



Seminario
La cura del diabete in Toscana: evidenze ed esiti
Pistoia, 29 settembre 2016

L'epidemiologia dell'insufficienza renale (CKD) nei diabetici

Dott. Alberto Rosati

**S.C. Nefrologia
USL Toscana Centro**

Topics

- Definizione e significato clinico
- Fenotipo e Prevalenza
- Outcome
- Epidemiologia CKD e Diabete in toscana
- CKD Diabete e Mortalità

Topics

- **Definizione e significato clinico**
- Prevalenza e fenotipo
- Outcome
- Epidemiologia CKD e Diabete in toscana
- Mortalità

Il ruolo del rene nel riassorbimento del glucosio

Rene normale

~180L filtered per day by the kidney¹

Average blood glucose of ~100mg/dL²

~180g of glucose filtered per day²

No increase in SGLT2 cotransporters²

Il rene in un paziente con diabete tipo II

Average blood glucose of ~150mg/dL²

~250g of glucose filtered per day²

Increase in SGLT2 cotransporters²

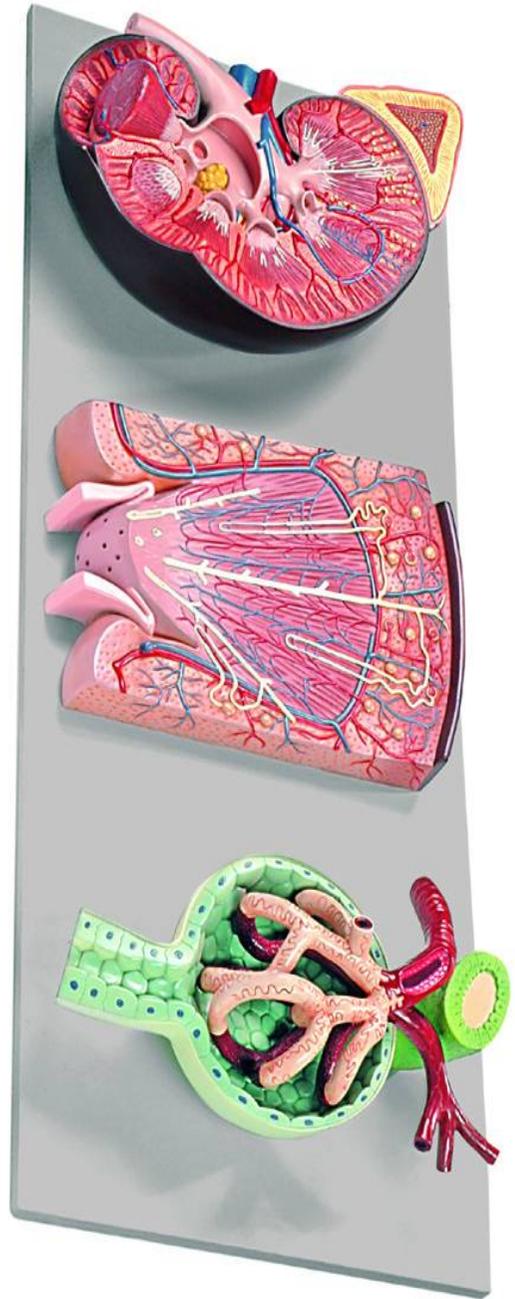
↑ glucose reabsorption and
↓ elimination of glucose in the urine²

Hyperglycaemia

References:

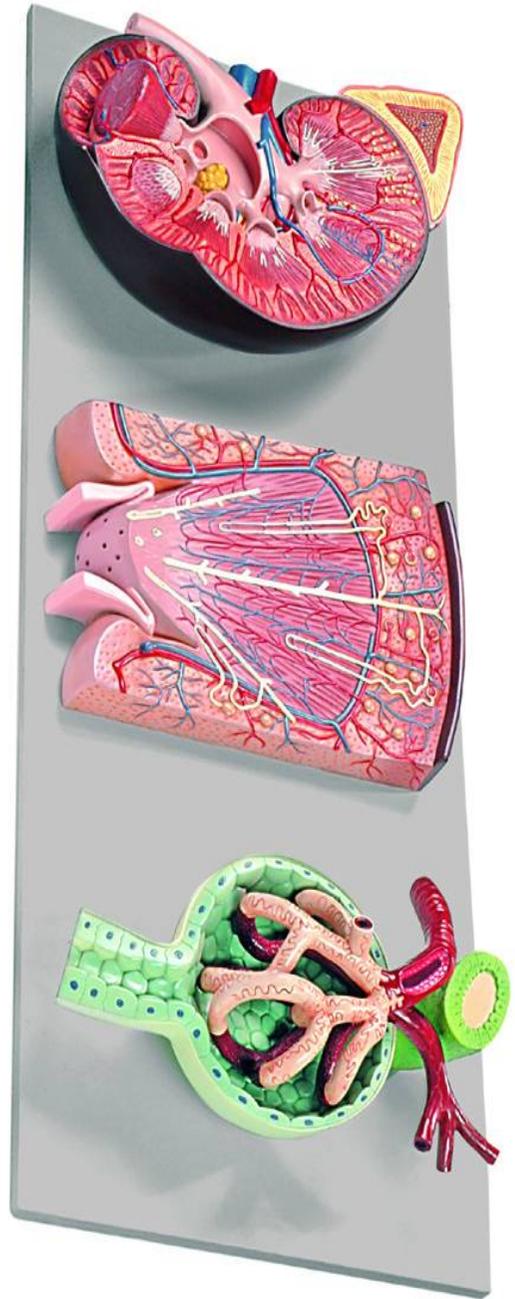
1. DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2012 Jan;14(1):5-14.

2. Clifford J. Bailey. Medscape Education Diabetes & Endocrinology. The Role of the Kidney in Glucose Control.. CME Released: 02/26/2013 ; Valid for credit through 02/26/2014.



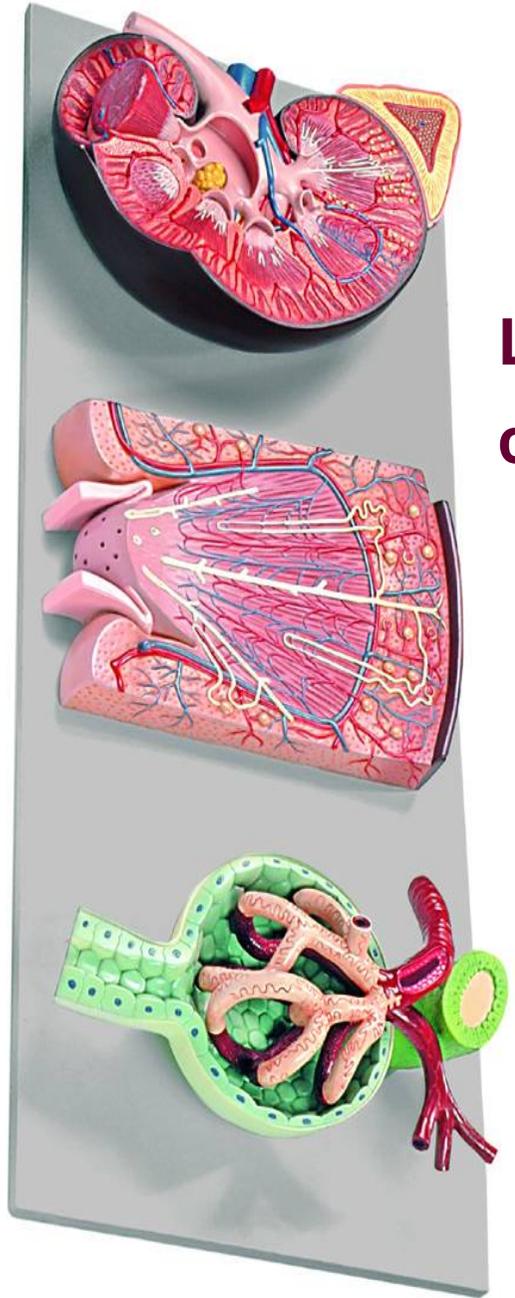
Il ruolo del rene nella gluconeogenesi

- Il rene è coinvolto nella produzione di glucosio (gluconeogenesi)
- 20-25% del rilascio totale di glucosio è attribuito alla gluconeogenesi a livello renale
- L'enzima glucosio-6-fosfatasi è necessario per il rilascio di glucosio ed è presente nei seguenti tessuti:
 - Fegato
 - Corticale renale
 - Epitelio intestinale



Il ruolo del rene nella degradazione dell'insulina

- Il rene svolge un ruolo centrale nel metabolismo dell' insulina
- L'aumento dei livelli di insulina sopprimono la gluconeogenesi nel rene e aumentano la captazione di glucosio da parte del rene
- Da sei a otto unità di insulina sono degradati da un rene sano ogni giorno. Questo è circa il 25% della produzione giornaliera di insulina nel pancreas



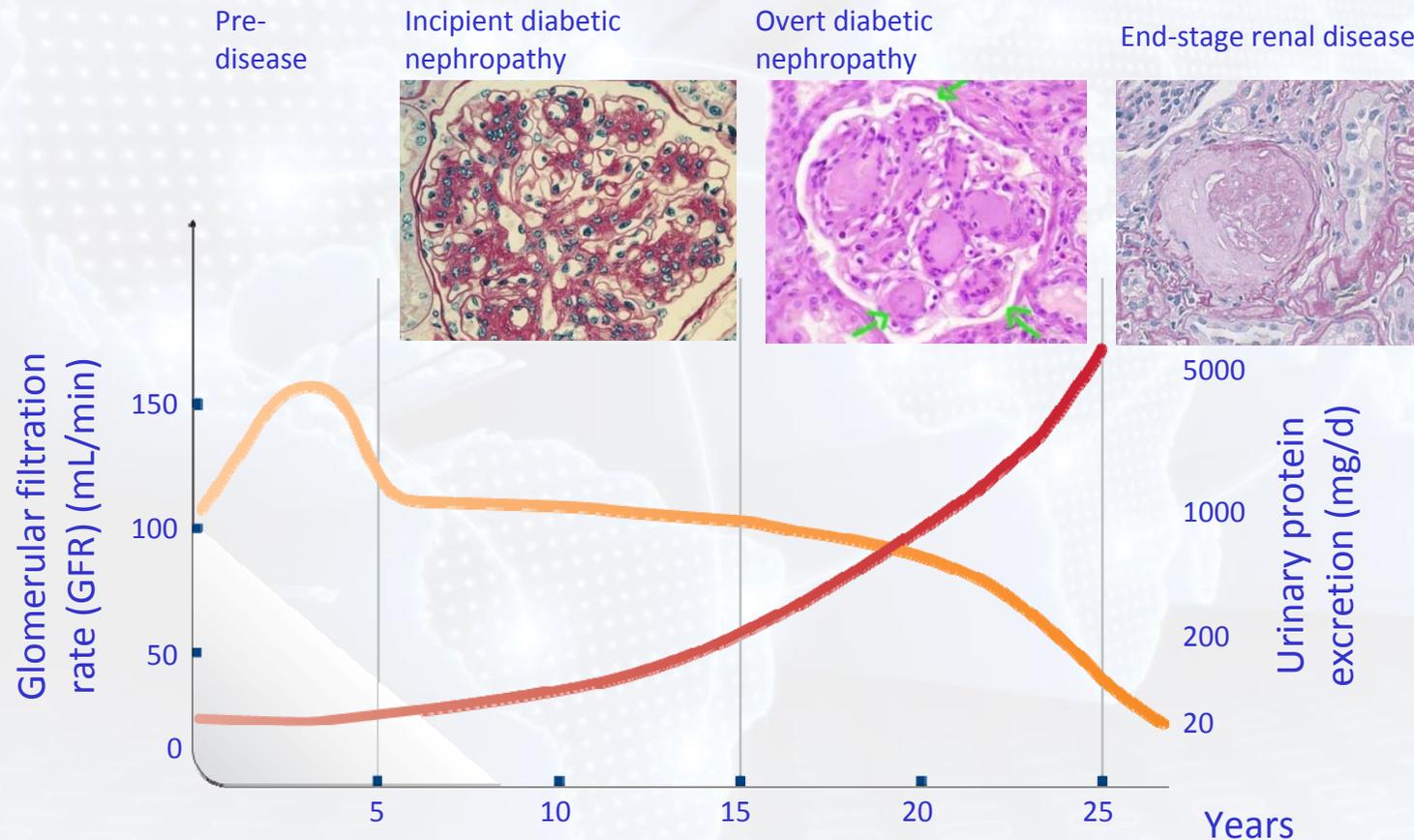
La nefropatia diabetica è una 'sindrome clinica' generalmente caratterizzata da:

- **Albuminuria persistente**
- **Ipertensione arteriosa**
- **Progressivo declino del eGFR**
- **Aumento del rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare**

STORIA NATURALE della NEFROPATIA DIABETICA

	Albuminuria	Pressione arteriosa	GFR	Time course (anni dalla diagnosi del diabete)	Significato del trattamento
Stadio dell'iperfiltrazione	Assente	Normale	Aumentato	Comparsa del diabete	Prevenzione primaria
Stadio latente (clinicamente)	Assente	Normale	Aumentato		
Nefropatia incipiente	30-300 mg/24 ore	Normale, ma in aumento	Normale, ma in riduzione	5-15	Prevenzione secondaria
Nefropatia conclamata	>300 mg/24 ore	Aumentata	Normale o in progressiva riduzione	10-15	Prevenzione terziaria
ESRD	>>>300 mg/24 ore	Aumentata	Ridotto	15-30	

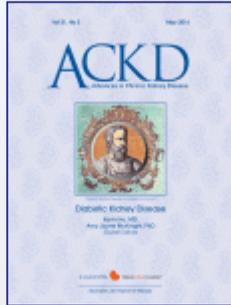
Storia naturale della nefropatia diabetica



Functional	GFR ↑ (90%–95%)	Microalbuminuria, hypertension	Proteinuria, nephrotic syndrome, GFR ↓
Structural	Renal hypertrophy	Mesangial expansion, glomerular basement membrane thickening, arteriolar hyalinosis	Mesangial nodules (Kimmelstiel–Wilson lesions) Tubular-interstitial fibrosis

Topics

- Definizione e significato clinico
- **Fenotipo e Prevalenza**
- Outcome
- Trattamento
- Epidemiologia CKD e Diabete in toscana
- Il percorso ospedale territorio della nefropatia diabetica nell'area fiorentina

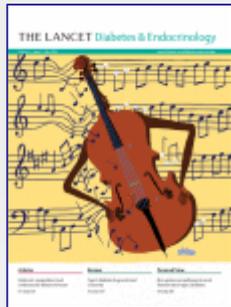


Natural History and Clinical Characteristics of CKD in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus

Sally M. Marshall

....People with progressive CKD but normal albuminuria have predominantly interstitial or vascular changes with much less glomerular changes

Advances in Chronic Kidney Disease Volume 21, Issue 3, May 2014, Pages 267–272



Non-proteinuric pathways in loss of renal function in patients with type 2 diabetes Porrini E, Ruggenti P. et al

.....GFR can start to decline before progression to overt nephropathy. In addition to proteinuria, other risk factors might contribute to GFR deterioration including female sex, obesity, dyslipidaemia (in particular hypertriglyceridaemia), hypertension, and glomerular hyperfiltration, at least in a subgroup of patients. This phenomenon could explain why patients with type 2 diabetes can have renal insufficiency even before the onset of overt nephropathy, and might also suggest why the heterogeneous phenotype of type 2 diabetic renal disease does not necessarily associate with typical histological lesions of diabetic renal disease, unlike in type 1 diabetic renal disease. Patients with renal insufficiency but without albuminuria are usually excluded from randomised clinical trials in overt nephropathy, thus optimum treatment for this group of patients is unknown.....

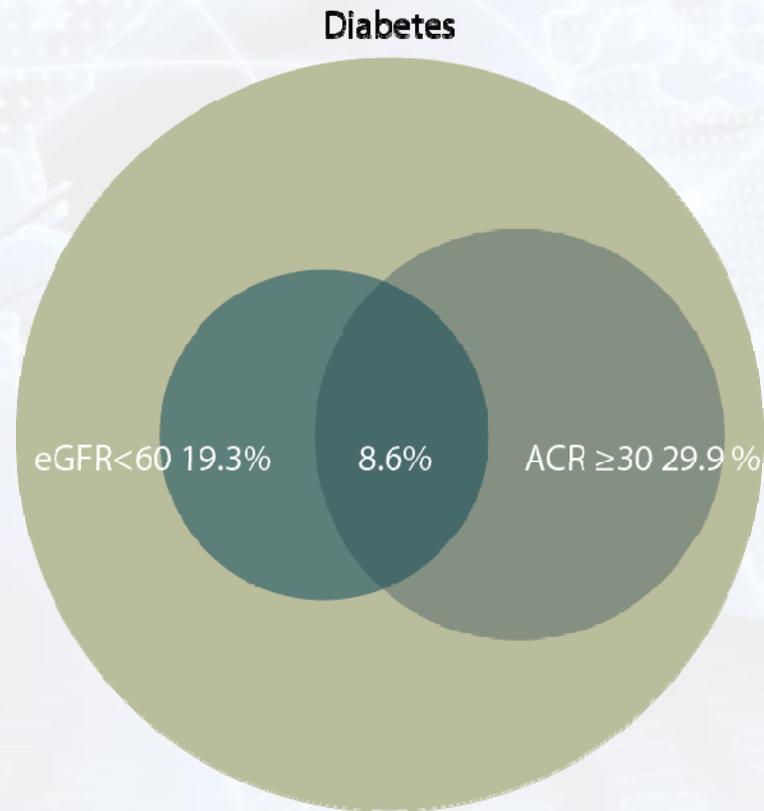
The Lancet Diabetes & Endocrinology Volume 3, Issue 5, May 2015, Pages 382–391

k DOQI

Stadiazione delle nefropatie e prevalenza nella popolazione adulta USA

Stadiazione	Descrizione	FG derivato	Prevalenza
Grado 1	Nefropatia senza danno renale	≥ 90 ml/min/1.7m ² + microalbuminuria	3 %
Grado 2	Danno renale lieve	60 – 89 ml/min + microalbuminuria	3 %
Grado 3	Moderato	30 – 59 ml/min	4 %
Grado 4	Severo	15 – 29 ml/min	0.2 %
Grado 5	Insufficienza renale Terminale	≤ 15 ml/min	0.04 %
TOTALE			~ 10%

Distribution of markers of CKD in NHANES participants with diabetes & hypertension, 2005–2010



NHANES III (1988–1994) & 2005–2010 participants age 20 & older; eGFR calculated using CKD-EPI equation; urine albumin creatinine ratio (ACR).

NHANES participants with eGFR < 60 ml/min/1.73 m², by age & risk factor

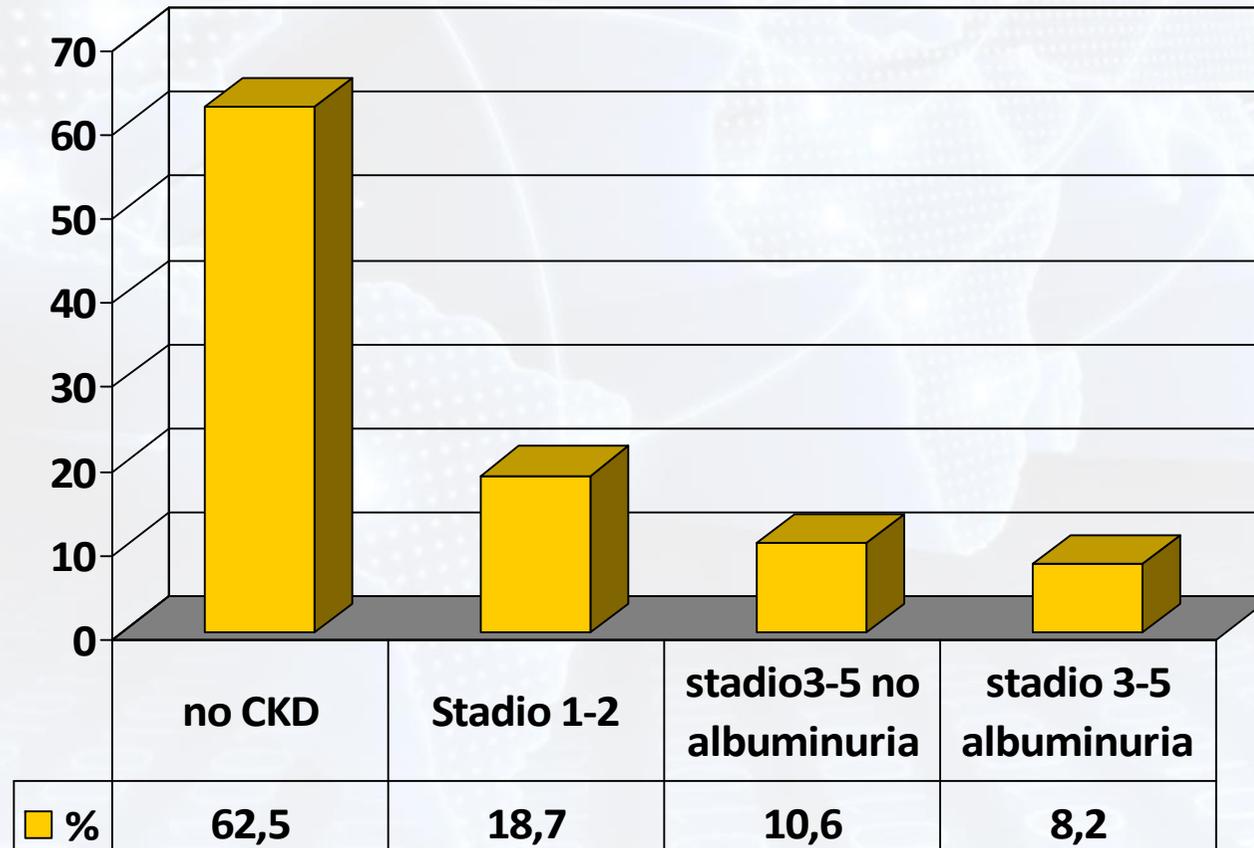


NHANES III (1988–1994) & 2005–2010 participants age 20 & older; f eGFR calculated using CKD-EPI equation. SR: self-reported.

La malattia renale cronica avanzata: storia di una epidemia dimenticata di “non dialisi”



Prevalenza albuminuria in una popolazione di diabetici tipo II (Studio RIACE, 15773 pz)



Topics

- Definizione e significato clinico
- Prevalenza e fenotipo
- **Outcome** (Ovvero cosa significa in termini di rischio per un diabetico avere una qualche forma di danno renale ?)
- Epidemiologia CKD e Diabete in toscana
- Il percorso ospedale territorio della nefropatia diabetica nell'area fiorentina

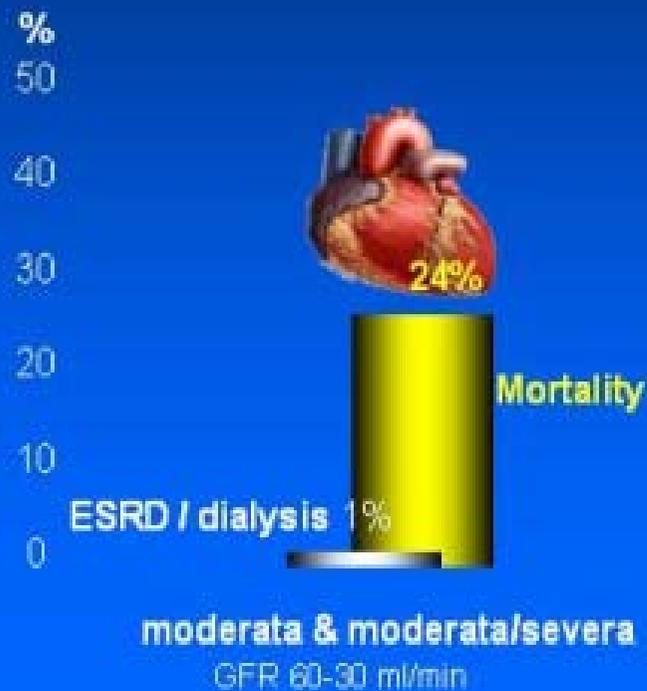
The true risk of CKD is more heart disease than ESRD

DS Keith, JAMA 164: 659, 2004 Oregon University



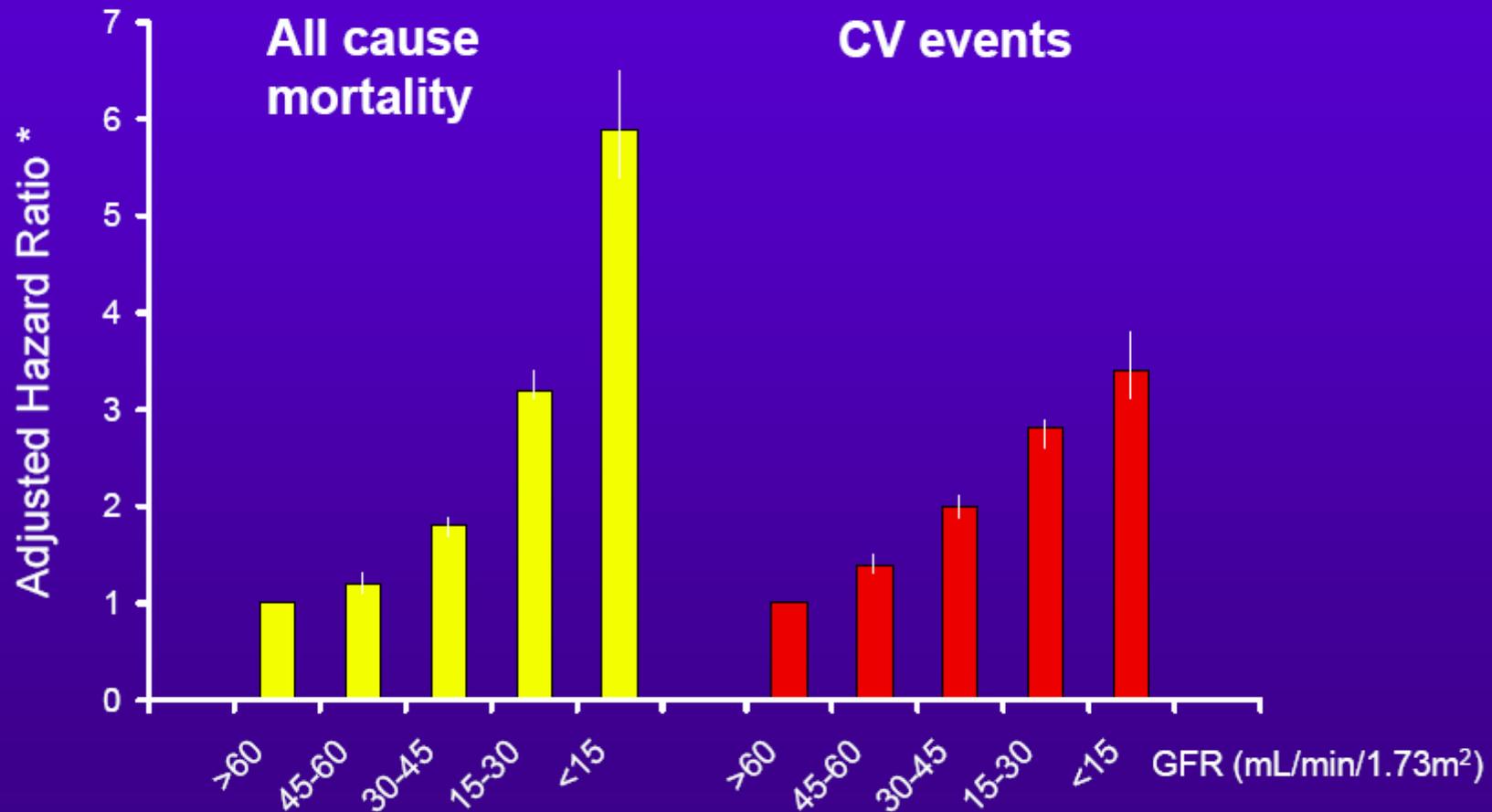
KAISER
PERMANENTE®

~28000 patients GFR <90 ml /min
follow up 5 yrs



eGFR associated with mortality and CV events

- The general population -

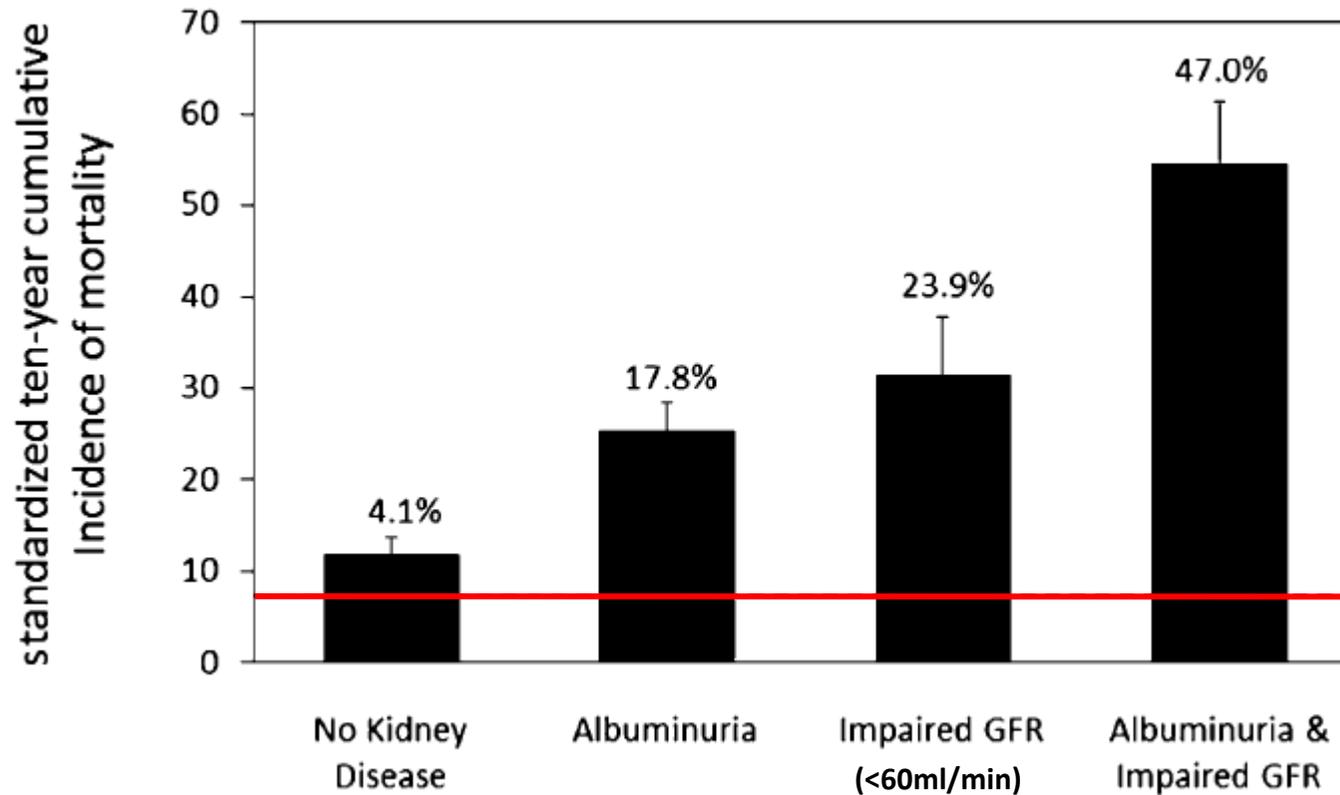


* Adjusted for age, sex, social status, blood pressure, dyslipidemia, diabetes, history of CV events, other co-morbidity, and serum abumin



Kidney Disease and Increased Mortality Risk in Type 2 Diabetes

Maryam Afkarian,* Michael C. Sachs,* Bryan Kestenbaum,* Irl B. Hirsch,[†] Katherine R. Tuttle,*[‡] Jonathan Himmelfarb,* and Ian H. de Boer*



Reference

Ten-year mortality in type 2 diabetes by kidney disease manifestation.

Topics

- Definizione e significato clinico
- Prevalenza e fenotipo
- Outcome
- Trattamento
- **Epidemiologia CKD e Diabete in toscana**
- Il percorso ospedale territorio della nefropatia diabetica nell'area fiorentina

Studio sulla prevalenza di CKD nella popolazione generale e nei pazienti affetti da diabete

Ex ASL di Empoli
popolazione di 238.873 persone

Il 78,07% età >45 aa aveva eseguito esami di laboratorio con determinazione del GFR ultimi 2 anni

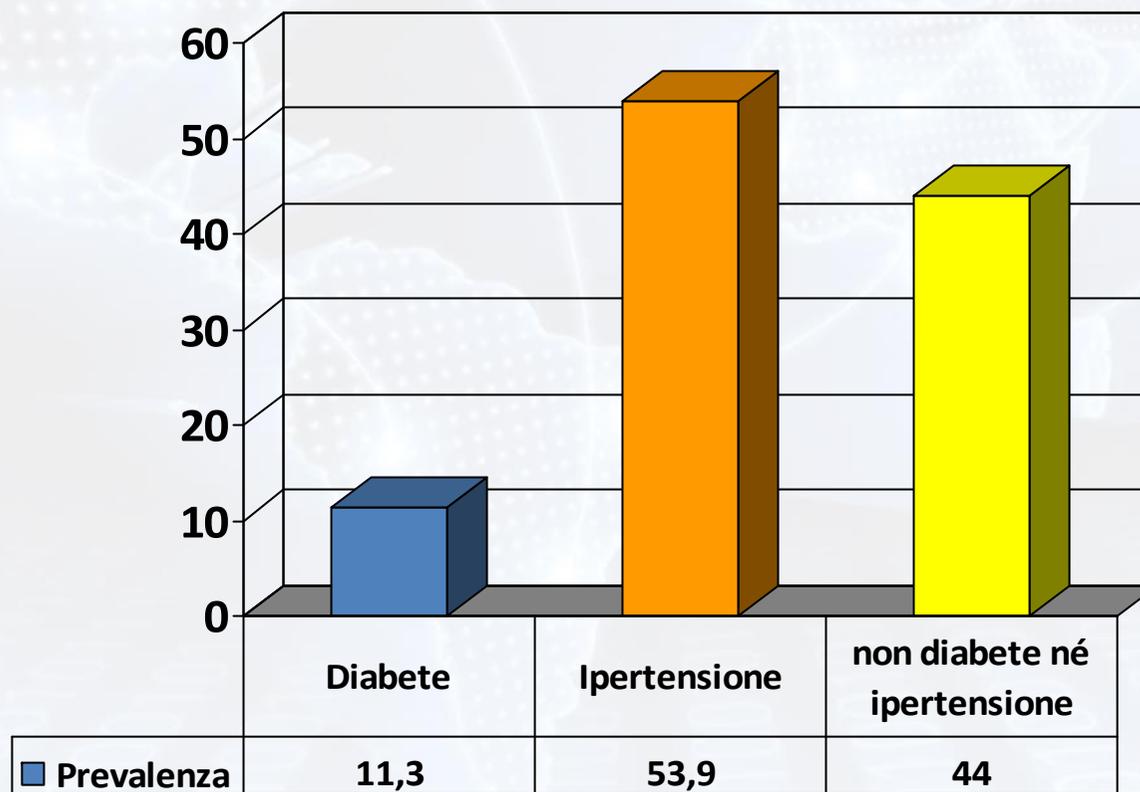
Calcolo prevalenze su popolazione di Empoli e standardizzazione su popolazione toscana.

Diabete 11,3 % della popolazione >45 aa

ipertensione 53,9% della popolazione >45 aa

prevalenza stimata di GFR<60 ml/min (Stadi 3-5) nella popolazione generale di età>45aa

Prevalenza diabete e ipertensione nella popolazione in studio

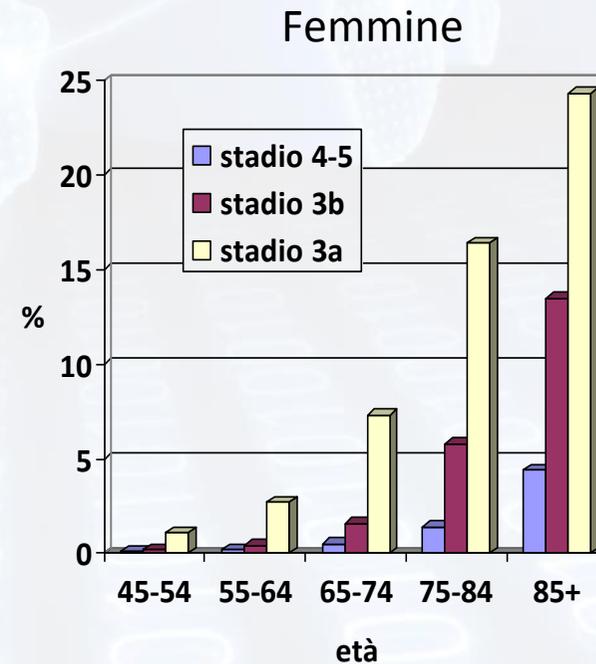
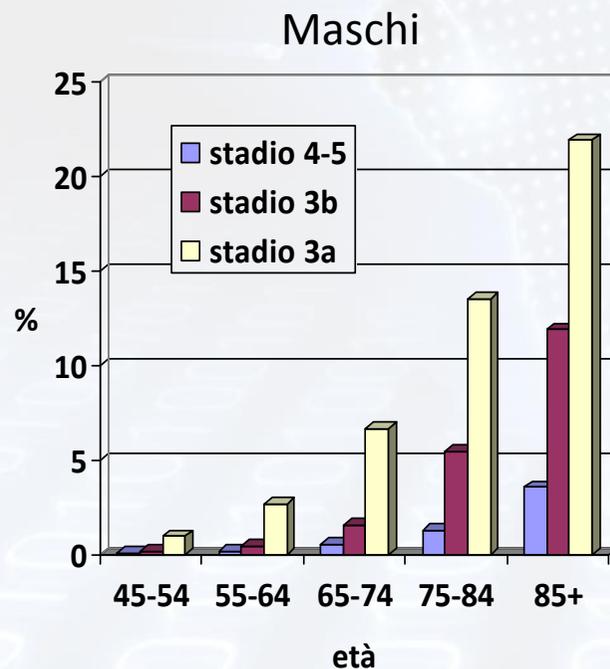


Prevalenza CKD

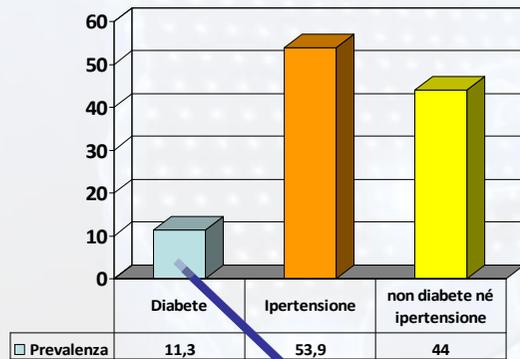
Popolazione Toscana

N. 79.277 assistiti (78,1% popolazione ultra45enne residente) con almeno un esame della creatininemia nel biennio

- Prevalenza di CKD stadio 3-5nd stimata nella popolazione 45+:
 - Stadio 3a: **7,1%** (6,1% nei maschi e 8,0% nelle femmine)
 - Stadio 3b: **2,6%** (2,2% nei maschi e 2,9% nelle femmine)
 - Stadio 4-5: **0,8%** (0,7% nei maschi e 0,9% nelle femmine)
 - Stadio 3-5nd: **10,5%** (9,0% nei maschi e 11,7% nelle femmine)

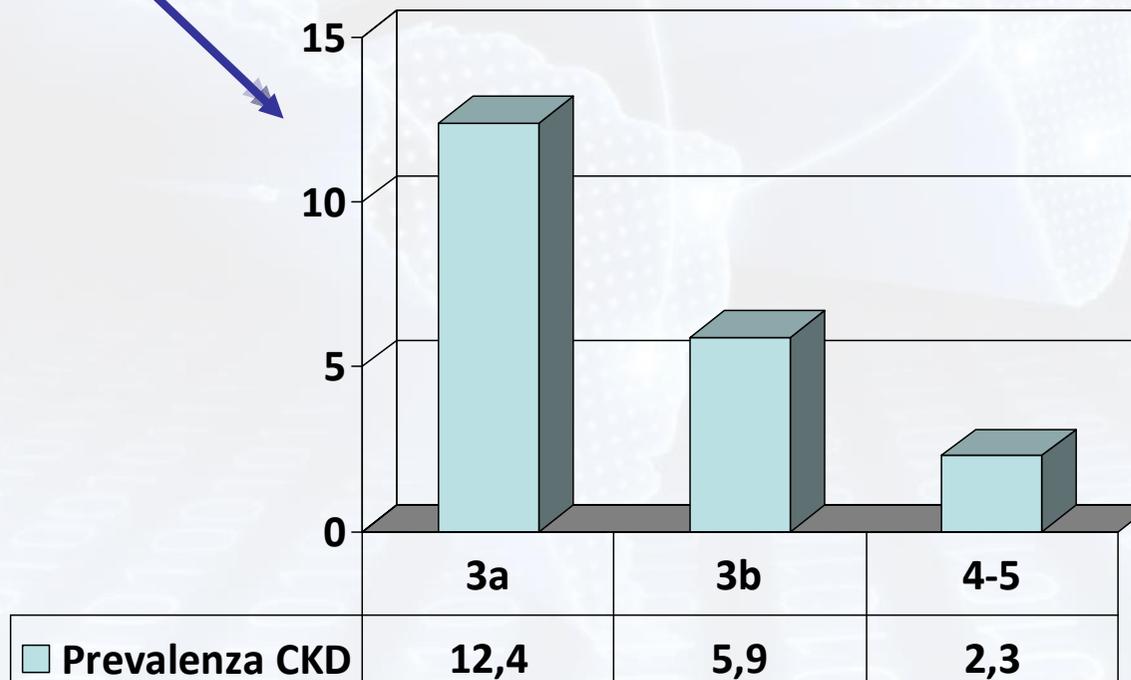


Prevalenza CKD stadi 3-5 nei diabetici

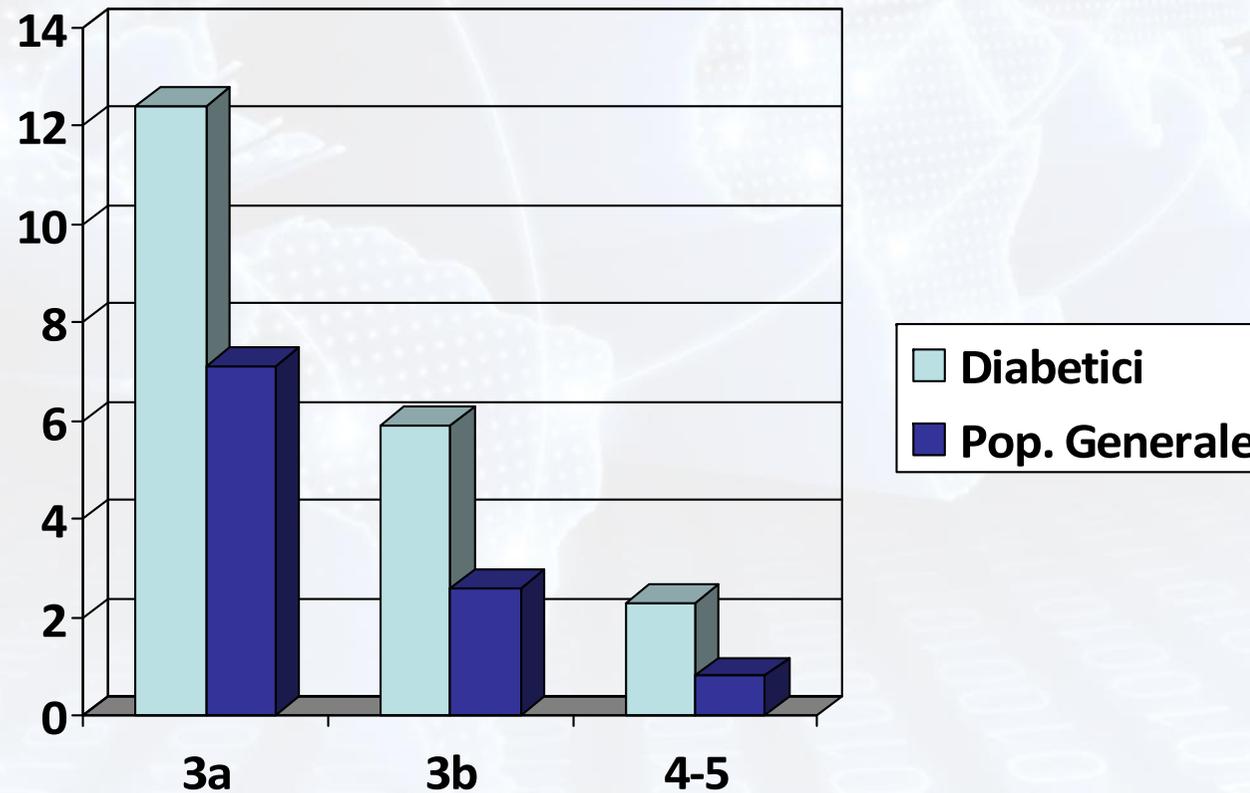


Diabete 11,3 % della popolazione >45 aa

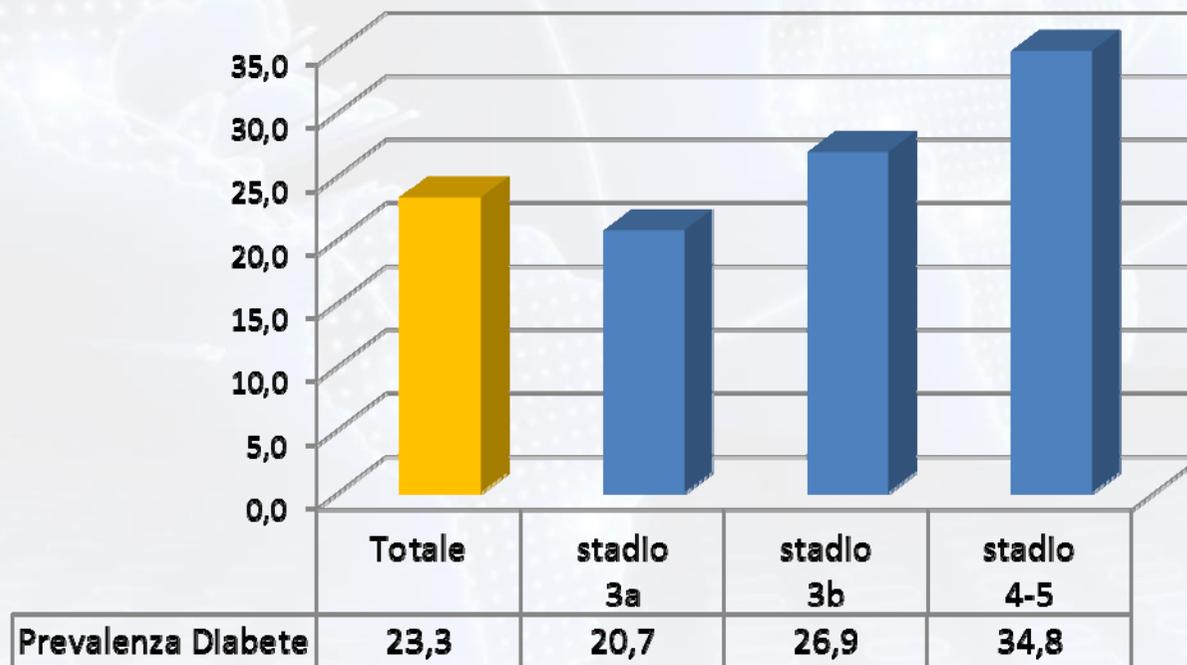
GFR<60 ml/min era presente nel 20,5% dei pazienti diabetici >45aa



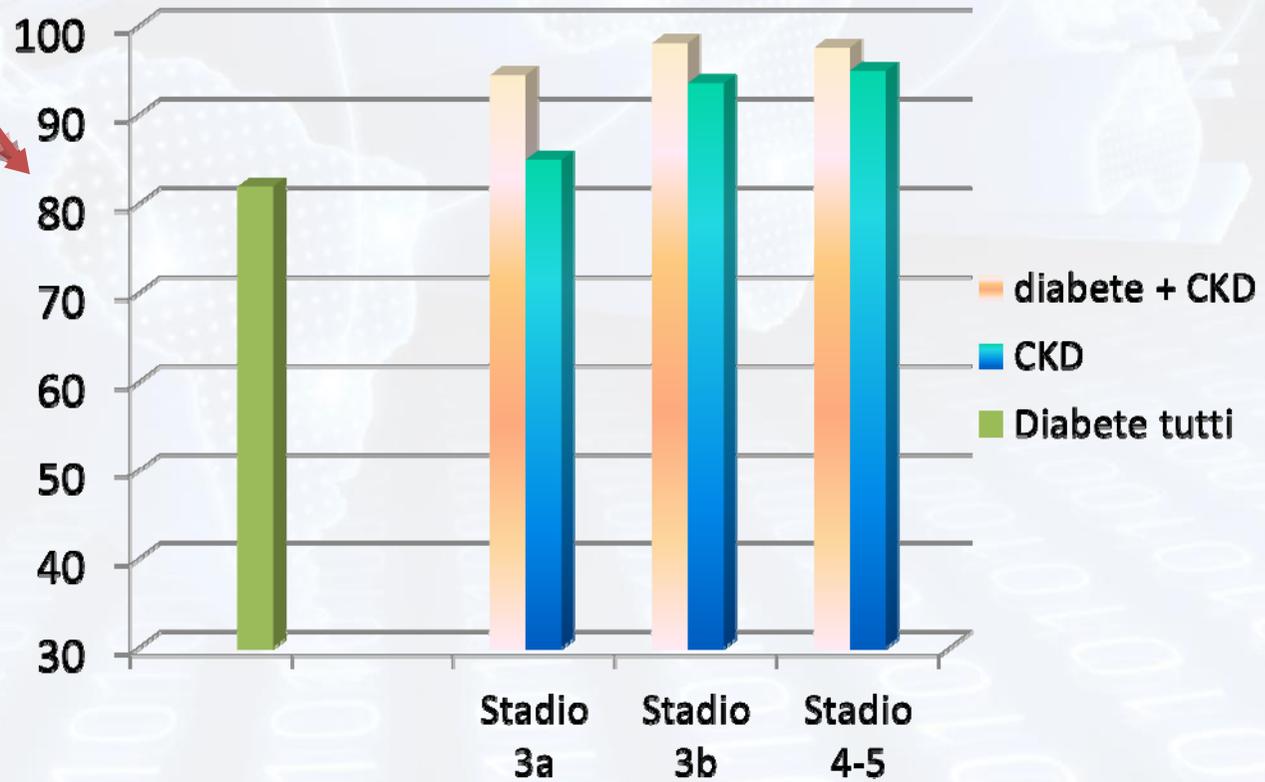
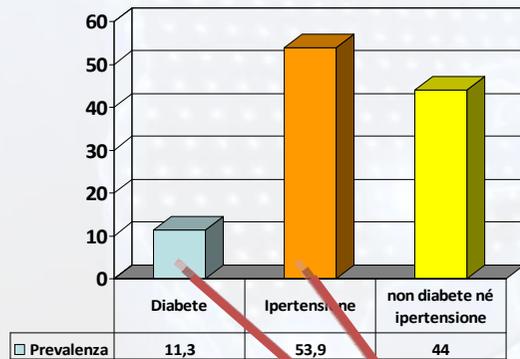
Prevalenza CKD stadi 3-5 nei diabetici vs popolazione generale



Prevalenza diabete nella popolazione con CKD stadio 3-5



Percentuale di ipertesi in relazione a Diabete e CKD



Prevalenza CKD

Popolazione che ha effettuato l'esame

Non diabetici non ipertesi

Prevalenza GFR < 60 ml/min: 3,2%

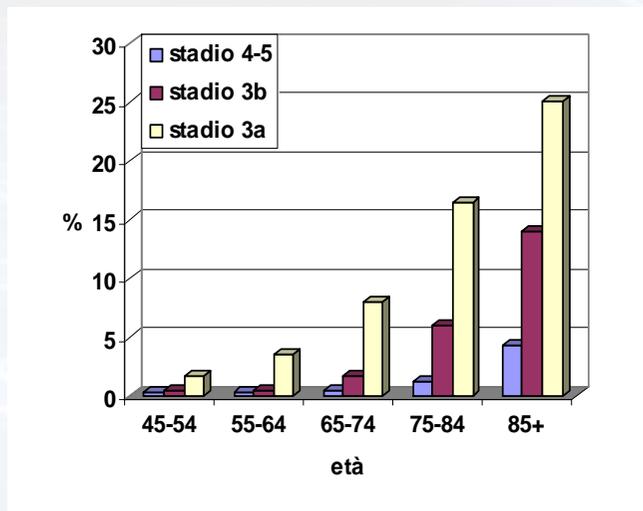
Ipertesi non diabetici

Prevalenza GFR < 60 ml/min: 15,9%

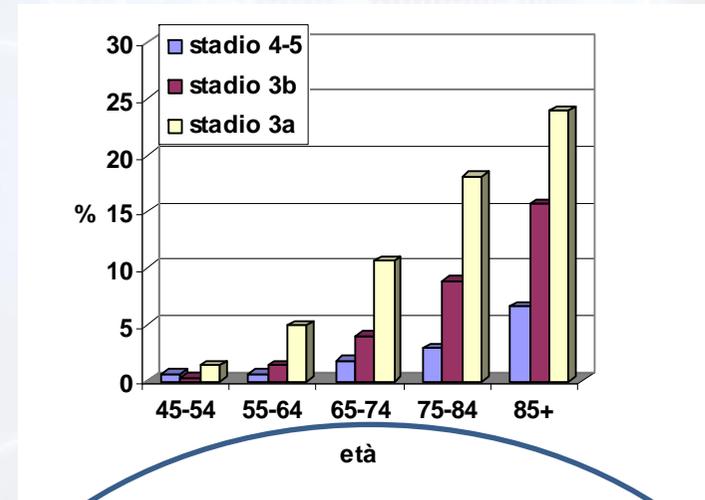
Diabetici

Prevalenza GFR < 60 ml/min: 20,5%

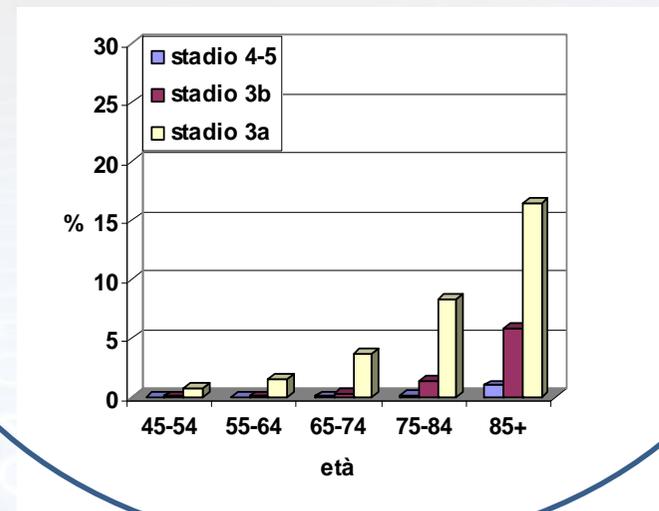
Ipertesi non diabetici



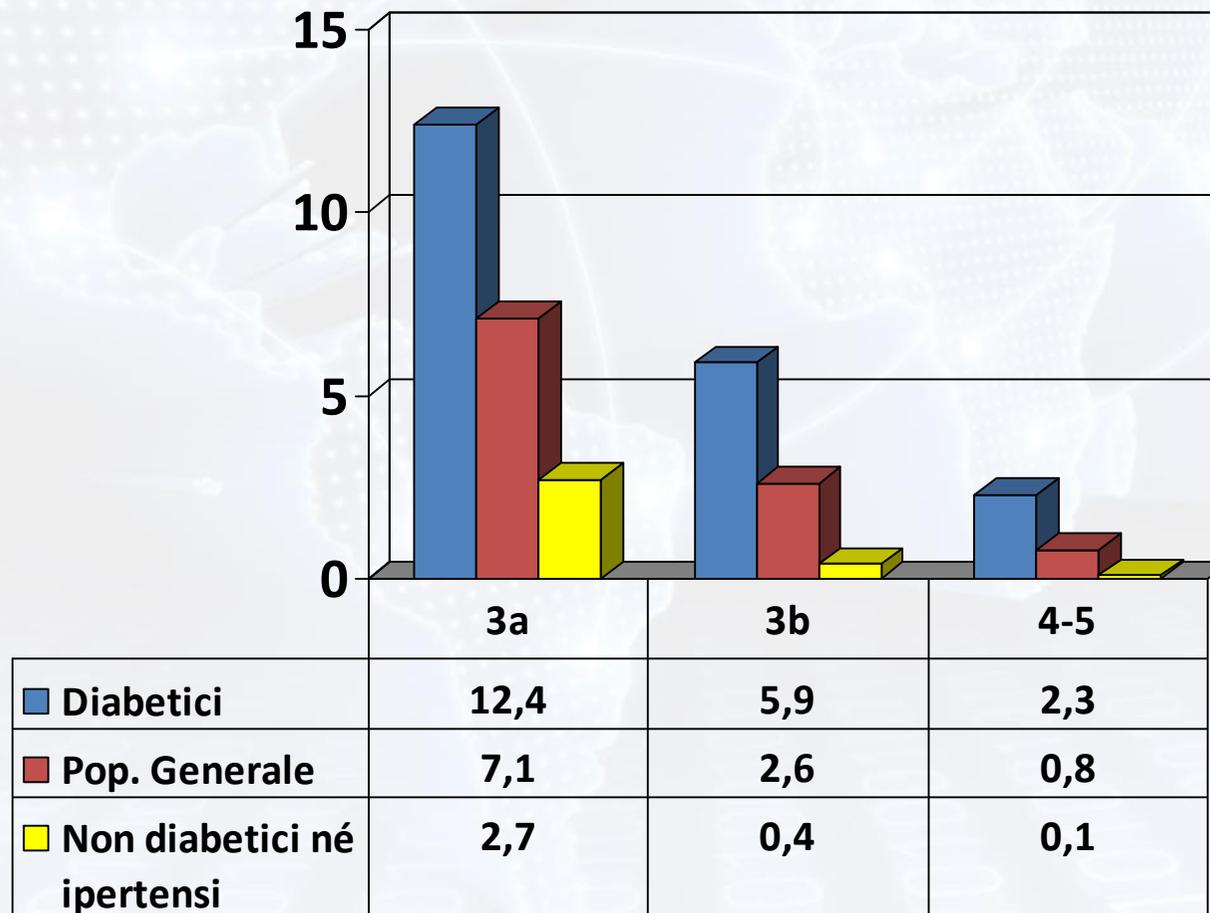
Diabetici



Non diabetici non ipertesi



Prevalenza CKD stadi 3-5 nei diabetici vs popolazione generale

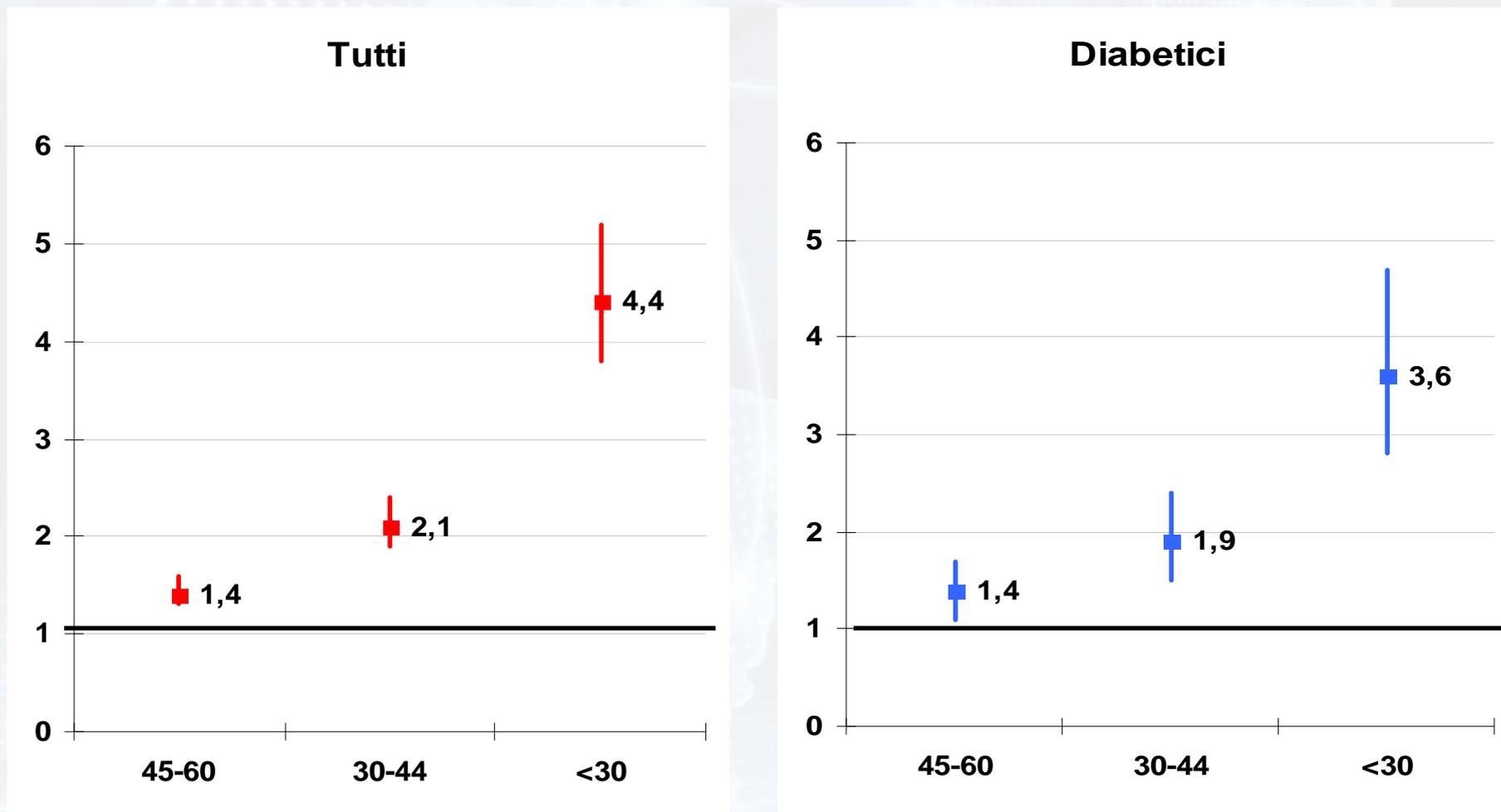


Topics

- Definizione e significato clinico
- Fenotipo e Prevalenza
- Outcome
- Epidemiologia CKD e Diabete in toscana
- **CKD Diabete e Mortalità**

Malattia renale cronica: Rischio Relativo di morte per tutte le cause in relazione ai livelli di GFR

(aggiustato per fattori di confondimento, gruppo di confronto GFR>60 ml/min)



DIABETE	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
45-60	1,376531	,1416794	3,10	0,002	1,125061	1,684208
30-44	1,877971	,2189629	5,40	0,000	1,494316	2,360126
<30	3,603663	,483486	9,56	0,000	2,770401	4,687548

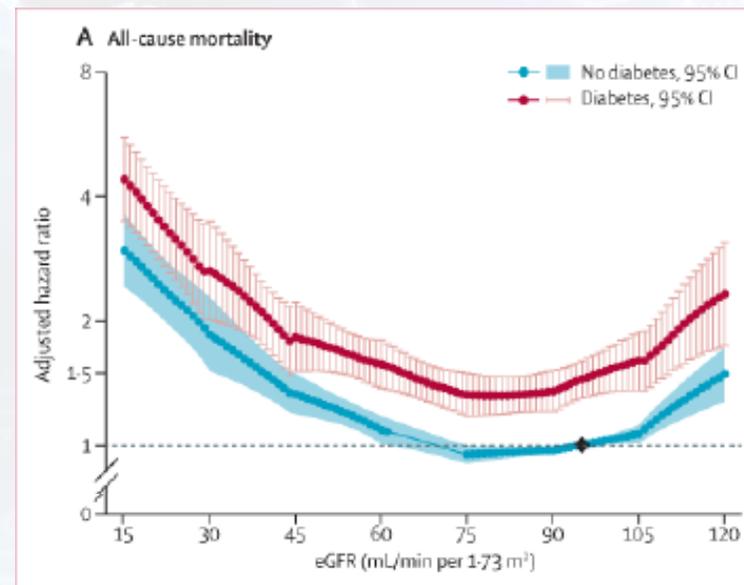
THE LANCET

"The Series describes three main strategies to improve outcomes in patients with bacterial meningitis: early recognition and initiation of antibiotics, optimisation of bacterial killing, and reduction of the inflammatory response in the subarachnoid space."

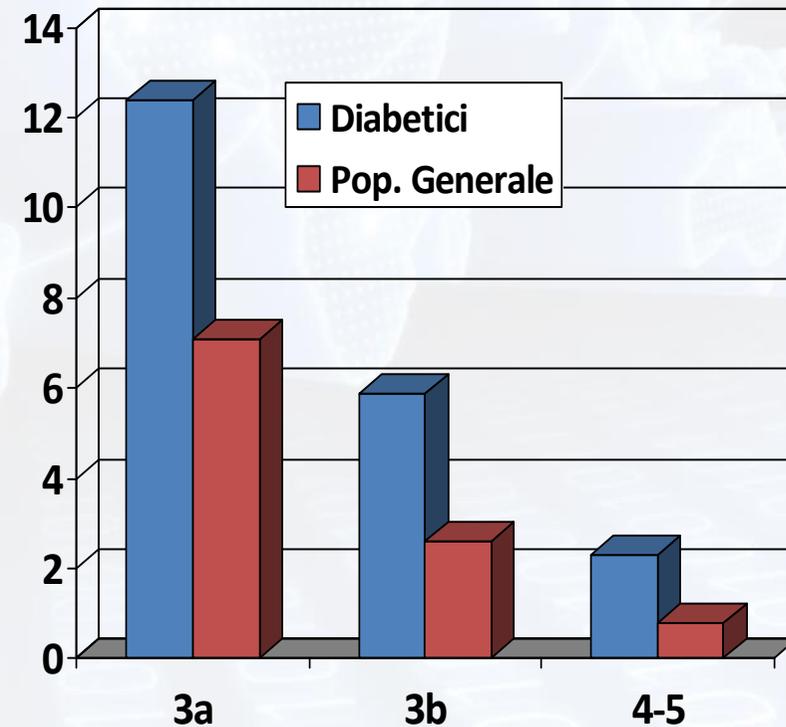
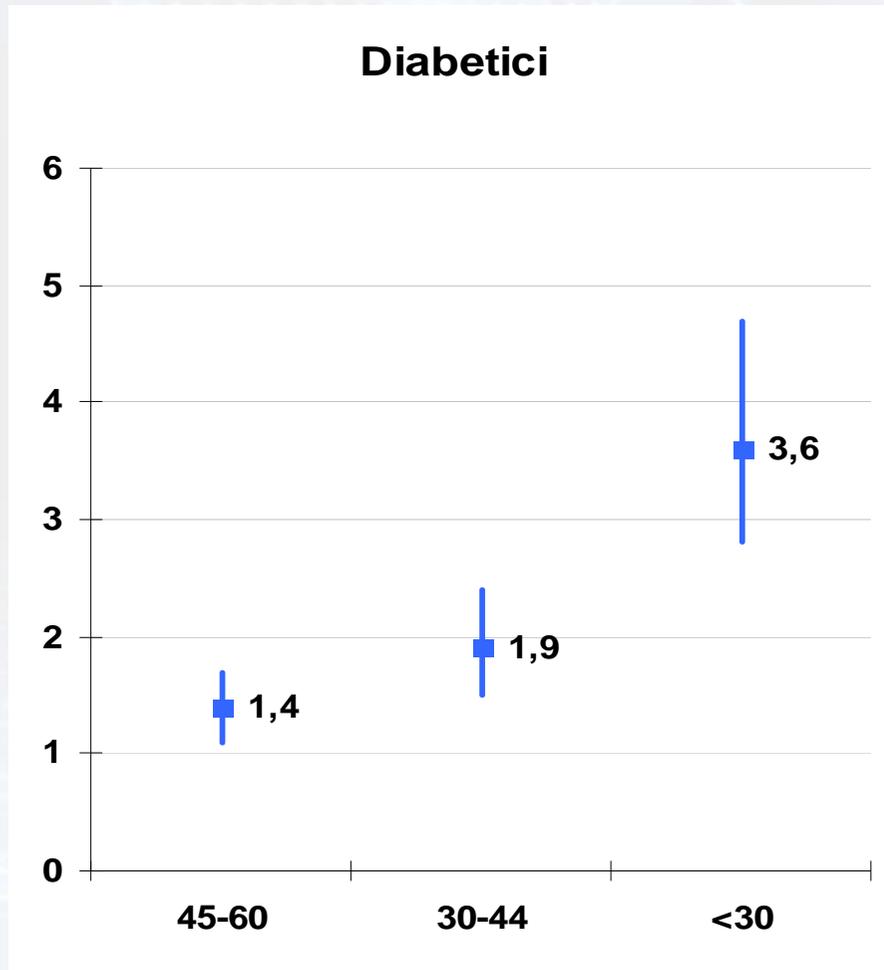
Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis

Caroline S Fox,

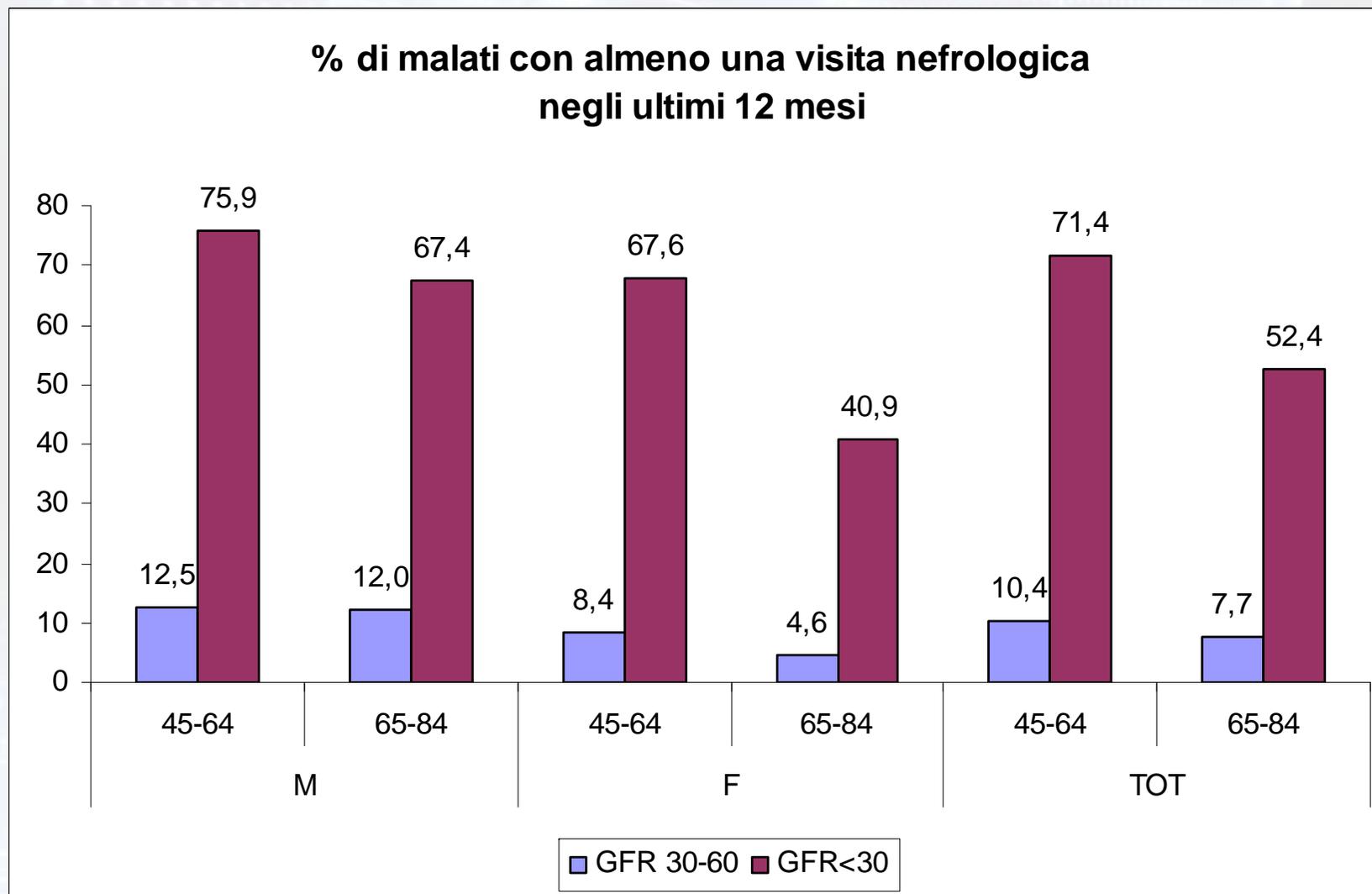
National Heart, Lung, and Blood Institute's Framingham Heart Study and the Center for Population Studies Framingham, MA, USA



Malattia renale cronica: Rischio Relativo di morte per tutte le cause nel paziente diabetico in relazione ai livelli di GFR (aggiustato per fattori di confondimento, gruppo di confronto GFR>60 ml/min)



Gli indicatori calcolati sui casi prevalenti



Conclusioni

- Il fenotipo del danno renale in corso di Diabete è molto cambiato negli ultimi anni per i cambiamenti demografici e i trattamenti
- L'albuminuria non è più la manifestazione unica e prevalente della nefropatia diabetica, sta crescendo la prevalenza del fenotipo non proteinurico con riduzione del GFR
- I dati internazionali riportano un 40% di interessamento renale nel diabetico con un 20% di persone con $\text{GFR} < 60$ ml/min
- In questa popolazione il maggior pericolo non è tanto la dialisi quanto la mortalità precoce e gli eventi CV

Conclusioni

- Nello nostro studio il 10,5% della popolazione toscana >45aa ha uno stadio 3-5 di CKD.
- Nei diabetici la % sale al 20,5 e la velocità di progressione è più alta.
- L'ipertensione è invariabilmente legata al diabete in particolare in presenza di CKD ed è uno dei principali fattori di progressione
- La riduzione del GFR determina nel diabetico un incremento esponenziale del rischio di morte come nella popolazione generale ma viene sperimentata da una percentuale più che doppia di pazienti
- La riduzione del GFR dà ragione di gran parte dell'eccesso di mortalità del paziente diabetico

