiore negli ultrasettantacinquenni in confronto ai soggetti di età <55 anni.

Incidenza cumulativa di MAU in accordo alla durata del diabete



	IR	IRR	95% IRR CI
Durata DM <2	4.0	1	
2 - 5	4.5	1.13	1.06-1.20
5 - 10	4.8	1.20	1.13-1.27
>10	5.8	1.45	1.37-1.52

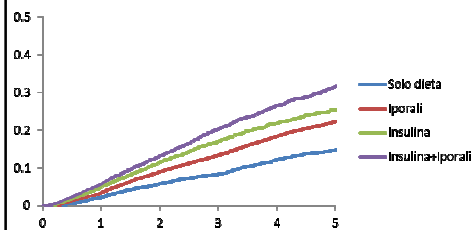
Incidenza cumulativa di MAU in accordo ai livelli di HbA1c



	IR	IRR	95% IRR CI
HbA1c <=7.0	3.9	1	
7.1-8.0	5.0	1.28	1.23-1.33
8.1-9.0	5.7	1.46	1.39-1.54
>9.0	7.0	1.79	1.70-1.89

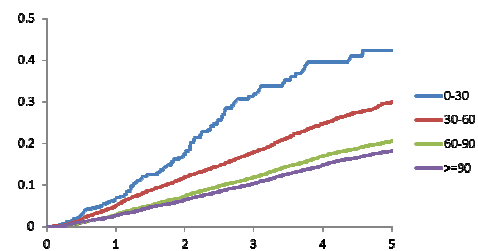
Il rischio di sviluppare MAU cresce con la durata del diabete, fino a diventare del 45% maggiore nei soggetti con durata >10 anni in confronto a quelli con durata inferiore a 2 anni. Ancora più evidente è l'associazione con i livelli di HbA1c: l'eccesso di rischio raggiunge il 79% per i soggetti con valori >9.0% al baseline rispetto a quelli con valori <=7.0%.

Incidenza cumulativa di MAU in accordo al trattamento per il diabete



	IR	IRR	95% IRR CI
Trattamento per il DM Solo dieta	3.1	1	
Iporali	4.8	1.57	1.45-1.71
Insulina	5.8	1.91	1.73-2.11
Insulina+iporali	7.2	2.37	2.15-2.60

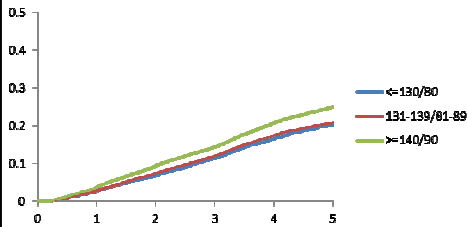
Incidenza cumulativa di MAU in accordo ai livelli di GFR



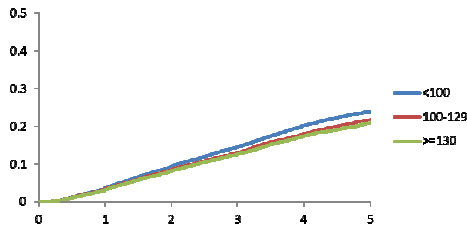
	IR	IRR	95% IRR CI
GFR <30	10.5	2.79	2.31-3.38
30.0 59.9	6.7	1.77	1.67-1.89
60.0 89.9	4.3	1.14	1.09-1.20
>= 90.0	3.7	1	

Il rischio di sviluppare MAU è maggiore per i soggetti in trattamento, soprattutto con insulina associata a ipoglicemizzanti orali. La presenza di GFR ridotto al baseline rappresenta un forte predittore per lo sviluppo di MAU; in particolare, il rischio aumenta del 77% per valori di GFR fra 30 e 60 e di quasi tre volte per valori di GFR inferiore a 30.

Incidenza cumulativa di MAU in accordo ai livelli di pressione arteriosa



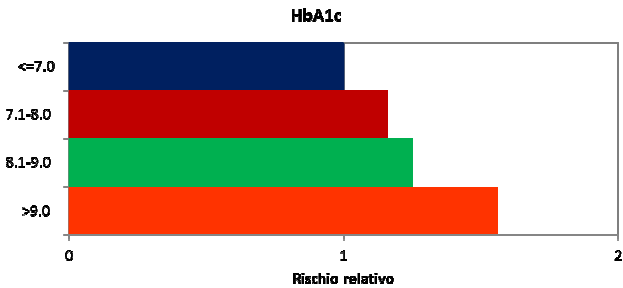
Incidenza cumulativa di MAU in accordo ai livelli di colesterolo LDL



Pressione arteriosa		IR	IRR	95% IRR CI
	≤130/80	4.1	1	
	131-139/81-89	4.2	1.04	0.97-1.12
	≥140/90	5.3	1.31	1.23-1.40

Colesterolo LDL		IR	IRR	95% IRR CI
	<100	5.2	1	
	100-129.9	4.7	0.9	0.86-0.94
	≥130	4.5	0.86	0.82-0.91

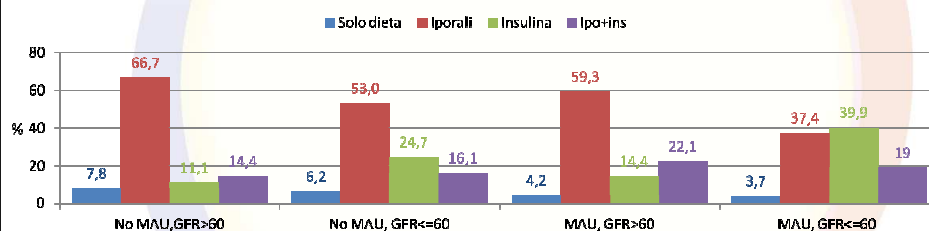
Il rischio di sviluppare MAU aumenta con i valori pressori, fino a diventare del 31% maggiore nei soggetti con valori ≥140/90 mmHg. Di converso, il rischio di MAU si riduce lievemente al crescere dei valori di colesterolo LDL.



	HR	IC95%
≥9.0	1.56	1.47 1.66
8.1-9.0	1.25	1.18 1.33
7.1-8.0	1.16	1.11 1.22
≤7	1	

Trattamento farmacologico

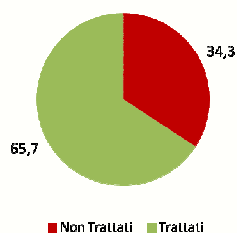
Distribuzione della popolazione per classi di trattamento antidiabetico e presenza di MAU/riduzione del GFR (%)



Il trattamento con sola insulina risulta più elevato in presenza di riduzione del filtrato, soprattutto se accompagnata da MAU. Tuttavia, anche in presenza di entrambe le alterazioni della funzionalità renale, oltre un terzo dei soggetti risulta in trattamento con ipoglicemizzanti orali.



Percentuale di pazienti con MAU non trattati con ACE-inibitori e/o Sartani (%)

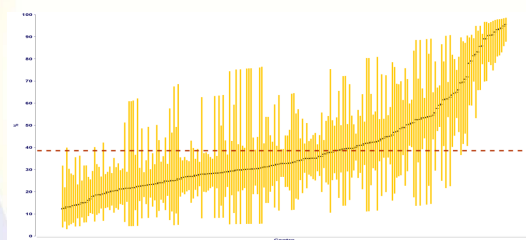


Fra i pazienti con MAU, uno su tre non risulta in trattamento con farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina.



Percentuale di pazienti con MAU non trattati con ACE-I/ARBs nei centri partecipanti.

Analisi multilivello aggiustate per età, sesso, durata del diabete ed effetto di clustering.



A fronte di una stima media di circa il 39%, esiste una enorme variabilità nella percentuale di pazienti non trattati con ACE-I/ARBs nonostante la presenza di microalbuminuria. La quota di pazienti non trattati oscilla fra poco più del 10% a oltre il 90%, con un'ampia variabilità all'interno di questi estremi.

Rne e terapie del DM2 a elevato rischio di ipoglicemia

The Big Fear Hypoglycaemia



La maggior limitazione alla terapia del diabete

Le soglie glicemiche

Soglia di risposta agli ormoni contro regolatori:

65/70 mg/dl

Sintomi (autonomici/neuroglicopenici): **50-55 mg/dl**

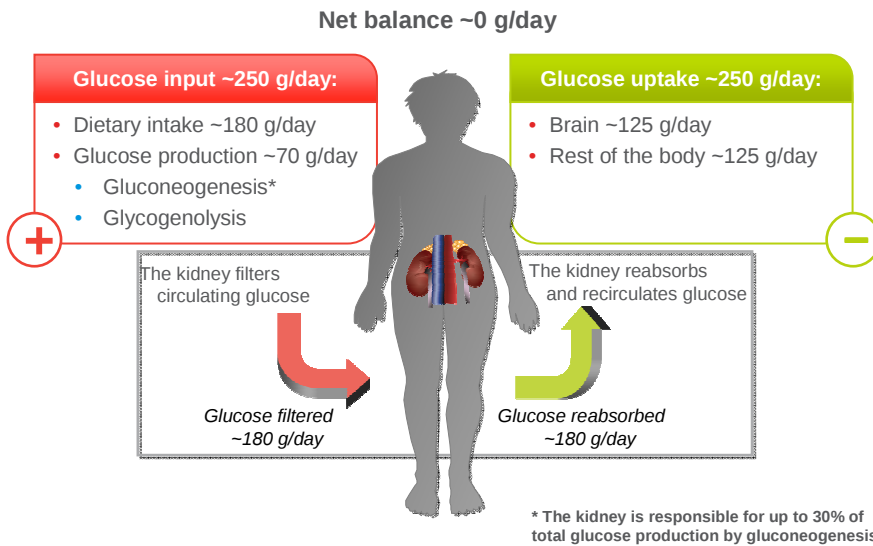
Compromissione funzioni cognitive: **<50mg/dl**

La soglia glicemica è influenzata dalla glicemia media antecedente

Il ruolo del rene nella genesi
dell'ipoglicemia iatrogena

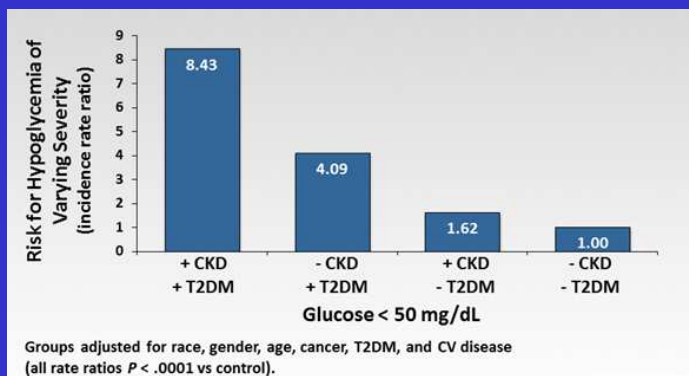
«The man behind the curtain»

Normal glucose homeostasis^{1,2}



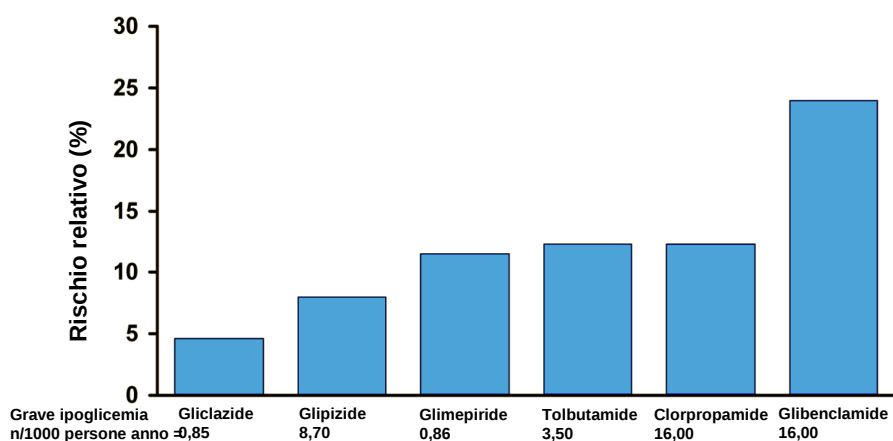
33
1. Wright EM. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F10-18.
2. Gerich JE. *Diabetes Obes Metab* 2000;2:345-50.

Il declino della funzionalità renale aumenta il rischio di ipoglicemia



Adapted from Moen MF, et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1121-1127.

Rischio di ipoglicemia con le diverse sulfaniluree



* <50 mg/dl

Tayek J. Diabetes Obes Metab 2008; 10:1128-1130

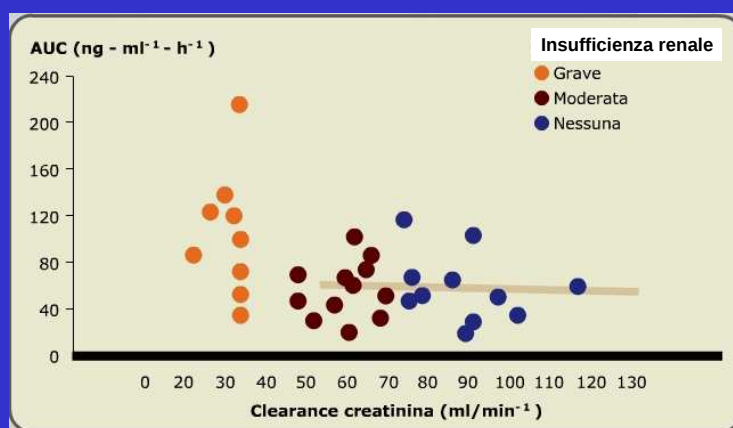
Informazioni approvate dal Ministero della Salute e contenute nell'RCP del farmaco

	Eliminazione	Posologia in pazienti con compromissione della funzione renale	Controindicazioni e avvertenze particolari
Sulfaniluree			
Glibenclamide ^[4]	I metaboliti 4-trans-idrossi-glibenclamide e 3-cis-idrossi-glibenclamide contribuiscono all'attività ipoglicemizzante e sono eliminati in uguale misura per via urinaria e biliare.	Il dosaggio di glibenclamide va regolato in base ai dati del controllo metabolico.	- Glibenclamide è controindicata nei pazienti con funzionalità renale o epatica gravemente compromessa. - In caso di manifestazioni ipoglicemiche, somministrare carboidrati (zucchero); nei casi più gravi, che raramente possono arrivare fino alla perdita della conoscenza, è opportuno effettuare un'infusione ev lenta di soluzione glucosata.
Glimepiride ^[4]	Eliminazione sotto forma di metaboliti principalmente nelle urine (60% circa). Il metabolita idrossilico ha una bassa ma significativa attività ipoglicemizzante.	Il dosaggio viene determinato in base ai valori di glucosio nel sangue e nelle urine.	- Glimepiride è controindicata nei pazienti con diabete insulino-dipendente, coma diabetico, chetoacidosi, gravi patologie della funzionalità renale o epatica. È richiesta una sostituzione con insulina in caso di gravi patologie della funzionalità renale o epatica. - Il trattamento richiede controlli regolari dei livelli di glucosio ematico e urinario.
Gliclazide ^[4]	Eliminazione urinaria sotto forma di metaboliti inattivi.	La posologia deve essere adattata in funzione della risposta metabolica individuale di ciascun paziente. Nei pazienti affetti da insufficienza renale da lieve a moderata è possibile seguire lo stesso schema posologico di quelli con una funzionalità renale normale, tenendo il paziente sotto stretto controllo.	Gliclazide è controindicata nei pazienti con grave insufficienza renale.
Glipizide ^[3]	L'eliminazione è rapida e avviene per escrezione urinaria di metaboliti praticamente inattivi.	La posologia va adattata al singolo paziente sulla base dei controlli periodici della glicosuria e della glicemia.	Glipizide è controindicata nei pazienti con funzionalità renale gravemente compromessa. La farmacocinetica e/o la farmacodinamica di glipizide possono essere modificate nei pazienti con compromessa funzione renale o epatica. Se in questi pazienti si dovesse presentare ipoglicemia, questa potrebbe essere prolungata e dovrebbe essere iniziato un trattamento opportuno.

Table 4. Dose Adjustment for Insulin Compounds and Oral Medicines for Diabetes in CKD

Medication Class and Agents	CKD stages 3, 4, and 5 ND
First-generation sulfonylureas	
Acetohexamide**	Avoid use
Chlorpropamide	GFR 50-80 mL/min/1.73 m ² : reduce dose 50%, GFR <50 mL/min/1.73 m ² : avoid use
Tolazamide	Avoid use
Tolbutamide	Avoid use
Second-generation sulfonylureas	
Glipizide	No dose adjustment
Glimepiride	Start conservatively at 1 mg daily
Glyburide	Avoid use
Glucolazide**	No dose adjustment
Meglitinides	
Repaglinide	If GFR <30 mL/min/1.73 m ² start conservatively at 0.5 mg with meals
Nateglinide	If GFR <30 mL/min/1.73 m ² start conservatively at 60 mg with meals
Biguanides	
Metformin***	United States FDA label states, "do not use if SCr ≥ 1.5 mg/dL in men, ≥ 1.4 mg/dL in women" British National Formulary and the Japanese Society of Nephrology recommend cessation if eGFR <30 mL/min/1.73 m ²
Thiazolidinediones	
Pioglitazone	No dose adjustment
Rosiglitazone	No dose adjustment
Alpha-glucosidase inhibitors	
Acarbose	Avoid if GFR <30 mL/min/1.73 m ²
Miglitol	Avoid if GFR <25 mL/min/1.73 m ²

Repaglinide ed insufficienza renale



Le terapie innovative del diabete a **basso rischio** di ipoglicemia

Incretine, terapie basate sul GLP-1

Secrezione GLP-1 è ridotta in diabete di Tipo 2
GLP-1 naturale ha una emivita estremamente breve

Aggiungere GLP-1
analoghi con emivita
più lunga:

- exenatide
- liraglutide

Iniettivi

Bloccare DPP-4,
l'enzima che degrada
GLP-1:

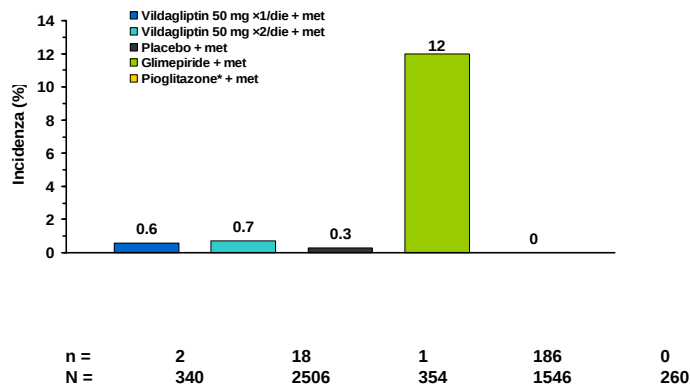
- Sita, vilda, saxa e
linagliptin

Orali

Adattato da: Drucker. *Curr Pharm Des.* 2001; Drucker. *Mol Endocrinol.* 2003

Vildagliptin: eventi ipoglicemici terapia add-on con metformina

Incidenza dell'ipoglicemia in terapia add-on con metformina

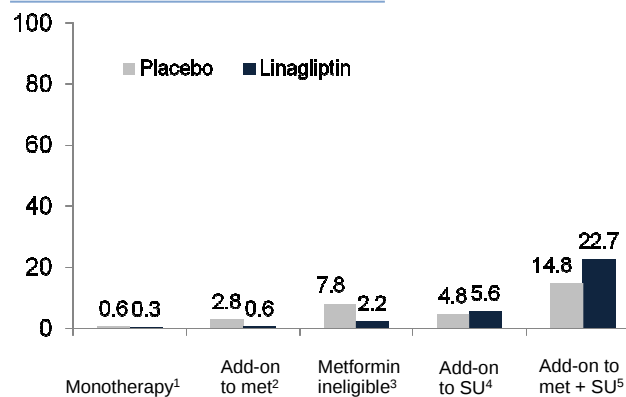


*Pioglitazone 30 mg 1 volta al giorno. Popolazione add-on con metformina fino a 24 settimane.

Novartis, dati disponibili in archivio

There is a low risk of hypoglycaemia with linagliptin if used without sulphonylureas

Overall incidence of hypoglycaemia
Percentage of patients



Overall hypoglycaemic event rate was 8.2% with linagliptin and 5.1% with placebo⁶
Hypoglycaemic event rate was very low (< 1%) with linagliptin when used without SUs, even in elderly, and renally impaired patients when treated without SU background⁶

1. Del Prato S, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13:258-267; 2. Taskinen MR, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13:65-74;
3. Barnett AH, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2012; 4. Lewin, et al. *Clin Ther.* 2012;
5. Owens DR, et al. *Diabetic Med.* 2011;28:1352-1361; 6. Schernthaner, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2012.

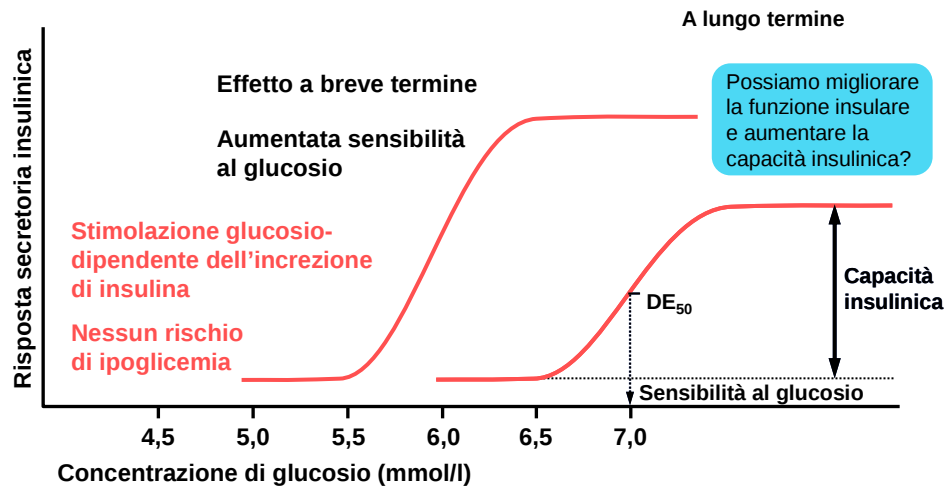
«*Built-in safety mechanism*»

Azioni multiple del GLP-1 che riducono la glicemia

- Il GLP-1 ha azioni multiple che contribuiscono a ridurre l'iperglicemia:
 - **Stimolazione glucosio-dipendente della secrezione insulinica**
 - **Soppressione glucosio-dipendente della secrezione di glucagone**
 - Rallentamento dello svuotamento gastrico
 - Miglioramento della funzionalità β -cellulare
 - Incremento della massa e della funzionalità β -cellulare, e della neogenesi delle isole (studi animali)
- Inoltre il GLP-1 è associato alla riduzione dell'assunzione di cibo ed alla perdita di peso

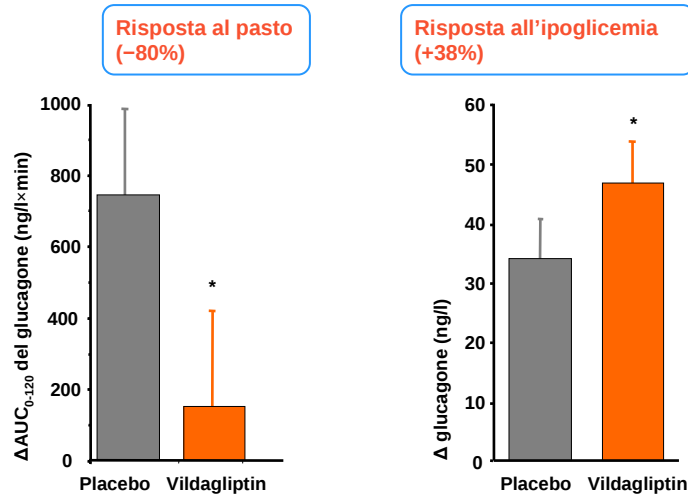
Drucker DJ. *Diabetes Care*. 2003;26:2929-2940.

Effetto del GLP-1 sulla risposta insulinica al glucosio nei pazienti con DMT2

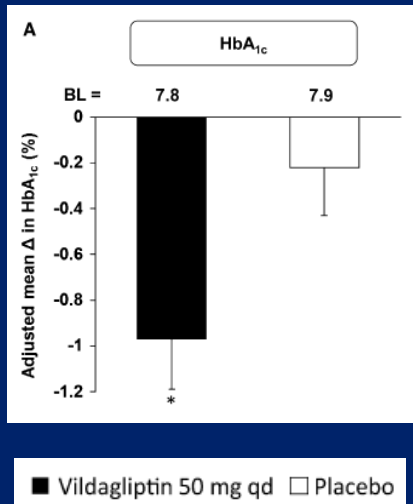


DE₅₀ = dose efficace al 50%; GLP-1 = peptide glucagone-simile 1

Risposta del glucagone al pasto o all'ipoglicemia

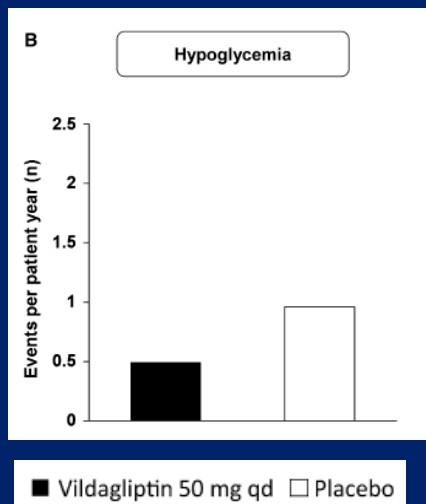


HbA_{1c} reduction achieved with vildagliptin or placebo at week 24 endpoint in T2DM patients aged ≥75 years with moderate or severe renal impairment



The percentage of vildagliptin-treated patients (with baseline HbA_{1c} >7.5%) achieving endpoint HbA_{1c} <7.5%, a target consistent with the vulnerable patient population was nearly twice that reported in the placebo group (51.9% vs. 26.3%).

Hypoglycemia incidence at week 24 endpoint in very elderly T2DM patients with moderate or severe renal impairment receiving vildagliptin or placebo



The rate of hypoglycemia was 0.49 events per patient-year with vildagliptin and 0.96 events per patient-year with placebo

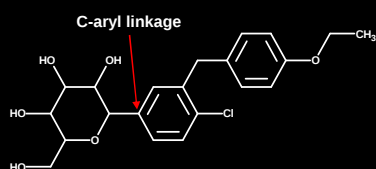
The protection against hypoglycemia seen with vildagliptin has a mechanistic basis, likely being mediated via a GIP-induced increase in glucagon levels whenever glucose levels fall into the hypoglycemic range.

Take Home Message

	MILD	MODERATE	SEVERE	ESRD
SITAGLIPTIN	100 mg qd	50 mg qd	25 mg qd	25 mg qd
VILDAGLIPTIN	50 mg bid	50 mg qd	50 mg qd	50 mg qd*
SAXAGLIPTIN	5 mg qd	2.5 mg qd	2.5 mg qd*	Non raccomandata
LINAGLIPTIN	5 mg qd	5 mg qd	5 mg qd	5 mg qd
EXENATIDE LIRAGLUTIDE	Dose usuale	Cautela con l'aumento dose Non raccomandata	Non raccomandata	Non raccomandata

**II FUTURO PROSSIMO GLI
INIBITORI DEI SGLT2
GLIFOZINE**

Dapagliflozin: A Selective SGLT2 Inhibitor



- Highly selective and reversible SGLT2 inhibitor¹
- Stability
 - C-aryl glycoside less susceptible to O-glucosidase degradation^{2,3}
 - Prolonged half-life (~16 hours)³
- Main metabolite inactive, eliminated in urine

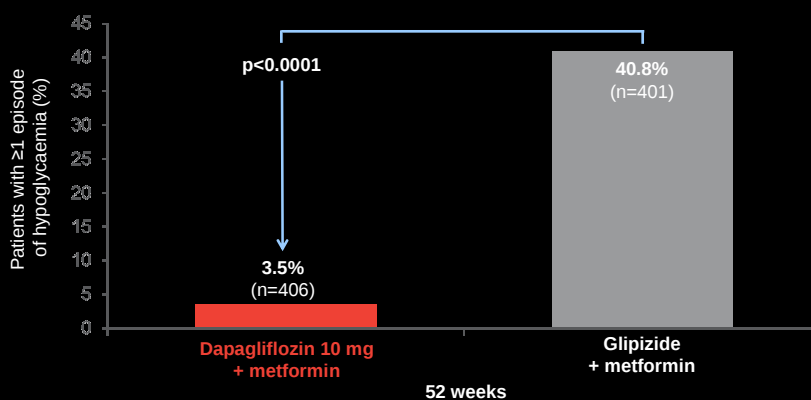
Human Transporters	Dapagliflozin Mean EC ₅₀ ⁴ (nM ± SEM)	Dapagliflozin K _i ¹ (nM ± SEM)
SGLT2	1.12 ± 0.065	0.2 ± 0.06
SGLT1	1391 ± 7	610 ± 180
Selectivity: SGLT2 vs SGLT1	1200	3000

¹Bellamine A. Presented at: *BioMedical Transporters 2009*, Thun Switzerland (9 Aug 2008).

²Meng W et al, *J Med Chem* (2008) 51:1145. ³Washburn W, *J Med Chem* (2008) 52:1785.

⁴Radioactive substrate assay; n=16-18 experiments. From Han et al, *Diabetes* (2008) 57:1723.

Lower incidence of hypoglycaemia with dapagliflozin compared with a sulphonylurea



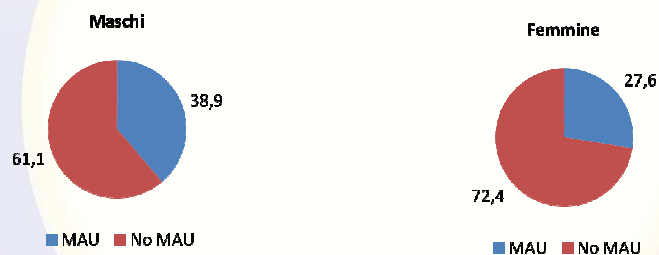
Nauck MA, et al, *Diabetes Care* 2011;34:2015-22.

Grazie per l'attenzione

Grazie per l'attenzione



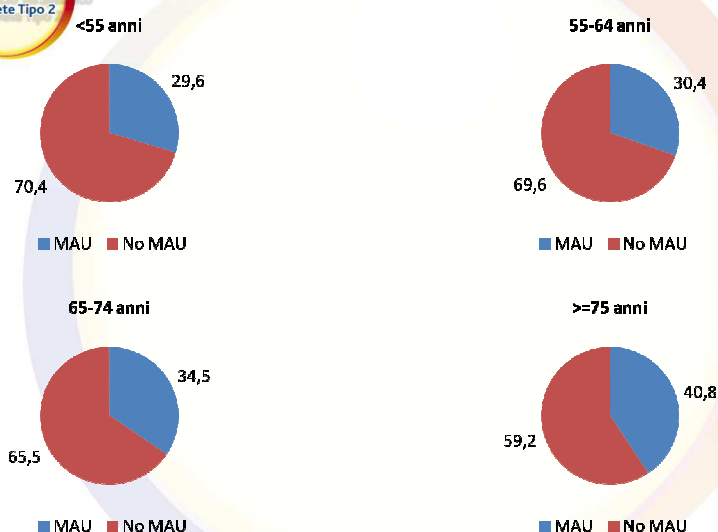
Distribuzione della popolazione divisa per sesso in accordo alla presenza di MAU (%)



La prevalenza di MAU risulta più elevata nei maschi, oltre un terzo dei quali ne risulta affetto. Fra le donne la MAU è presente in una su quattro.



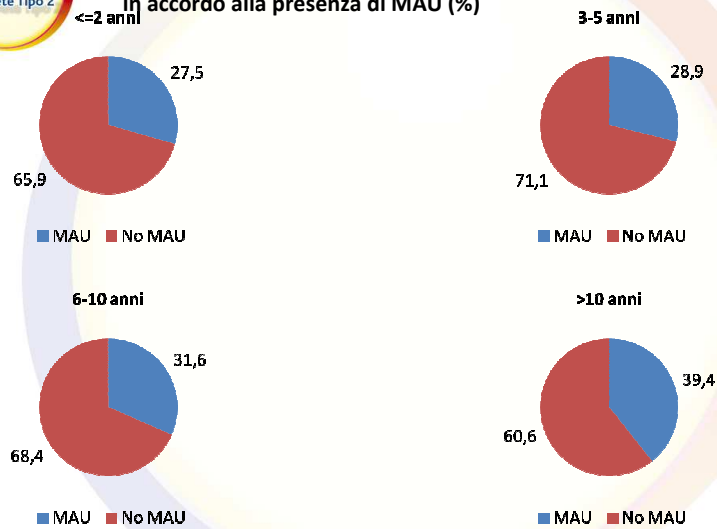
Distribuzione della popolazione divisa per classi di età in accordo alla presenza di MAU (%)



La prevalenza di MAU cresce con l'età, fino a interessare oltre il 40% dei pazienti di età superiore a 75 anni.



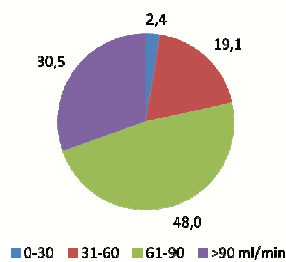
Distribuzione della popolazione divisa per classi di durata del diabete in accordo alla presenza di MAU (%)



La prevalenza di MAU cresce con la durata del diabete, fino a interessare quasi il 40% dei pazienti con durata superiore ai 10 anni. Tuttavia, anche fra i pazienti con diagnosi recente, più di uno su quattro presenta MAU.

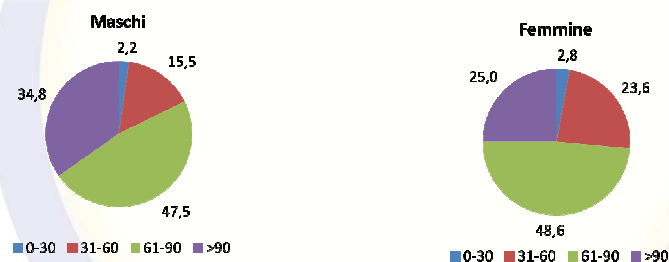


Distribuzione della popolazione per classi di filtrato glomerulare (%)



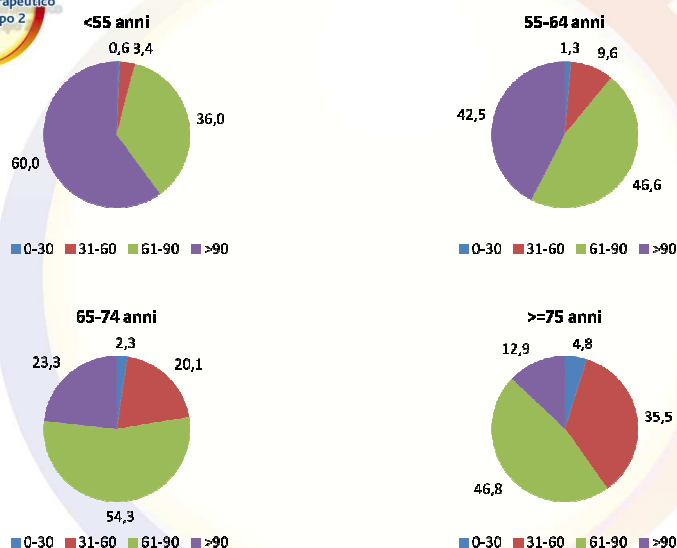
Circa un paziente su cinque presenta una significativa riduzione del filtrato glomerulare.

Distribuzione della popolazione divisa per sesso e per classi di filtrato glomerulare (%)



Al contrario della MAU, una riduzione significativa del GFR risulta più comune fra le donne, delle quali una su quattro presenta un filtrato glomerulare ≤ 60 ml/min.

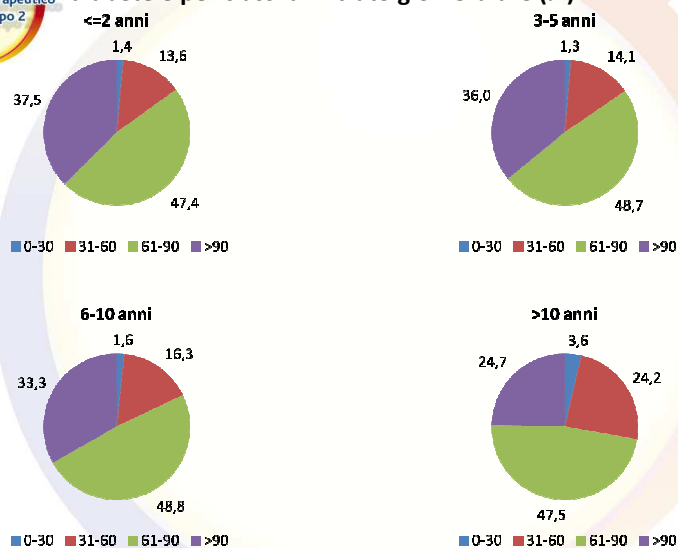
Distribuzione della popolazione divisa per classi di età e per classi di filtrato glomerulare (%)



Il GFR si riduce in modo molto marcato con l'età. Mentre al di sotto dei 55 anni solo il 4% dei pazienti presenta un GFR ≤ 60 ml/min, la percentuale sale all'aumentare dell'età, fino a raggiungere il 40% al di sopra dei 75 anni.



Distribuzione della popolazione divisa per classi di durata del diabete e per classi di filtrato glomerulare (%)



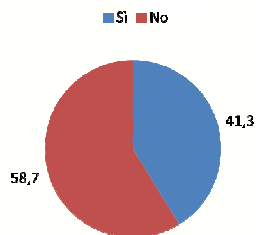
Fra i pazienti con diagnosi recente, una riduzione significativa del GFR risulta presente nel 15% dei casi. La percentuale aumenta con la durata del diabete, fino a raggiungere il 27.8% nei soggetti con durata del diabete >10 anni.



Indicatori di processo



Soggetti monitorati per MAU (%)



Compressivamente, il monitoraggio della MAU è risultato eseguito nell'anno indice (2009) nel 41.3% dei pazienti.

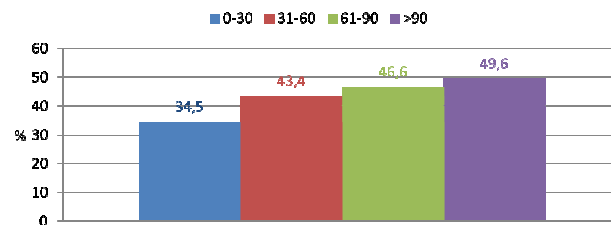
Il percorso: esecuzione di alcuni esami/visite specialistiche in diabetici; Torino 2003-2004

Esame	% a 1 anno	% a 2 anni
HbA1c	71,0	80,1
Colesterolo	64,7	80,3
Trigliceridi	62,8	79,3
Microalbuminuria	31,0	46,8
Creatininemia	69,1	82,4
V. diabetologica	67,5	73,3
V. cardiologica	33,3	50,6
V. oculistica	23,6	37,9

MAU



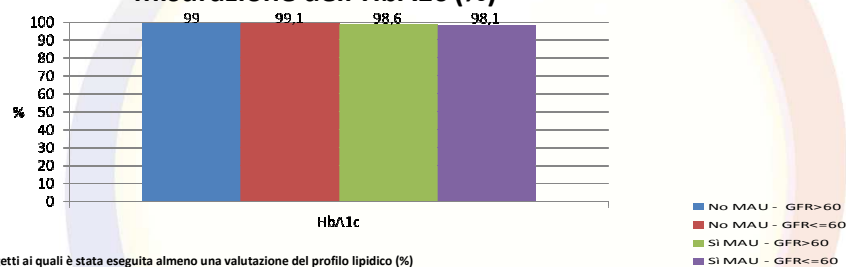
Percentuale di pazienti monitorati per la MAU in accordo alle classi di GFR (%)



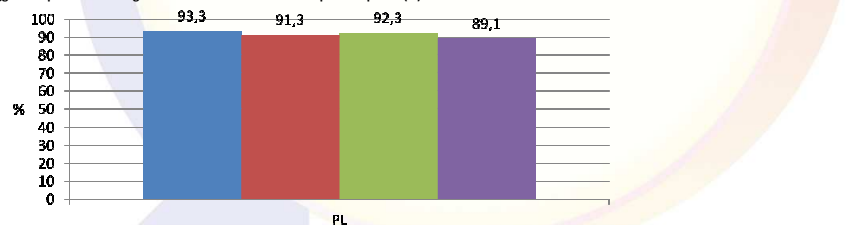
Il monitoraggio della MAU è risultato inversamente associato all'entità della riduzione del GFR. Mentre fra i soggetti con GFR nella norma uno su due è stato sottoposto a monitoraggio della MAU, tra quelli con riduzione severa la proporzione scende a uno su tre.



Indicatori di processo in accordo alla microalbuminuria e alla riduzione del GFR Soggetti ai quali è stata eseguita almeno una misurazione dell'HbA1c (%)



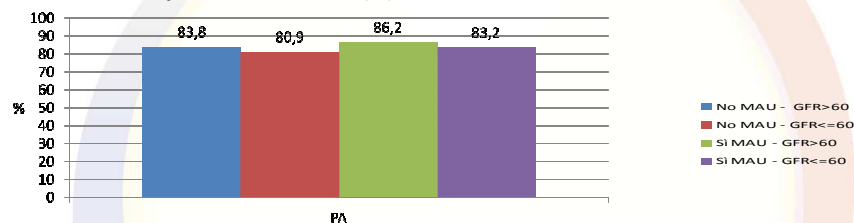
Soggetti ai quali è stata eseguita almeno una valutazione del profilo lipidico (%)



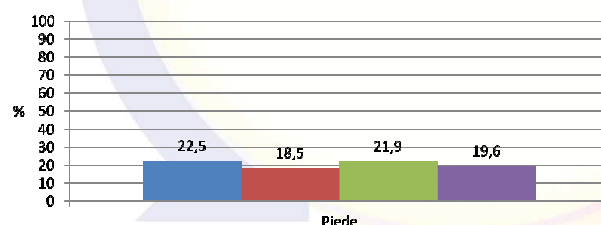


Indicatori di processo in accordo alla microalbuminuria e alla riduzione del GFR:

Soggetti ai quali è stata eseguita almeno una misurazione della pressione arteriosa (%)



Soggetti monitorati per il piede (%)



TAKE HOME MESSAGE

La presenza di eGFR ridotto parrebbe ridurre lo screening della MAU

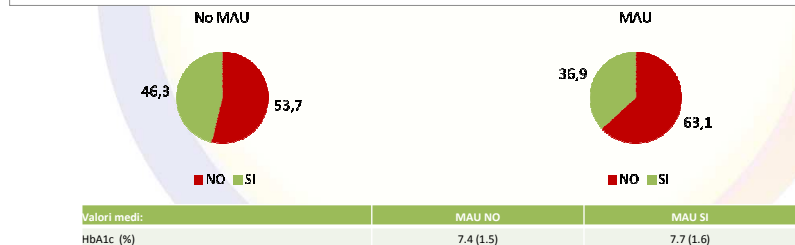
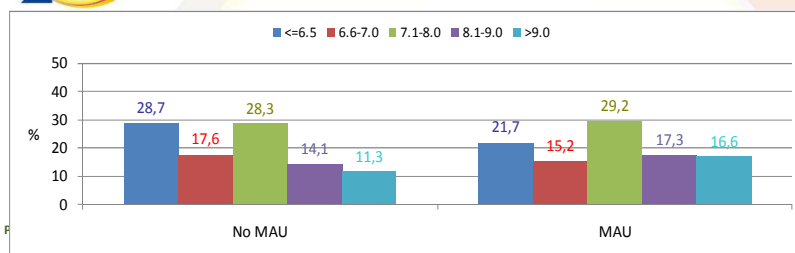
La frequenza di controllo di HbA1c, PA e lipidi è sovrapponibile ai pazienti senza danno renale

Indicatori di outcome intermedio

Indicatori di outcome intermedio in accordo alla presenza di MAU

Controllo metabolico

Andamento per classi dell'HbA1c (normalizzata a 6.0) (%)



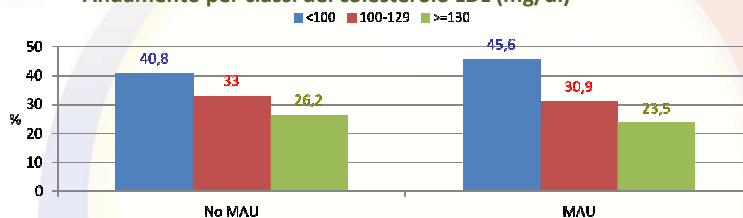
I pazienti con MAU presentano un peggior controllo metabolico, sia in termini di valori medi, che di percentuale di pazienti a target. Inoltre, fra i soggetti con MAU è più elevata la quota con valori di HbA1c particolarmente elevati; infatti quasi il 17% dei pazienti con MAU presenta valori di HbA1c >9.0%.



Indicatori di outcome intermedio in accordo alla presenza di MAU

Controllo lipidico

Andamento per classi del colesterolo LDL (mg/dl)



Fra i pazienti con MAU risulta lievemente maggiore la percentuale di soggetti a target.

Valori medi:		No MAU	MAU
Colesterolo totale (mg/dl)		187.8 (39.9)	185.1 (42.3)
Colesterolo HDL (mg/dl)	M	47.1 (12.5)	45.3 (12.4)
	F	64.2 (14.0)	51.5 (14.0)
Colesterolo LDL (mg/dl)		109.7 (33.8)	106.3 (34.7)
Trigliceridi (mg/dl)		141.4 (97.5)	160.0 (122.4)

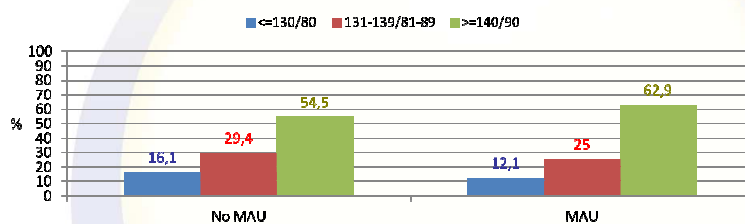
La presenza di MAU si associa al quadro dislipidemico tipico della sindrome metabolica, vale a dire a livelli più elevati di trigliceridi e livelli più bassi di colesterolo HDL, mentre non si evidenziano differenze per quanto riguarda colesterolo totale e LDL.



Indicatori di outcome intermedio in accordo alla presenza di MAU

Controllo pressorio

Andamento per classi della pressione arteriosa (mmHg)



La presenza di MAU si associa ad una percentuale più elevata di soggetti con valori pressori francamente elevati.

Valori medi		No MAU	MAU
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)		138.1 (18.4)	142.3 (19.9)
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)		78.7 (9.6)	79.7 (10.2)

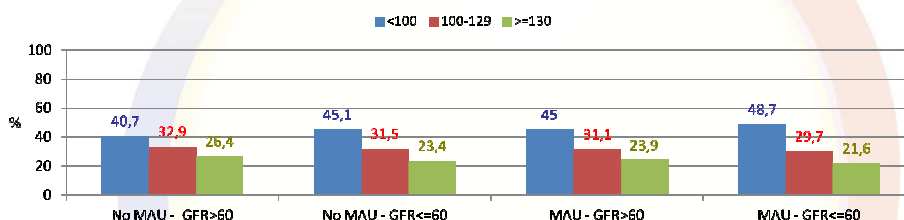
La presenza di MAU si associa a valori più elevati sia sistolici che diastolici.



Indicatori di outcome intermedio in accordo alla presenza di MAU e di riduzione del GFR

Controllo lipidico

Andamento per classi del colesterolo LDL (mg/dl)



La quota di pazienti a target cresce al crescere della severità del danno renale.

	No MAU GFR>60	No MAU GFR<=60	MAU GFR>60	MAU GFR<=60
Valori medi:				
Colesterolo totale (mg/dl)	187.8 (40.0)	186.0 (40.8)	185.3 (42.2)	183.8 (43.0)
Colesterolo HDL (mg/dl)				
M	47.3 (12.5)	44.4 (12.1)	45.8 (12.4)	43.5 (12.1)
F	54.5 (14.1)	52.6 (13.9)	52.1 (13.8)	50.3 (14.0)
Colesterolo LDL (mg/dl)	109.9 (33.8)	106.4 (34.2)	106.9 (34.7)	104.0 (34.7)
Trigliceridi (mg/dl)	139.3 (99.2)	153.3 (88.5)	156.4 (129.0)	169.4 (110.7)

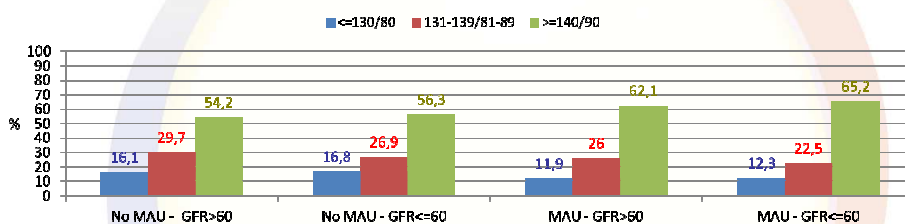
I parametri del profilo lipidico tipici della sindrome metabolica (trigliceridi e HDL) tendono a peggiorare con il peggioramento della funzionalità renale, ma sono analoghi in presenza di sola MAU o di sola riduzione del filtrato.



Indicatori di outcome intermedio in accordo alla presenza di MAU e di riduzione del GFR

Controllo pressorio

Andamento per classi della pressione arteriosa (mmHg)



La percentuale di soggetti con valori pressori francamente elevati cresce con il deteriorarsi della funzionalità renale, e risulta in generale più marcata in presenza di MAU.

Valori medi	No MAU GFR>60	No MAU GFR<=60	MAU GFR>60	MAU GFR<=60
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	137.8 (18.3)	139.3(18.9)	141.7 (19.5)	143.7 (20.6)
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	79.0 (9.5)	77.4 (9.9)	80.4 (10.1)	78.5 (10.3)

Mentre i valori di pressione sistolica risultano più elevati in presenza di danno renale, soprattutto se coesistono MAU e riduzione del filtrato, i valori di diastolica non presentano un chiaro trend.



TAKE HOME MESSAGE

MAU associata a peggior HbA1c

MAU e peggior eGFR associati a peggior
sistolica

Alterazioni lipidiche più evidenti per HDL e TG