

il Diabete

Vol. 35, N. 4, dicembre 2023

Direzione Scientifica

Sebastiano Squatrito, Catania

Direttore Responsabile

Stefano Melloni

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2023 SID

Società Italiana di Diabetologia

CC BY 4.0 License

ISBN online 979-12-5477-378-9

ISSN online 1720-8335

DOI 10.30682/ildia2304

Nessuna parte può essere duplicata o riprodotta senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

Fondazione Bologna University Press

Via Saragozza 10, 40123 Bologna

tel. (+39) 051 232 882; fax (+39) 051 221 019

e-mail: info@buponline.com

www.buponline.com

Periodico riconosciuto "di elevato valore culturale" dal Ministero per i Beni e le Attività Culturali

Autorizzazione Tribunale di Milano

n. 706 del 2/11/1988

Avvertenza ai lettori

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio e impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, e invita il lettore a controllarne personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

Update sulla malattia renale diabetica (DKD): focus sulla DKD non albuminurica e il rischio cardiovascolare *Non-albuminuric DKD phenotype: a breakthrough in DKD classic conception*

Sabrina Scilletta, Maurizio Di Marco, Nicoletta Miano, Agnese Filippello,
Stefania Di Mauro, Alessandra Scamporrino, Marco Musmeci,
Giuseppe Coppolino, Francesco Di Giacomo Barbagallo, Giosiana Bosco,
Roberto Scicali, Salvatore Piro e Francesco Purrello e Antonino Di Pino

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2304a>

ABSTRACT

The classic description of diabetic kidney disease (DKD) involves progressive stages of glomerular hyperfiltration, microalbuminuria, and a decline in the estimated glomerular filtration rate (eGFR). However, large studies have revealed that eGFR decline may also occur independently from development of albuminuria. This concept led to the identification of a new phenotype: non-albuminuric DKD, whose pathogenesis is still unknown and data in literature are still controversial. This review is focused on cardiovascular risk profile and therapeutic implication of this new DKD phenotype.

KEYWORDS

Chronic complications of type 2 diabetes, diabetic kidney disease, cardiovascular risk, non-albuminuric diabetic kidney disease.

INTRODUZIONE

La malattia renale diabetica (diabetic kidney disease, DKD) è una comune complicanza microvascolare che si sviluppa in circa il 40% dei pazienti diabetici; ad oggi, è la principale causa di malattia renale cronica (chronic kidney disease, CKD), di malattia renale allo stadio terminale (end-stage renal disease, ESRD) ed è una delle principali cause di mortalità e morbilità nei pazienti diabetici, non solo a causa della ESRD ma anche a causa dell'elevato rischio cardiovascolare a cui è associata (1).

È necessario evidenziare la rilevanza clinica che riveste ancora oggi la DKD rispetto ad altre complicanze del diabete di tipo 2; infatti, mentre l'incidenza di altre complicanze legate al diabete ha visto un progressivo declino negli ultimi anni, lo stesso non si è verificato per la DKD: possibili spiegazioni per questo fenomeno potrebbero risiedere nell'aumento della sopravvivenza dei pazienti con ESRD grazie al miglioramento della loro prognosi, soprattutto da un punto di vista cardiovascolare, o l'effettiva mancanza di cure maggiormente impattanti sul decorso clinico della malattia renale cronica (2).

FENOTIPO NON ALBUMINURICO: PRESENTAZIONE CLINICA, EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

Presentazione clinica

La descrizione classica della DKD prevede diversi stadi, che partono da una fase di iperfiltrazione glomerulare, seguita da microalbuminuria, proteinuria franca e, infine, progressiva riduzione della velocità stimata di filtrazione glomerulare (estimated glomerular filtration rate, eGFR) che conduce lentamente alla dialisi (3-4). Negli ultimi anni, la visione classica della progressione della DKD così come appena descritta è stata sempre più messa in discussione poiché le attuali evidenze suggeriscono come la DKD, ad oggi, possa presentarsi in modo più ete-

rogeneo. Ampi studi trasversali hanno infatti dimostrato che un nutrito gruppo di pazienti con diabete di tipo 2 presenta ridotta funzionalità renale in assenza di albuminuria, suggerendo che sia l'inizio sia la progressione del declino della funzionalità renale possano verificarsi anche indipendentemente dalla presenza dell'albuminuria. Questo concetto ha portato all'identificazione di un nuovo fenotipo DKD: la DKD non albuminurica (5).

Epidemiologia

Vari studi hanno dimostrato che la DKD non albuminurica (eGFR <60 mL/min/1,73m², in assenza di albuminuria) si sviluppa, in realtà, in modo relativamente frequente nei pazienti diabetici e che la sua prevalenza è in aumento. Nel National Health And Nutrition Examination Survey (NHANES) condotto dal 1988 al 1994 (6), il 20% dei pazienti diabetici aveva una malattia renale avanzata (eGFR <30mL/min/1,72m²) proprio in assenza di albuminuria; inoltre, il 30% dei partecipanti di età pari o superiore ai 40 anni con diabete di tipo 2 e basso eGFR non presentava né albuminuria, né retinopatia. Gli autori del NHANES hanno ipotizzato che questa dissociazione tra la malattia renale e le altre complicanze microvascolari potrebbe essere spiegata dalla presenza di lesioni istologiche diverse da quelle tipiche del diabete, come la glomerulosclerosi. In accordo con queste osservazioni, dati provenienti dalla National Evaluation of the Frequency of Renal Impairment Coexisting with NIDDM (NEFRON) sull'assistenza primaria dei pazienti con diabete di tipo 2, hanno messo in evidenza come il 55% dei soggetti con eGFR ridotto rimanesse costantemente non albuminurici (7).

È interessante notare che, negli ultimi decenni, la prevalenza della DKD non è diminuita proprio a causa del cambiamento in senso opposto delle sue due manifestazioni principali: l'albuminuria, la cui prevalenza si è ridotta, e la riduzione dell'eGFR, la cui prevalenza è aumentata (8). Queste variazioni nel decorso della malattia potrebbero essere dovute a una serie di fattori: modifiche nella prevalenza di comorbidità, come un aumento della prevalenza di ipertensione e obesità secondarie all'invecchiamento della popolazione; una riduzione della prevalenza dell'abitudine tabagica; un aumento dell'uso di trattamenti multifattoriali (con conseguente miglioramento del controllo glicemico, pressorio e lipidico), e dell'uso di alcuni farmaci (come gli antipertensivi inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone [renin angio-

tensin aldosteron system, RAAS] e gli inibitori del co-transportatore sodio/glucosio 2 [sodium glucose cotransporter 2, SGLT2]) (9) con dimostrata efficacia sulla riduzione della mortalità cardiovascolare e della progressione della malattia renale (10). Sebbene anche altri meccanismi fisiopatologici potrebbero essere coinvolti, la crescente prevalenza del fenotipo di DKD non albuminurica potrebbe essere spiegata proprio dalla regolazione farmacologica del RAAS, che riduce l'albuminuria alterando l'emodinamica renale (11).



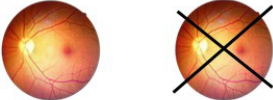



Fattori di rischio

Le caratteristiche cliniche e la prevalenza della DKD non albuminurica sono state esaminate da Afghahi et al. nel Swedish National Diabetes Register (12). In questo studio, il 28% dei pazienti diabetici con DKD non albuminurica non erano in trattamento con inibitori del RAAS e tale trattamento non era un predittore per lo sviluppo di DKD non albuminurica. D'altra parte, i pazienti con DKD albuminurica avevano maggiori probabilità di sviluppare complicanze microvascolari come la retinopatia (31%). L'associazione tra diversi fattori di rischio e il fenotipo DKD non albuminurico è stata osservata in diversi studi. Nella coorte RIACE (Renal Insufficiency And Cardiovascular Events) (13), i pazienti con DKD non albuminurica erano più frequentemente donne e non fumatori e avevano livelli più bassi di emoglobina glicata (HbA_{1c}), ma non avevano una durata del diabete maggiore rispetto ai pazienti con albuminuria. L'analisi di regressione multipla confermava che il fenotipo non albuminurico si associava al sesso femminile, ma non all'HbA_{1c}.

Allo stesso modo, in una coorte di 562 pazienti coreani con diabete di tipo 2 (14), il fenotipo DKD non albuminurico era associato con il sesso femminile, con una più breve durata di diabete, una minore prevalenza di retinopatia diabetica, e un minor uso di farmaci antipertensivi rispetto alla nefropatia micro- e macro-albuminurica. Pertanto, la prevalenza di DKD non albuminurica diminuiva progressivamente con l'aumento della durata del diabete e l'aumento della gravità della retinopatia. Queste caratteristiche cliniche sono in gran parte simili a quelle osservate in altri studi. Un report riguardante 660 pazienti con diabete di tipo 2 e normoalbuminuria (15) ha dimostrato che i soggetti con eGFR ridotto hanno livelli più elevati di insulino-resistenza, colesterolo totale, colesterolo LDL, e trigliceridi, oltre ad una maggiore preva-

Figura 1 ♦ Differenze tra i fenotipi albuminurico e non-albuminurico: diagnosi (5), presentazione clinica (7), fattori di rischio (13-14) e patogenesi (16)

La nefropatia diabetica non albuminurica: una svolta nella classica concezione della DKD

DKD albuminurica		DKD non albuminurica
UACR > 30 mg/g		eGFR < 60 ml/min/1.73m ² e UACR < 30 mg/g
Microangiopatia		Macroangiopatia
Correlazione con la retinopatia		Nessuna correlazione con la retinopatia
Danno glomerulare		Danno tubulare e vascolare
Sesso maschile		Sesso femminile
Correlazione con Hb1Ac		No correlazione con Hb1Ac

lenza di sindrome metabolica rispetto a quelli con eGFR conservato. Tutti questi dati sono mostrati nella Figura 1 e suggeriscono che la patogenesi e la progressione della DKD nella sua forma non albuminurica potrebbe seguire un percorso distinto da quella albuminurica (16) configurandosi più come una complicanza macrovascolare che microvascolare.

PATOGENESI E ISTOLOGIA

Istologia

La forma classica di DKD da un punto di vista patogenetico è caratterizzata da diverse caratteristiche fisiopatologiche (17) che possono essere inquadrare come metaboliche, emodinamiche (18) ed infiammatorie, con il coinvolgimento di vari fattori, di crescita, proinfiammatori (19-20) o profibrotici (21-22).

Queste pathways, guidate dall'iperglicemia, provocano danni alla struttura del glomerulo, in particolare a livello dei podociti, e dell'interstizio tubulare, e conducono ad un aumento della permeabilità glomerulare all'albumina (da cui l'albuminuria) ed alla conseguente riduzione del filtrato glomerulare. Le manifestazioni istologiche

della nefropatia diabetica si distinguono quattro classi progressive (23) (Tab. 1). Il più precoce cambiamento che si verifica nel rene è l'ispessimento della membrana basale glomerulare (glomerular basal membrane, GBM) (classe I) (24): la microscopia ottica mostra cambiamenti minimi, non specifici o assenti. L'ispessimento della GBM non è direttamente correlato al danno clinico. I pazienti possono avere tale ispessimento senza però un riscontro di albuminuria o di compromissione dell'eGFR in questa fase. La classe II è caratterizzata da espansione mesangiale (25). In particolare, la classe IIa è caratterizzata da una lieve espansione in >25% del mesangio osservato, mentre la classe IIb è da un'espansione severa. L'incremento della matrice mesangiale, dei glomeruli e del volume renale si manifesta clinicamente come ingrandimento del rene. L'escrezione urinaria dell'albumina è spesso aumentata in questi pazienti. L'incremento della matrice mesangiale è seguito da sclerosi mesangiale (classe III) (26-27), la cui lesione caratteristica su biopsia renale è la glomerulosclerosi nodulare o i noduli di Kimmelstiel-Wilson. La classe IV è caratterizzata dalla sclerosi in >50% dei glomeruli (28); questi pazienti hanno spesso una ESRD.

Tabella 1 ♦ **Manifestazioni istologiche della malattia renale diabetica. Adattata da Tervaert et al. 2010 (23). GBM: membrana basale glomerulare.**

CLASSE	DESCRIZIONE
I	Ispessimento della GBM (24)
IIa	Lieve espansione mesangiale (25)
IIb	Severa espansione mesangiale (25)
III	Sclerosi nodulare (lesione di Kimmelstiel-Wilson) (26-27)
IV	Glomerulosclerosi diabetica avanzata (>50% dei glomeruli) (28)

Per quanto riguarda gli studi che hanno valutato la DKD non albuminurica da un punto di vista istologico, nel 2019 Yamanouchi et al. (29) hanno valutato retrospettivamente 526 pazienti con DKD, dimostrando che la struttura renale normale o quasi normale era la più comune (62%) nei pazienti con DKD non albuminurica, mentre il tipico pattern della DKD era prevalente (66%) nel gruppo con DKD albuminurica.

Anche Ekinci et al. hanno osservato (30) che le caratteristiche alterazioni glomerulari della DKD erano meno frequenti nei pazienti non albuminurici rispetto ai pazienti con micro- o macro- albuminuria. Questo dato dimostrerebbe che la malattia renale nei pazienti non albuminurici ha probabilmente una fisiopatologia multifattoriale, con potenziali contributi derivanti dall'invecchiamento, ipertensione e malattia vascolare. Nello stesso studio, le caratteristiche alterazioni glomerulari della DKD sono state osservate praticamente in tutti (22 su 23) i pazienti con micro- o macro- albuminuria. Inoltre, i pazienti con normo-, micro- e macro-albuminuria avevano delle aree mesangiali leggermente più grandi di quelle dei pazienti senza DKD. Visto che l'espansione mesangiale e lo spessore della GBM sono correlati ad un eGFR minore negli individui con DKD albuminurica (31), questo risultato non è stato sorprendente. Ciò ha supportato l'idea che l'espansione mesangiale e la riduzione dell'eGFR siano collegate tra loro (25). Al contrario, nel fenotipo non albuminurico, questi cambiamenti istologici sono stati osservati meno frequentemente, con un maggior coinvolgimento tubulointerstiziale e vascolare (con vari gradi di arteriosclerosi) piuttosto che glomerulare, suggerendo un diverso processo patogenetico in questo fenotipo (30).

In conclusione, la letteratura disponibile ad oggi ci suggerisce un fenotipo istologico maggiormente orientato per il danno tubulointerstiziale e vascolare per la DKD non albuminurica; quadro differente dalla classica DKD con albuminuria caratterizzata da danno glomerulare, espansione mesangiale e glomerulosclerosi.

Patogenesi

La patogenesi della DKD non albuminurica è ancora sconosciuta e negli ultimi anni sono state formulate diverse ipotesi per spiegare la patogenesi di questo fenotipo.

Esistono evidenze crescenti che collegano lo sviluppo del fenotipo non albuminurico nei pazienti con diabete alla transizione dal danno renale acuto (acute kidney injury, AKI) alla CKD. Infatti, una delle ipotesi patogenetiche maggiormente accreditate vede il fenotipo di DKD non albuminurico come il risultato dello sviluppo di piccoli e ripetuti episodi di AKI, spesso subclinici (di possibile natura ischemica, infettiva, tossica o ostruttiva) che determinerebbero alla lunga lo sviluppo di insufficienza renale cronica da danno tubulare. I soggetti diabetici sono più esposti a questo tipo di danno per i seguenti motivi: la maggiore tendenza all'ipossia tubulare (32), la terapia con bloccanti del RAAS che aumentano la suscettibilità del tubulo all'ipossia renale (33) e una minore capacità di rigenerazione tubulare (34-35).

I pazienti con diabete spesso soffrono di molteplici episodi di AKI a causa di alterazioni vascolari, lesioni delle cellule endoteliali, tossicità associata ai farmaci e interventi chirurgici, e alcuni episodi di AKI lieve possono anche decorrere in maniera subclinica. Pertanto, ripetuti episodi di AKI nei pazienti con diabete sono probabilmente responsabili della transizione alla DKD. È anche probabile che la transizione da AKI a CKD sia responsabile del declino dell'eGFR nei pazienti con DKD non albuminurica, che è caratterizzata principalmente da danno tubulointerstiziale e fibrosi (36).

È stato suggerito che alla base della DKD non albuminurica vi sia una macroangiopatia invece della microangiopatia tipica della forma DKD classica; la debole associazione del fenotipo non albuminurico con la retinopatia diabetica che è stata osservata in diversi studi sembra confermare questa affermazione (13, 37). Inoltre, uno studio recente su pazienti diabetici con eGFR ridotto e diversi gradi di albuminuria, ha mostrato che, mentre la glomerulopatia tipica è stata osservata praticamente in tutti i soggetti

con micro- o macro-albuminuria, solo la metà dei pazienti normoalbuminurici presentava lesioni tipiche e quasi tutti presentavano vari gradi di arteriosclerosi (30).

Pochi pazienti con diabete e eGFR ridotto in assenza di proteinuria sono stati sottoposti a biopsia e, di conseguenza, pochi dati sono presenti in letteratura. In questi pazienti potrebbe essere presente qualsiasi altra lesione renale, tra cui ateroembolia, malattia renovascolare o malattia tubulointerstiziale dovuta ai numerosi farmaci usati per trattare le comorbidità. Infine, i pazienti con diabete hanno un alto rischio di eventi cardiovascolari e molte comorbidità che conferiscono rischio di AKI. È possibile che gli episodi irrisolti di AKI siano responsabili della diminuzione dell'eGFR osservata in molti pazienti non proteinurici. Infine, la malattia renale diabetica non proteinurica può rappresentare una forma geneticamente diversa di DKD.

PROFILO DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEI DIVERSI FENOTIPI DI DKD

I pazienti con alterazioni dell'omeostasi glicemica o con diabete di tipo 2 hanno un elevato rischio di sviluppare malattia cardiovascolare (CV) (38) ed è, inoltre, stato dimostrato che l'aumento dell'escrezione urinaria di albumina e la riduzione dell'eGFR sono a loro volta fattori di rischio proprio per lo sviluppo di malattie cardiovascolari (39). Abbiamo già accennato come la DKD possa manifestarsi con diversi fenotipi caratterizzati dalla riduzione del eGFR in presenza o assenza di albuminuria, tuttavia, quale di questi fenotipi sia associato a un rischio cardiovascolare più elevato è ancora oggetto di dibattito. Ad oggi, l'argomento rimane dibattuto a causa dei risultati contrastanti presenti nella letteratura disponibile.

Lo studio Second Nord-Trøndelag Health (HUNT II) ha riportato che la presenza di microalbuminuria e di eGFR ridotto era associata a un rischio più elevato di morte cardiovascolare nei 9.709 pazienti reclutati (40). Anche i risultati di uno studio osservazionale basato sullo Swedish National Diabetes Register (66.065 pazienti con diabete di tipo 2, con un follow-up di 5,7 anni) hanno confermato questa osservazione (41). Allo stesso modo, in uno studio condotto su pazienti con diabete di tipo 1, il rischio di morte per tutte le cause era simile tra pazienti con eGFR ridotto rispetto a quella dei pazienti con "sola" albuminuria, con una mortalità ancora più alta osservata nei pazienti che presentavano entrambe le alterazioni insieme (42).

Altri studi presenti in letteratura riportano dati discordanti. Un'analisi post hoc dello studio Action in Diabetes and Vascular Disease Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation (ADVANCE) (38), analizzava l'impatto dell'albuminuria e del ridotto eGFR su un totale di 10.640 pazienti. Su una media di 4,3 anni di follow-up, 938 (8,8%) pazienti hanno manifestato un evento cardiovascolare, dei quali 432 (4,1%) fatali. Livelli di UACR più alti e livelli di eGFR più bassi erano entrambi associati in modo indipendente a un aumento del rischio di eventi cardiovascolari e morte, dopo aggiustamento per altri fattori di rischio cardiovascolare. I pazienti che avevano sia UACR >300 mg/g che eGFR <60 mL/min/1,73 m² avevano un rischio 3,2 volte più elevato di eventi cardiovascolari rispetto ai pazienti senza nessuno di questi due fattori di rischio. Inoltre, il rischio di eventi cardiovascolari era inferiore nei pazienti con normoalbuminuria e insufficienza renale cronica al terzo stadio rispetto a quelli con albuminuria e insufficienza renale cronica al secondo stadio, suggerendo la necessità di un'ulteriore stratificazione del rischio cardiovascolare sulla base della presenza o assenza di albuminuria. Al contrario, un'analisi post hoc dello studio Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) (9795 partecipanti con diabete di tipo 2) (43) ha mostrato che il fenotipo non albuminurico si associava a un rischio più elevato di eventi cardiovascolari e morte cardiovascolare, rispetto al fenotipo con microalbuminuria ed eGFR >60 mL/min/1,73 m² e al fenotipo con macroalbuminuria ed eGFR >90 mL/min/1,73 m². Nello studio RIACE (44), 15.773 individui con diabete di tipo 2 sono stati arruolati e classificati in base all'albuminuria e all'eGFR in quattro gruppi: nessuna DKD (Alb-/eGFR-), solo albuminuria (Alb+/eGFR-), solo eGFR ridotto (Alb-/eGFR+), o sia albuminuria che eGFR ridotto (Alb+/eGFR+). Il rischio di mortalità per tutte le cause era più basso per Alb-/eGFR- e più alto per Alb+/eGFR+, con valori simili per Alb+/eGFR- e Alb-/eGFR+. Tuttavia, il rischio di mortalità per tutte le cause era più elevato nel gruppo non albuminurico con eGFR <45 mL/min/1,73 m² (Alb-/eGFR+) rispetto al gruppo con sola microalbuminuria (Alb+/eGFR-).

Il rischio di eventi CV e di declino della funzionalità renale in base ai fenotipi di DKD è stato oggetto di studio in un'ampia coorte di pazienti diabetici giapponesi nello studio di Yokohama et al. (45); questo studio ha dimostrato che il rischio di outcomes cardiovascolari e renali non

era più elevato nella DKD non albuminurica rispetto ad altri fenotipi di DKD. In particolare, il rischio era relativamente basso nei pazienti con DKD non albuminurica senza precedente malattia CV ed era simile a quello dei soggetti senza DKD senza precedente malattia CV. Questi risultati, quindi, indicherebbero ancora una volta che la DKD non albuminurica potrebbe riflettere un unico fenotipo avente la macroangiopatia come processo patogenetico sottostante, con un conseguente impatto sulla prognosi degli eventi CV e della disfunzione renale. Di conseguenza, nella DKD non albuminurica, l'insorgenza di problemi macrovascolari potrebbe essere un fattore prognostico più importante rispetto alle stesse manifestazioni renali.

Allo stesso modo, Jin et al. (46), hanno confrontato il rischio di esiti cardiovascolari e renali tra i vari fenotipi di DKD. È stato riscontrato che sia i pazienti con DKD non albuminurica (Alb-/eGFR+) che quelli con DKD albuminurica (Alb+/eGFR-) avevano un rischio più elevato di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. Per quanto riguarda la malattia CV, gli autori hanno riscontrato che i soggetti con DKD non albuminurica (Alb-/eGFR+) non avevano un significativo aumento di rischio rispetto ai soggetti senza DKD; al contrario i pazienti con DKD albuminurica (Alb+/eGFR-) presentavano un rischio più elevato rispetto a quelli senza DKD.

Nella Tabella 2 vengono riassunti i dati degli studi precedentemente presentati.

Tabella 2 ◆ Principali risultati degli studi che hanno analizzato il rapporto tra differenti fenotipi di DKD e rischio cardiovascolare

ADVANCE Post-Hoc Analysis (Ninomiya et al., 2009) (38) *

Cardiovascular events

	EGFR ≥90	EGFR 60-89	EGFR <60
Normoalbuminuria	1.00 (reference)	0.98 (0.78-1.22)	1.33 (1.02-1.75)
Microalbuminuria	1.48 (1.09-2.01)	1.54 (1.20-1.98)	2.04 (1.54-2.69)
Macroalbuminuria	1.18 (0.52-2.69)	1.67 (1.09-2.57)	3.23 (2.20-4.73)

Cardiovascular death

	EGFR ≥90	EGFR 60-89	EGFR <60
Normoalbuminuria	1.00 (reference)	1.22 (0.81-1.84)	1.85 (1.17-2.92)
Microalbuminuria	1.96 (1.16-3.32)	2.52 (1.65-3.84)	3.37 (2.15-5.30)
Macroalbuminuria	2.87 (1.01-8.18)	3.61 (2.02-6.43)	5.93 (3.45-10.20)

FIELD posthoc Analysis (Drury et al., 2011) (43) **

Cardiovascular events

	EGFR ≥90	EGFR 60-89	EGFR <60
Normoalbuminuria	1.00 (reference)	1.11 (0.95-1.29)	1.63 (1.20-2.20)
Microalbuminuria	1.25 (1.01-1.54)	1.43 (1.18-1.72)	1.94 (1.37-2.73)
Macroalbuminuria	1.19 (0.76-1.85)	1.77 (1.33-2.36)	2.30 (1.48-3.55)

Cardiovascular death

	EGFR ≥90	EGFR 60-89	EGFR <60
Normoalbuminuria	1.00 (reference)	1.17 (0.80-1.72)	2.36 (1.29-4.31)
Microalbuminuria	1.73 (1.08-2.77)	1.38 (0.88-2.15)	2.96 (1.59-5.51)
Macroalbuminuria	1.89 (0.83-4.27)	2.59 (1.49-4.50)	5.26 (2.73-10.15)

(segue)

RIACE (Penno et al., 2018) (44) @

All-cause death

	EGFR ≥90	EGFR 75-89	EGFR 60-74	EGFR 45-59	EGFR 30-44	EGFR <30
UACR <10	1.00 (ref.)	0.80 (0.67-0.96)	1.10 (0.83-1.12)	1.32 (1.97-1.62)	1.85 (1.40-2.44)	1.61 (0.88-2.97)
UACR 10-29	0.94 (0.78-1.12)	1.05 (0.89-1.25)	1.06 (0.88-1.27)	1.39 (1.14-1.69)	2.25 (1.79-2.82)	2.25 (1.49-3.37)
UACR 30-299	1.31 (1.08-1.60)	1.31 (1.09-1.58)	1.39 (1.15-1.68)	1.48 (1.22-1.80)	2.09 (1.69-2.59)	2.79 (2.09-3.70)
UACR ≥300	2.19 (1.55-3.11)	2.48 (1.82-3.38)	1.71 (1.23-2.36)	2.26 (1.71-3.00)	2.78 (2.14-3.63)	4.66 (3.59-6.05)

JDDM 54 (Yokoyama et al., 2020) (45) §

	ALB-EGFR-	ALB + EGFR-	ALB-EGFR+	ALB + EGFR+
CVD	1.00 (reference)	1.75 (1.32-2.34)	1.06 (0.63-1.79)	2.30 (1.57-3.39)
Death or CVD	1.00 (reference)	1.73 (1.35-2.21)	1.02 (0.66-1.60)	2.32 (1.67-3.24)

Analysis from Hong Kong Diabetes Biobank (Jin et al., 2022) (46) °

	ALB-GFR-	ALB + GFR-	ALB-GFR+	ALB + GFR+
All-cause mortality	1.00 (reference)	2.00 (1.52-2.63)	1.59 (1.04-2.44)	3.26 (2.43-4.38)
CVD	1.00 (reference)	1.19 (1.02-1.40)	1.14 (0.88-1.48)	1.47 (1.23-1.76)
Hospitalization for HF	1.00 (reference)	3.14 (2.09-4.73)	3.08 (1.82-5.21)	5.50 (3.63-8.34)

* I valori sono espressi come Hazard Ratio (HR) (IC al 95%), aggiustato per età, sesso, durata del diabete, pressione arteriosa sistolica (PA), trattamento antipertensivo, storia di malattia macrovascolare, HbA_{1c}, colesterolo HDL, log-trasformato triacilglicerolo, indice di massa corporea (BMI), anomalie dell'elettrocardiogramma, abitudine al fumo e abitudine al consumo di alcol. eGFR: velocità di filtrazione glomerulare stimata. # I valori sono espressi come HR (IC al 95%) aggiustato per età, sesso, durata del diabete, abitudine al fumo, BMI, pressione sistolica, HbA_{1c}, colesterolo HDL, colesterolo LDL, triacilglicerolo, retinopatia e inibizione renina-angiotensina-aldosterone. eGFR: velocità di filtrazione glomerulare stimata. @ I valori sono espressi come HR (IC al 95%) aggiustato per età, sesso, abitudine al fumo, durata del diabete, HbA_{1c}, BMI, circonferenza vita stimata, triacilgliceroli, colesterolo totale, colesterolo HDL, trattamento ipolipemizzante, pressione sistolica e diastolica, trattamento antipertensivo, grado di retinopatia diabetica, qualsiasi malattia cardiovascolare e qualsiasi tumore. UACR: urinary albumin to creatinine ratio. eGFR: velocità di filtrazione glomerulare stimata; ref: riferimento. § I valori sono espressi come HR (IC al 95%), aggiustati per età, sesso, durata del diabete, BMI, abitudine al fumo, HbA_{1c}, pressione sistolica, trattamento antipertensivo, colesterolo HDL e non HDL e trattamento ipolipemizzante. CVD: malattia cardiovascolare. Alb-GFR-: nessuna malattia renale diabetica (DKD); Alb + GFR-: DKD albuminurica senza riduzione del tasso di filtrazione glomerulare stimato (eGFR); Alb-GFR+: DKD non albuminurica; Alb + GFR+: DKD albuminurica con eGFR ridotto. ° I valori sono espressi come HR (IC al 95%), aggiustati per età, sesso, durata del diabete, BMI, fumo in qualsiasi momento, HbA_{1c}, pressione sistolica, colesterolo LDL, colesterolo HDL, triacilgliceroli, farmaci antiperglicemici orali, insulina, farmaci ipolipemizzanti, bloccanti del sistema renina-angiotensina, retinopatia diabetica e storia di malattie cardiovascolari e insufficienza cardiaca congestizia. CVD: malattia cardiovascolare. HF: insufficienza cardiaca. Alb-GFR-: nessuna malattia renale diabetica (DKD); Alb + GFR-: DKD albuminurica senza riduzione del tasso di filtrazione glomerulare stimato (eGFR); Alb-GFR+: DKD non albuminurica; Alb + GFR+: DKD albuminurica con eGFR ridotto. Colori: bianco, riferimento (no DKD) e HR senza differenze statisticamente significative vs. no DKD; giallo, HR <1,5 volte più alto vs. no DKD in modo statisticamente significativo; rosso, HR >1,5 volte superiore vs. no DKD in modo statisticamente significativo.

Alla luce di tutti questi risultati, rimane incerto quale fenotipo DKD presenti un rischio cardiovascolare più elevato, e ulteriori studi e metanalisi saranno necessari per raggiungere una risposta definitiva. Lo stesso vale per il legame tra microalbuminuria e rischio cardiovascolare, che rimane ancora poco compreso da un punto di vista eziopatogenetico. È stato suggerito che un processo fisiopatologico comune a entrambe le condizioni come la disfunzione endoteliale, l'infiammazione cronica di basso grado o l'aumento della perdita transvascolare di macromolecole (47), potrebbe essere alla base di questa associazione. Nello studio di Bigazzi et al., è stato dimostrato che i pazienti ipertesi con microalbuminuria avevano un aumento di spessore degli strati intima e media carotidei suggerendo un maggior grado di aterosclerosi (48). Un'ipotesi simile è stata formulata riguardo al comune processo patogenetico alla base dell'associazione tra ridotto eGFR e aumento del rischio cardiovascolare, suggerendo che un ridotto eGFR potrebbe semplicemente rappresentare la manifestazione renale dell'aterosclerosi sistemica (49).

RISCHIO DI PROGRESSIONE RENALE NEI DIVERSI FENOTIPI DI DKD

La DKD è la principale causa di insufficienza renale cronica e ESRD a livello globale, contribuendo alla metà dei nuovi casi di insufficienza renale (2).

Se i pazienti diabetici con DKD non albuminurica abbiano un rischio più elevato di deterioramento della funzionalità renale, di progressione all'ESRD e mortalità rispetto a quelli con DKD albuminurica è ancora poco chiaro dai dati presenti in letteratura; tuttavia, alcuni studi hanno affrontato questo specifico quesito.

Un grande studio multicentrico condotto su circa 19.000 pazienti cinesi con diabete di tipo 2 arruolati nella Hong Kong Diabetes Biobank ha riportato che il rischio di progressione della malattia renale cronica era maggiore nei pazienti con albuminuria con o senza eGFR ridotto rispetto a quelli con eGFR ridotto senza albuminuria. Allo stesso modo, Yokohama et al. (45) hanno mostrato che il tasso di declino annuale dell'eGFR era più lento nella DKD non albuminurica rispetto alla DKD albuminurica. Lo studio Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) (50) è stato condotto in pazienti con diabete e insufficienza renale cronica e ha dimostrato che i pazienti con DKD non

albuminurica hanno un rischio molto più basso di ESRD, progressione di CKD o di rapido declino dell'eGFR rispetto a quelli in cui è presente albuminuria o proteinuria. Questo basso tasso di declino dell'eGFR nella DKD non albuminurica è coerente con l'analisi condotta da Buyadaa et al. nel 2020 (51).

Nonostante siano necessari ulteriori dati per confermare queste osservazioni, dai dati disponibili ad oggi sembrerebbe che i pazienti con DKD albuminurica siano a rischio più elevato di progressione della DKD e di incidenza di ESRD rispetto a quelli con DKD non albuminurica.

TERAPIA

Il trattamento della DKD, delle sue comorbidità e delle complicanze è impegnativo; di conseguenza, è necessaria una strategia terapeutica multifattoriale.

Le modifiche dello stile di vita come la perdita di peso, l'aumento dell'attività fisica, la cessazione del fumo, la dieta mediterranea e la restrizione di sodio rappresentano il primo passo nella gestione della DKD; inoltre, è necessario un approccio farmacologico integrato con trattamento ipolipemizzante (52) e controllo della pressione arteriosa (53).

Fino a poco tempo fa, gli unici farmaci con evidenza di beneficio sulla DKD erano gli inibitori dell'Angiotensin Converting Enzyme (ACE) e i bloccanti degli Angiotensin Receptor Blockers (ARB) a causa del loro effetto di riduzione o regressione dell'albuminuria e di rallentamento della progressione della malattia renale cronica. Tuttavia, negli ultimi anni, si sono accumulate molte prove su altre classi di farmaci che hanno mostrato un effetto nefroprotettivo nei pazienti diabetici e non. Le classi di farmaci coinvolte sono rappresentate dagli antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi (MRA) e tra gli agenti ipoglicemizzanti, gli agonisti del recettore del glucagon-like peptide 1 (GLP1-RA) e gli inibitori del co-trasportatore sodio/glucosio 2 (SGLT2). Tuttavia, nessuna di queste classi di farmaci è stata ancora testata in ampi studi focalizzati sul fenotipo DKD non albuminurico.

Verranno delineate di seguito le evidenze esistenti sulle varie classi di farmaci nella DKD in generale e, successivamente, le limitate prove sul fenotipo DKD non albuminurico, tratte da sottoanalisi di ampi studi condotti negli ultimi anni.

Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) e Inibitori or Angiotensin Receptor Blockers (ARBs)

Gli ACE inibitori e i sartani (ARBs) sono gli agenti di prima linea preferiti per il trattamento dell'ipertensione nei pazienti con diabete e UACR ≥ 300 mg/g a causa dei loro comprovati benefici nella prevenzione della progressione della malattia renale cronica (54). Lewis et al. hanno dimostrato che il captopril rallenta significativamente il tasso di perdita della funzionalità renale nei pazienti con DKD e proteinuria ≥ 500 mg/die (55). Un'analisi di regressione lineare multipla ha confermato che gli ACE inibitori riducono la proteinuria indipendentemente dalla pressione arteriosa, dalla durata del trattamento, dal tipo di diabete o dallo stadio della nefropatia (56). Nello studio Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) (57), in una coorte di pazienti diabetici con UACR >300 mg/g o proteinuria >500 mg/die, è stato dimostrato che il losartan riduce la proteinuria, che è il più consolidato fattore di rischio per l'insufficienza renale. Tuttavia, questo studio non ha preso in considerazione i pazienti senza albuminuria/proteinuria ma con un eGFR ridotto (fenotipo non albuminurico). In maniera simile, anche Brenner et al. hanno riportato che il losartan conferisce benefici renali significativi nei pazienti con diabete e nefropatia, definita come UACR >300 mg/g (58).

Inoltre, nel contesto di livelli più bassi di albuminuria (30-299 mg/g), la terapia con ACE inibitori o ARBs ha dimostrato di ridurre la progressione verso un'albuminuria più avanzata (≥ 300 mg/g) e gli eventi cardiovascolari, ma non la progressione verso l'insufficienza renale (59). Sulla base di queste evidenze, le attuali linee guida raccomandano l'uso di ACE inibitori e ARBs per i pazienti diabetici con albuminuria. Non è attualmente chiaro se questi farmaci abbiano degli specifici effetti per il trattamento della DKD non albuminurica poiché non sono stati condotti studi specifici su pazienti con sola riduzione dell'eGFR (senza albuminuria).

Mineralocorticoid Receptor Antagonists (MRAs)

Anche gli MRAs riducono significativamente l'albuminuria quando aggiunti agli ACE inibitori o agli ARBs, ma il loro uso è limitato dal rischio di iperkaliemia, specialmente nei pazienti con insufficienza renale (60).

Recentemente, è stato dimostrato che il finerenone riduce l'UACR nei pazienti affetti da DKD trattati con un

bloccante del RAAS (cioè ACE inibitori o ARBs) con effetti minori sui livelli sierici di potassio rispetto ad altri MRAs (61). Lo studio Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease (FIDELIO-DKD) (62) è stato condotto in pazienti che avevano un UACR da 30 mg/g a meno di 300 mg/g, un eGFR da 25 a meno di 60 mL/min/1,73 m² e retinopatia diabetica, oppure un UACR compreso tra 300 mg/g e 5.000 mg/g e un eGFR compreso tra 25 e meno di 75 mL/min/1,73 m². Questo studio ha dimostrato che il trattamento con finerenone ha comportato un minor rischio di progressione della malattia renale cronica (ovvero una diminuzione $\geq 40\%$ dell'eGFR rispetto al basale o morte per cause renali) e di eventi cardiovascolari (ovvero morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca) rispetto a un placebo. Lo studio Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes (FIGARO-DKD) (63) ha esteso i risultati dello studio FIDELIO-DKD a uno spettro più ampio di pazienti con DKD (UACR da 30 mg/g a meno di 300 mg/g ed eGFR da 25 a 90 mL/min/1,73 m², oppure UACR da 300 mg/g a 5.000 mg/g ed eGFR di almeno 60 mL/min/1,73 m²) con focus su outcomes primari cardiovascolari, dimostrando l'effetto protettivo CV del finerenone in questi pazienti.

Lo studio FIDELITY, che include un'analisi dei dati di entrambi gli studi (FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD) (64) ha concluso che il finerenone migliora sia gli outcomes cardiovascolari che renali nello spettro dei vari stadi di gravità della malattia renale cronica. Inoltre, risultati della sottoanalisi FIDELITY hanno aggiunto il miglioramento degli outcomes correlati allo scompenso cardiaco (HF) nella DKD ai benefici del trattamento con finerenone, indipendentemente dalle categorie di eGFR e/o UACR. Tuttavia, questo studio, come i precedenti, ha arruolato pazienti con almeno microalbuminuria (UACR >30 mg/g), escludendo i pazienti con sola riduzione dell'eGFR. In una recente network metanalisi (65), sono stati inclusi un totale di 12 studi clinici randomizzati con 15.492 pazienti trattati con vari tipi di MRAs che comprendevano spironolattone, eplerenone, finerenone, esaxerenone e aparenone: diversi MRAs hanno ridotto significativamente l'UACR nei pazienti con DKD, mentre, per quanto riguarda la variazione dell'eGFR, il finerenone può avere una potenziale superiorità rispetto agli altri nella protezione dalla progressione della malattia renale.

Agenti ipoglicemizzanti

La scelta di un regime antidiabetico per i pazienti con diabete di tipo 2 si basa sulla valutazione complessiva delle caratteristiche del paziente, la gravità dell'iperglicemia e le opzioni terapeutiche disponibili. Gli interventi farmacologici utilizzati per migliorare il controllo glicemico comprendono farmaci sia orali che iniettivi. In ampi studi clinici randomizzati è stato dimostrato che, in generale, il controllo glicemico intensivo ritarda l'insorgenza e la progressione della DKD nei pazienti diabetici (66).

È stato dimostrato che diversi agenti ipoglicemizzanti, come metformina, inibitori della DiPeptidil Peptidasi 4 (DPP-4) (67), GLP1-RAs (68), glitazoni (69) e inibitori SGLT2 (70) hanno un'azione nefroprotettiva pleiotropica (71).

La metformina è il farmaco antidiabetico di prima scelta nella maggior parte dei casi. Christiansen et al. hanno dimostrato che i pazienti che hanno iniziato la terapia con metformina hanno riportato un rischio minore di sviluppare un grave declino dell'eGFR (72). Ad oggi, è tuttavia controverso l'utilizzo della metformina in caso di pazienti con DKD; in particolare, esistono dati contrastanti sull'impatto sul rischio di acidosi lattica associato a metformina in pazienti con insufficienza renale e, più in generale, sul rischio di sviluppare un danno renale acuto. Mariano et al. hanno riportato che l'uso di metformina era associato alla comparsa di acidosi lattica, determinando AKI e conseguente dialisi (73). Al contrario, lo studio di Bell et al. (74) non ha riscontrato alcuna associazione significativa tra l'uso di metformina e un aumentato rischio di AKI in termini di acidosi lattica.

De Bhailís et al. (75), in una review focalizzata sul ruolo dei GLP1-RAs e degli SGLT-2 inibitori nel trattamento di pazienti con DKD, hanno chiaramente dimostrato che questi agenti dovrebbero essere considerati la prima scelta in combinazione con metformina nei pazienti con diabete e alto rischio cardiovascolare e/o ridotta funzionalità renale, preferibilmente ad altre classi di farmaci come i DPP-4 inibitori o le sulfaniluree.

DPP-4 inibitori

Quattro cardiovascular outcome trials (CVOT) hanno valutato la sicurezza cardiovascolare e renale degli inibitori della DPP-4 in un totale di 43.522 pazienti. Nello

studio SAVOR-TIMI 53 (76), pazienti con diabete di tipo 2 e una storia di malattia CV accertata o con fattori di rischio multipli per malattia CV hanno ricevuto in modo casuale saxagliptin o un placebo. È stata riscontrata una differenza significativa nel braccio saxagliptin, rispetto a quello placebo, nel rallentare la progressione verso la macroalbuminuria. Tuttavia, saxagliptin non ha causato alcun cambiamento significativo nell'outcome renale composito, né nell'eGFR, nel raddoppio della creatinemia, nell'inizio della dialisi cronica e nel trapianto renale. Gli studi Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes (EXAMINE), Trial Evaluating Cardiovascolare Outcomes with Sitagliptin (TACOS) e Cardiovascolare e Renal Microvascolare Outcome Study With Linagliptin (CARMELINA) (77-79), rispettivamente su alogliptin, sitagliptin e linagliptin, hanno prodotto risultati simili, senza differenze statisticamente significative sugli esiti CV e della DKD. Alla luce di questi studi, si può dedurre che gli inibitori della DPP-4 hanno dimostrato un effetto neutro su tutti gli outcomes renali presi in considerazione.

GLP1-RAs

Molti studi hanno mostrato i potenziali effetti nefroprotettivi dei GLP1-RAs. In un'analisi secondaria dello studio Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascolare Outcome Results (LEADER) (80), è stato riportato che Liraglutide mantiene l'impatto sulla riduzione della macroalbuminuria per circa quattro anni. Inoltre, Dulaglutide ha ridotto l'endpoint renale composito e ha avuto un tasso di incidenza di macroalbuminuria significativamente inferiore rispetto al placebo nello studio Dulaglutide and cardiovascular outcome in type 2 diabetes (REWIND) (81). Dulaglutide ha anche rallentato il declino dell'eGFR dopo 52 settimane di terapia nello studio AWARD-7 in cui veniva confrontata con insulina glargine (82).

Simili risultati positivi sono stati riportati con altri due GLP1-RAs, semaglutide (83) ed exenatide (84); entrambi i farmaci hanno dimostrato di ridurre l'incidenza e la progressione della DKD nei pazienti con diabete.

SGLT2 inibitori

In letteratura sono disponibili numerosi dati sull'importante effetto di protezione renale esercitato dagli inibitori SGLT2 nella DKD. Nei pazienti in trattamento con

Figura 2 ♦ Meccanismi di protezione renale degli SGLT2 inibitori. Adattata da (85)

Meccanismi della protezione renale da SGLT2 inibitori



SGLT2 inibitori l'effetto nefroprotettivo si manifesta con una riduzione o regressione dell'albuminuria, oltre che con un rallentamento della velocità di riduzione dell'eGFR, e della progressione verso l'ESRD. Tutti gli SGLT2 inibitori hanno dimostrato effetti simili da questo punto di vista, si tratta, quindi, di un effetto di classe. I possibili meccanismi d'azione sono diversi e sono mostrati nella Figura 2.

Gli SGLT2 inibitori esercitano effetti nefroprotettivi indiretti attraverso il miglioramento dell'HbA_{1c}, la riduzione del peso corporeo, la riduzione della glucotossicità, il miglioramento dell'insulinoresistenza e della funzione delle cellule beta pancreatiche. Tutti questi effetti, seppure utili, non sono sufficienti per spiegare gli effetti nefroprotettivi di questa classe di farmaci che sono stati dimostrati, peraltro, anche in soggetti senza diabete. Proprio da questa considerazione sono stati proposti altri possibili meccanismi "non glicemici" attraverso i quali gli SGLT2 inibitori eserciterebbero la loro azione nefroprotettiva.

Il primo di questi possibili meccanismi è lo stimolo della diuresi osmotica e la natriuresi, con riduzione del volume plasmatico, un effetto antiedemigeno e, quindi, di riduzione della pressione arteriosa (86). Inoltre, questi farmaci avrebbero un effetto di riduzione della rigidità arterio-

sa (arterial stiffness), non solo attraverso la riduzione dei valori pressori, ma anche con l'aumento dell'escrezione urinaria di acido urico (85, 87). Inoltre, inibendo lo scambiatore Na/H a livello endoteliale, riducono le concentrazioni di calcio intracellulare, con conseguente aumento dell'ossido nitrico (NO) e vasodilatazione. Tutti questi effetti riducono indirettamente i fattori di rischio per la progressione della DKD, rallentando questo processo.

Sono stati studiati anche possibili effetti nefroprotettivi diretti degli SGLT2 inibitori: il primo e più importante è un'azione sull'emodinamica del glomerulo. Questi farmaci determinano infatti non solo un mancato riassorbimento di glucosio ma anche di sodio a livello del tubulo contorto prossimale; l'eccesso di sodio nel tubulo contorto distale viene percepito dalla "macula densa" come un eccesso di volume circolante; la risposta, mediata dall'adenosina, è una vasocostrizione dell'arteriola afferente da cui si determina una riduzione della pressione intraglomerulare (88). Questo effetto è evidente a livello clinico con la lieve riduzione dell'eGFR che si osserva nei pazienti che iniziano una terapia con SGLT2 inibitori. Altri possibili effetti coinvolti nel determinare nefroprotezione potrebbero essere: la downregulation del RAAS, la riduzione di fattori proinfiammatori e profibrotici (89) e infine una maggiore biodisponibilità di ossigeno a livello

renale, probabilmente mediata da un aumento dei livelli di eritropoietina, che determina una riduzione del danno ipossico e ischemico (90).

Tre grandi trials randomizzati sono stati disegnati con l'obiettivo primario di dimostrare gli effetti nefroprotettivi degli SGLT2 inibitori: CREDENCE (canagliflozin), condotto su pazienti con diabete di tipo 2; DAPA-CKD (dapagliflozin) e EMPA-KIDNEY (empagliflozin) condotti su pazienti diabetici e non. Tutti questi studi hanno dimostrato la capacità di questi farmaci di rallentare la progressione della malattia renale cronica indipendentemente dalla presenza di diabete e di albuminuria.

Tali dati hanno confermato quelli che derivavano da altri tre grandi studi, randomizzati disegnati principalmente per valutare gli outcome cardiovascolari di dapagliflozin (Dapagliflozin Effect on Cardiovascolare Events, DECLARE-TIMI 58), canagliflozin (Canagliflozin and Cardiovascolare and Renal Events in Type 2 Diabetes, CANVAS Program), e empagliflozin (Empagliflozin, Cardiovascolare Outcomes and Mortality in Type 2 Diabetes, EMPA-REG OUTCOME) che includevano gli endpoint renali come outcome secondari.

Tra questi, lo studio DECLARE-TIMI 58 (91), che ha esaminato secondariamente gli effetti renali di dapagliflozin in pazienti diabetici con malattia cardiovascolare o ad alto rischio di malattie cardiovascolari (n=17.160), ha fornito i dati più interessanti. I partecipanti in trattamento con dapagliflozin avevano un rischio inferiore di mortalità renale o ESRD, nonché un rischio ridotto di declino dell'eGFR. Questo effetto nefroprotettivo positivo è stato dimostrato in una popolazione simile con canagliflozin dal CANVAS Program study (n=0.142) (92) ed empagliflozin da un'analisi secondaria dello studio EMPA-REG OUTCOME in pazienti asiatici (n=1517) (93). Lo studio CREDENCE (n=4401) ha riportato anche riduzioni nella percentuale di partecipanti che utilizzavano canagliflozin e svilupparono ESRD, dialisi o morte renale (94).

Inoltre, nello studio Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction (EMPEROR-Reduced) (95), il tasso di declino dell'eGFR durante la durata del periodo di trattamento è stato più lento nel gruppo empagliflozin rispetto al gruppo trattato con placebo, con una differenza significativa di 1,73 ml/min/1,73 m² all'anno tra i gruppi di studio. Si trattava di uno studio condotto su una popolazione molto

diversa da quella analizzata negli altri studi, con pazienti diabetici e non diabetici con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta.

Anche la revisione sistematica e metanalisi di Neuen et al. (96) sugli SGLT2 inibitori ha confermato che questa classe di farmaci riduce il rischio di dialisi, trapianto di rene e morte renale nei pazienti con DKD e fornisce anche protezione contro gli AKI.

Terapia della DKD non-albuminurica

Attualmente non esistono terapie specifiche per la DKD non albuminurica. Si ritiene, generalmente, che la gestione dei diversi fattori di rischio, quali elevati livelli di glicemia, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia e altri fattori, possa proteggere la funzionalità renale e ritardare la progressione verso l'insufficienza renale cronica; tuttavia, resta da dimostrare se questo semplice approccio possa essere efficace nei pazienti con DKD non albuminurica.

Non è attualmente chiaro se i farmaci attivi sul sistema RAAS presentino effetti di riduzione della progressione della malattia renale nella DKD non albuminurica. Gli inibitori del RAAS, infatti, rallentano la progressione della DKD riducendo la proteinuria, poiché ci sono soggetti la cui proteinuria effettivamente diminuisce, ma che presentano comunque una progressione della malattia renale di base dovuta alla riduzione progressiva dell'eGFR (97).

L'American Diabetes Association e l'European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD) hanno pubblicato un Consensus Report aggiornato nel 2022 per la gestione dell'iperglicemia nei diabetici (98) raccomandando la metformina in associazione a misure sullo stile di vita (perdita di peso e attività fisica) come trattamento di prima linea, distinguendo poi diverse linee da seguire dipendenti dal tipo di paziente che si ha di fronte: paziente con DKD accertata, insufficienza cardiaca o malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD). Recenti studi randomizzati controllati (RCT) hanno dimostrato che sia gli SGLT-2 inibitori che i GLP1-RAs riducono gli eventi cardiovascolari e renali nei pazienti con diabete di tipo 2 (99). Tuttavia, nessun RCT comparativo ha confrontato direttamente gli effetti di riduzione del rischio di SGLT2 inibitori e GLP1-RAs sugli eventi cardiovascolari e renali nei pazienti diabetici in base alla presenza o all'assenza di albuminuria come outcome primario. Di conseguen-

za, i dati sulla terapia per i pazienti con questo fenotipo dovrebbero essere estrapolati dall'analisi per sottogruppi degli CVOTs, che includono pazienti con e senza albuminuria (100).

Queste classi di farmaci hanno ampiamente dimostrato il loro effetto protettivo sulla malattia renale nei pazienti diabetici e non, come precedentemente riportato. Tuttavia, i dati riguardanti la terapia nel fenotipo non albuminurico sono ancora inadeguati e non sono stati condotti studi su questo sottogruppo di pazienti con DKD. Tuttavia, è possibile estrapolare alcuni dati da sottoanalisi di importanti studi su SGLT2 inibitori.

Lo studio Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease (EMPA-KIDNEY) (101) è stato disegnato per valutare l'efficacia di empagliflozin nel ridurre il rischio di progressione della malattia renale o di morte cardiovascolare nei pazienti con insufficienza renale cronica. La popolazione arruolata presentava un ampio range di eGFR ed è stata divisa in base all'eGFR e alla presenza/assenza di proteinuria. Su un totale di 6.609 pazienti, la progressione della malattia renale o la morte CV si è verificata in 432 pazienti su 3.304 (13,1%) nel gruppo empagliflozin e in 558 pazienti su 3.305 (16,9%) nel gruppo placebo, con risultati coerenti tra i pazienti con o senza diabete e tra sottogruppi definiti in base agli intervalli di eGFR e UACR.

Nello studio Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) (102), adulti con o senza diabete di tipo 2 che avevano un eGFR compreso tra 25 e 75 ml/min/1,73 m² e un UACR compreso tra 200 mg/g e 5.000 mg/g sono stati randomizzati a ricevere dapagliflozin o placebo. In questo studio il rischio composito di declino dell'eGFR di almeno il 50%, ESRD e morte renale o cardiovascolare era significativamente inferiore nel gruppo trattato con dapagliflozin rispetto al placebo indipendentemente dalla presenza di diabete.

Infine, anche lo studio CANVAS-Renal (93) ha dimostrato il beneficio di canagliflozin nei pazienti diabetici ad alto rischio CV rispetto alla progressione dell'albuminuria e al tasso di riduzione dell'eGFR, al rischio di ESRD, dialisi e morte renale.

Tuttavia, nessuno di questi studi ha analizzato specificamente l'effetto di SGLT2 inibitori sui vari fenotipi di DKD. Sfortunatamente, l'analisi dei sottogruppi ha valutato i pazienti solo sulla base dell'eGFR conservato/ridotto e della presenza/assenza di albuminuria, senza conside-

rare entrambi i fattori contemporaneamente per definire i fenotipi, albuminurico e non albuminurico, come li conosciamo ora. Ciò ha impedito loro di trarre qualsiasi conclusione sul possibile effetto terapeutico di questi farmaci nella DKD non albuminurica.

Per questo motivo non esistono ancora linee guida specifiche sull'utilizzo di questi farmaci in un fenotipo piuttosto che nell'altro, riferendosi genericamente ai pazienti diabetici affetti da insufficienza renale cronica. In futuro, dovranno essere condotti ulteriori studi che indaghino il rischio CV e renale nei pazienti diabetici con malattia renale sulle diverse classi di farmaci, indagando in particolare la differenza tra la forma classica di DKD con albuminuria e la nuova forma non albuminurica con riduzione del filtrato glomerulare.

BIBLIOGRAFIA

1. Roelofs JJ, Vogt L. (Eds.) *Diabetic Nephropathy: Pathophysiology and Clinical Aspects*, Springer: Cham, Switzerland, 2019.
2. Gregg EW, Li Y, Wang J, Rios Burrows N, Ali MK, Rolka D, Williams DE, Geiss L. Changes in Diabetes-Related Complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med* 370: 1514-1523, 2014. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310799>.
3. Coresh J, Heerspink HJL, Sang Y, Matsushita K, Arnlov J, Astor BC, Black C, Brunskill NJ, Carrero J-J, Feldman HI, et al. Change in Albuminuria and Subsequent Risk of End-Stage Kidney Disease: An Individual Participant-Level Consortium Meta-Analysis of Observational Studies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7: 115-127, 2019. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30313-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30313-9).
4. Di Pino A, Scicali R, Marchisello S, Zanolì L, Ferrara V, Urbano F, Filippello A, Di Maur, S, Scamporrino A, Piro S, et al. High Glomerular Filtration Rate Is Associated with Impaired Arterial Stiffness and Subendocardial Viability Ratio in Prediabetic Subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 31: 3393-3400, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.08.030>.
5. Doshi SM, Friedman AN. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 12: 1366-1373, 2017. <https://doi.org/10.2215/CJN.11111016>.
6. Kramer HJ. Renal Insufficiency in the Absence of Albuminuria and Retinopathy Among Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA* 289: 3273, 2003. <https://doi.org/10.1001/jama.289.24.3273>.

7. Thomas MC, MacIsaac RJ, Jerums G, Weekes A, Moran J, Shaw JE, Atkins RC. Nonalbuminuric Renal Impairment in Type 2 Diabetic Patients and in the General Population (National Evaluation of the Frequency of Renal Impairment CO-Existing with NIDDM [NEFRON] 11). *Diabetes Care* 32: 1497-1502, 2009. <https://doi.org/10.2337/dco8-2186>.
8. Shi S, Ni L, Gao L, Wu X. Comparison of Nonalbuminuric and Albuminuric Diabetic Kidney Disease Among Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Endocrinol* 13: 871272, 2022. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.871272>.
9. Gaede P. Remission to Normoalbuminuria during Multifactorial Treatment Preserves Kidney Function in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 19: 2784-2788, 2004. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh470>.
10. Oshima M, Shimizu M, Yamanouchi M, Toyama T, Hara A, Furuichi K, Wada T. Trajectories of Kidney Function in Diabetes: A Clinicopathological Update. *Nat Rev Nephrol* 17: 740-750, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00462-y>.
11. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving H-H, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM. Proteinuria, a Target for Renoprotection in Patients with Type 2 Diabetic Nephropathy: Lessons from RENAAL. *Kidney Int* 65: 2309-2320, 2004. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00653.x>.
12. Afghahi H, Miftaraj M, Svensson A-M, Hadimeri H, Gudbjörnsdóttir S, Eliasson B, Svensson MK. Swedish National Diabetes Register Ongoing Treatment with Renin-Angiotensin-Aldosterone-Blocking Agents Does Not Predict Normoalbuminuric Renal Impairment in a General Type 2 Diabetes Population. *J Diabetes Complicat* 27: 229-234, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2012.10.010>.
13. Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G, Trevisan R, Vedovato M, Gruden G, Cavalot F, et al. Clinical Significance of Nonalbuminuric Renal Impairment in Type 2 Diabetes. *J Hypertens* 29: 1802-1809, 2011. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283495cd6>.
14. An JH, Cho YM, Yu HG, Jang HC, Park KS, Kim SY, Lee HK. The Clinical Characteristics of Normoalbuminuric Renal Insufficiency in Korean Type 2 Diabetic Patients: A Possible Early Stage Renal Complication. *J Korean Med Sci* 24: S75-S81, 2009. <https://doi.org/10.3346/jkms.2009.24.S1.S75>.
15. Kramer CK, Leitão CB, Pinto LC, Silveiro SP, Gross JL, Canani LH. Clinical and Laboratory Profile of Patients with Type 2 Diabetes with Low Glomerular Filtration Rate and Normoalbuminuria. *Diabetes Care* 30: 1998-2000, 2007. <https://doi.org/10.2337/dco7-0387>.
16. Pugliese G. Updating the Natural History of Diabetic Nephropathy. *Acta Diabetol* 51: 905-915, 2014. <https://doi.org/10.1007/s00592-014-0650-7>.
17. Vallon V, Komers R. Pathophysiology of the Diabetic Kidney. In Terjung R., ed., *Comprehensive Physiology*, Wiley: Hoboken, NJ, USA, 2011, pp. 1175-1232.
18. Toth-Manikowski S, Atta MG. Diabetic Kidney Disease: Pathophysiology and Therapeutic Targets. *J Diabetes Res* 2015: 1-16, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/697010>.
19. Noh H, King GL. The Role of Protein Kinase C Activation in Diabetic Nephropathy. *Kidney Int* 72: S49-S53: 2007. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002386>.
20. García-García PM. Inflammation in Diabetic Kidney Disease. *World J Diabetes* 5: 431, 2014. <https://doi.org/10.4239/wjd.v5.i4.431>.
21. Brownlee M. Biochemistry and Molecular Cell Biology of Diabetic Complications. *Nature* 414: 813-820, 2001. <https://doi.org/10.1038/414813a>.
22. Di Mauro S, Scamporrino A, Filippello A, Di Marco M, Di Martino MT, Scionti F, Di Pino A, Scicali R, Malaguarnera R, Purrello F, et al. Mitochondrial RNAs as Potential Biomarkers of Functional Impairment in Diabetic Kidney Disease. *Int J Mol Sci* 23: 8198, 2022. <https://doi.org/10.3390/ijms23158198>.
23. Tervaert TWC, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, Ferrario F, Fogo AB, Haas M, de Heer E, et al. Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 21: 556-563, 2010. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010010010>.
24. Dische FE. Measurement of Glomerular Basement Membrane Thickness and Its Application to the Diagnosis of Thin-Membrane Nephropathy. *Arch Pathol Lab Med* 116: 43-49, 1992.
25. Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN, Sutherland DE, Brown DM, Goetz FC. Structural-Functional Relationships in Diabetic Nephropathy. *J Clin Invest* 74: 1143-1155, 1984. <https://doi.org/10.1172/JCI111523>.
26. Allen A. So-Called Intercapillary Glomerulosclerosis: A Lesion Associated with Diabetes Mellitus. Morphogenesis and Significance. *Arch Path* 32: 33-51, 1941.

27. Kimmelstiel P, Wilson C. Intercapillary Lesions in the Glomeruli of the Kidney. *Am J Pathol* 12: 83-98, 1936.
28. Qian Y, Feldman E, Pennathur S, Kretzler M, Brosius FC. From Fibrosis to Sclerosis: Mechanisms of Glomerulosclerosis in Diabetic Nephropathy. *Diabetes* 57: 1439-1445, 2008. <https://doi.org/10.2337/db08-0061>.
29. Yamanouchi M, Furuichi K, Hoshino J, Toyama T, Hara A, Shimizu M, Kinowaki K, Fujii T, Ohashi K, Yuzawa Y, et al. Nonproteinuric Versus Proteinuric Phenotypes in Diabetic Kidney Disease: A Propensity Score-Matched Analysis of a Nationwide, Biopsy-Based Cohort Study. *Diabetes Care* 42: 891-902, 2019. <https://doi.org/10.2337/dc18-1320>.
30. Ekinici EI, Jerums G, Skene A, Crammer P, Power D, Cheong KY, Panagiotopoulos S, McNeil K, Baker ST, Fioretto P, et al. Renal Structure in Normoalbuminuric and Albuminuric Patients with Type 2 Diabetes and Impaired Renal Function. *Diabetes Care* 36: 3620-3626, 2013. <https://doi.org/10.2337/dc12-2572>.
31. Nosadini R, Velussi M, Brocco E, Bruseghin M, Abaterusso C, Saller A, Dalla Vestra M, Carraro A, Bortoloso E, Sambataro M, et al. Course of Renal Function in Type 2 Diabetic Patients with Abnormalities of Albumin Excretion Rate. *Diabetes* 49: 476-484, 2000. <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.3.476>.
32. Takaori K, Yanagita M. Insights into the Mechanisms of the Acute Kidney Injury-to-Chronic Kidney Disease Continuum. *Nephron* 134: 172-176, 2016. <https://doi.org/10.1159/000448081>.
33. Rolland A-L, Garnier A-S, Meunier K, Drablier G, Briet M. Drug-Induced Acute Kidney Injury: A Study from the French Medical Administrative and the French National Pharmacovigilance Databases Using Capture-Recapture Method. *J Clin Med* 10: 168, 2021. <https://doi.org/10.3390/jcm10020168>.
34. Infante B, Conserva F, Pontrelli P, Leo S, Stasi A, Fiorentino M, Troise D, Dello Strologo A, Alfieri C, Gesualdo L, et al. Recent Advances in Molecular Mechanisms of Acute Kidney Injury in Patients with Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol* 13: 903970, 2022. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.903970>.
35. Venkatachalam MA, Weinberg JM, Kriz W, Bidani AK. Failed Tubule Recovery, AKI-CKD Transition, and Kidney Disease Progression. *J Am Soc Nephrol* 26: 1765-1776, 2015. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015010006>.
36. Lee K, He JC. AKI-to-CKD Transition Is a Potential Mechanism for Non-Albuminuric Diabetic Kidney Disease. *Fac Rev* 11: 21, 2022. <https://doi.org/10.12703/r/11-21>.
37. Porrini E, Ruggenenti P, Mogensen, CE, Barlovic, DP, Praga, M, Cruzado, JM, Hojs, R, Abbate, M, de Vries, APJ, ERA- EDTA diabetes working group Non-Proteinuric Pathways in Loss of Renal Function in Patients with Type 2 Diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3: 382-391, 2015. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00094-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00094-7).
38. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, Patel A, Cass A, Neal B, Poulter N, et al. Albuminuria and Kidney Function Independently Predict Cardiovascular and Renal Outcomes in Diabetes. *J Am Soc Nephrol* 20: 1813-1821, 2009. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008121270>.
39. Di Marco M, Urbano F, Filippello A, Di Mauro S, Scamporrino A, Miano N, Coppolino G, L'Episcopo G, Leggio S, Scicali R, et al. Increased Platelet Reactivity and Proinflammatory Profile Are Associated with Intima-Media Thickness and Arterial Stiffness in Prediabetes. *J Clin Med* 11: 2870, 2022. <https://doi.org/10.3390/jcm11102870>.
40. Hallan S. Association of Kidney Function and Albuminuria with Cardiovascular Mortality in Older vs Younger Individuals: The HUNT II Study. *Arch Intern Med* 167: 2490, 2007. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.22.2490>.
41. Svensson MK, Cederholm J, Eliasson B, Zethelius B, Gudbjörnsdóttir S. Albuminuria and Renal Function as Predictors of Cardiovascular Events and Mortality in a General Population of Patients with Type 2 Diabetes: A Nationwide Observational Study from the Swedish National Diabetes Register. *Diabetes Vasc Dis Res* 10: 520-529, 2013. <https://doi.org/10.1177/1479164113500798>.
42. Garofolo M, Russo E, Miccoli R, Lucchesi D, Giusti L, Sancho-Bornez V, Daniele G, Del Prato S, Penno G. Albuminuric and Non-Albuminuric Chronic Kidney Disease in Type 1 Diabetes: Association with Major Vascular Outcomes Risk and All-Cause Mortality. *J Diabetes Complicat* 32: 550-557, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.03.012>.
43. Drury PL, Ting R, Zannino D, Ehnholm C, Flack J, Whiting M, Fassett R, Ansquer J-C, Dixon P, Davis TME, et al. Estimated Glomerular Filtration Rate and Albuminuria Are Independent Predictors of Cardiovascular Events and Death in Type 2 Diabetes Mellitus: The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes

- (FIELD) Study. *Diabetologia* 54: 32-43, 2011. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1854-1>.
44. For the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Study Group, Penno G, Solini A, Orsi E, Bonora E, Fondelli C, Trevisan R, Vedovato M, Cavalot F, Lamacchia O, et al. 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. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4691-2>.
 45. Yokoyama H, Araki S-I, Kawai K, Yamazaki K, Shirabe S-I, Sugimoto H, Minami M, Miyazawa I, Maegawa H. JDDM Study Group the Prognosis of Patients with Type 2 Diabetes and Nonalbuminuric Diabetic Kidney Disease Is Not Always Poor: Implication of the Effects of Coexisting Macrovascular Complications (JDDM 54). *Diabetes Care* 43: 1102-1110, 2020. <https://doi.org/10.2337/dc19-2049>.
 46. Jin Q, Luk AO, Lau ESH, Tam CHT, Ozaki R, Lim CKP, Wu H, Jiang G, Chow EYK, Ng JK, et al. Nonalbuminuric Diabetic Kidney Disease and Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular and Kidney Outcomes in Type 2 Diabetes: Findings from the Hong Kong Diabetes Biobank. *Am J Kidney Dis* 80: 196-206.e1., 2022 <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.11.011>.
 47. Stehouwer CDA, Smulders YM. Microalbuminuria and Risk for Cardiovascular Disease: Analysis of Potential Mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 17: 2106-2111, 2006. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005121288>.
 48. Bigazzi R, Bianchi S, Nenci R, Baldari D, Baldari G, Campese VM. Increased Thickness of the Carotid Artery in Patients with Essential Hypertension and Microalbuminuria. *J Hum Hypertens* 9: 827-833, 1995.
 49. Diamond JR. Analogous Pathobiologic Mechanisms in Glomerulosclerosis and Atherosclerosis. *Kidney Int Suppl* 31: S29-S34, 1991.
 50. Koye DN, Magliano DJ, Reid, CM, Jepson C, Feldman HI, Herman WH, Shaw JE. Risk of Progression of Non-albuminuric CKD to End-Stage Kidney Disease in People with Diabetes: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis* 72: 653-661, 2018. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.02.364>.
 51. Buyadaa O, Magliano DJ, Salim A, Koye DN, Shaw JE. Risk of Rapid Kidney Function Decline, All-Cause Mortality, and Major Cardiovascular Events in Nonalbuminuric Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 43: 122-129, 2020. <https://doi.org/10.2337/dc19-1438>.
 52. Wanner C, Tonelli M. the Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: Summary of Recommendation Statements and Clinical Approach to the Patient. *Kidney Int* 85: 1303-1309, 2014. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.31>.
 53. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): Clinical and Therapeutic Implications for Type 2 Diabetes: Therapeutic Implications of the UKPDS. *Br J Clin Pharmacol* 48: 643-648, 1999. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1999.00092.x>.
 54. Praga M, Hernández E, Montoyo C, Andrés A, Ruilope LM, Rodicio JL. Long-Term Beneficial Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Patients with Nephrotic Proteinuria. *Am J Kidney Dis* 20: 240-248, 1992. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(12\)80696-2](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(12)80696-2).
 55. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The Effect of Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition on Diabetic Nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 329: 1456-1462, 1993. <https://doi.org/10.1056/NEJM19931113292004>.
 56. Kasiske BL, Kalil RS, Ma JZ, Liao M, Keane WF. Effect of Antihypertensive Therapy on the Kidney in Patients with Diabetes: A Meta-Regression Analysis. *Ann Intern Med* 118: 129-138, 1993. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-118-2-199301150-00009>.
 57. Keane WF, Brenner BM, de Zeeuw D, Grunfeld J-P, McGill J, Mitch WE, Ribeiro AB, Shahinfar S, Simpson RL, Snapinn SM, et al. The Risk of Developing End-Stage Renal Disease in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy: The RENAAL Study. *Kidney Int* 63: 1499-1507, 2003. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00885.x>.
 58. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 345: 861-869, 2001. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011161>.
 59. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, Rosas SE, Rossing P, Bakris G. 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. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.08.012>.

60. Bombback AS, Kshirsagar AV, Amamoo MA, Klemmer PJ. Change in Proteinuria After Adding Aldosterone Blockers to ACE Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers in CKD: A Systematic Review. *Am J Kidney Dis* 51: 199-211, 2008. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.10.040>.
61. Bakris GL, Agarwal R, Chan, JC, Cooper, ME, Gansevoort, RT, Haller, H, Remuzzi, G, Rossing, P, Schmieder, RE, Nowack, C, et al. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients with Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 314: 884-894, 2015. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.10081>.
62. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, Joseph A, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 383: 2219-2229, 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>.
63. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, Joseph A, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 385: 2252-2263, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110956>.
64. Filippatos G, Anker SD, Pitt B, Rossing P, Joseph A, Kolkhof P, Lambelet M, Lawatscheck R, Bakris GL, Ruilope LM., et al. Finerenone and Heart Failure Outcomes by Kidney Function/Albuminuria in Chronic Kidney Disease and Diabetes. *JACC Heart Fail* 10: 860-870, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2022.07.013>.
65. Wu Y, Lin H, Tao Y, Xu Y, Chen J, Jia Y, Zheng Z. Network Meta-Analysis of Mineralocorticoid Receptor Antagonists for Diabetic Kidney Disease. *Front Pharmacol* 13: 967317, 2022. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.967317>.
66. For the VADT Study Group, Agrawal, L, Azad, N, Bahn, GD, Ge, L, Reaven, PD, Hayward, RA, Reda, DJ, Emanuele, NV. Long-Term Follow-up of Intensive Glycaemic Control on Renal Outcomes in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). *Diabetologia* 61: 295-299, 2018. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4473-2>.
67. Groop P-H, Cooper ME, Perkovic V, Emser A, Woerle H-J, von Eynatten M. Linagliptin Lowers Albuminuria on Top of Recommended Standard Treatment in Patients with Type 2 Diabetes and Renal Dysfunction. *Diabetes Care* 36: 3460-3468, 2013. <https://doi.org/10.2337/dc13-0323>.
68. Tanaka T, Higashijima Y, Wada, T, Nangaku, M. The Potential for Renoprotection with Incretin-Based Drugs. *Kidney Int* 86: 701-711, 2014. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.236>.
69. Sarafidis PA, Stafylas PC, Georgianos PI, Saratzis AN, Lasaridis AN. Effect of Thiazolidinediones on Albuminuria and Proteinuria in Diabetes: A Meta-Analysis. *Am J Kidney Dis* 55: 835-847, 2010. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.11.013>.
70. Schernthaner G, Mogensen CE, Schernthaner G-H. The Effects of GLP-1 Analogues, DPP-4 Inhibitors and SGLT2 Inhibitors on the Renal System. *Diabetes Vasc Dis Res* 11: 306-323, 2014. <https://doi.org/10.1177/1479164114542802>.
71. Elnaem MH, Mansour NO, Nahas AF, Baraka MA, El-kalmi R, Cheema E. Renal Outcomes Associated with the Use of Non-Insulin Antidiabetic Pharmacotherapy: A Review of Current Evidence and Recommendations. *Int J Gen Med* 13: 1395-1409, 2020. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S285191>.
72. Christiansen CF, Ehrenstein V, Heide-Jørgensen U, Skovbo S, Nørrelund H, Sørensen HT, Li L, Jick S. Metformin Initiation and Renal Impairment: A Cohort Study in Denmark and the UK. *BMJ Open* 5: e008531, 2015. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008531>.
73. Mariano F, Pozzato M, Inguaggiato P, Guarena C, Turello E, Manes M, David P, Berutti S, Consiglio V, Amore A, et al. Metformin-Associated Lactic Acidosis Undergoing Renal Replacement Therapy in Intensive Care Units: A Five-Million Population-Based Study in the North-West of Italy. *Blood Purif* 44: 198-205, 2017. <https://doi.org/10.1159/000471917>.
74. Bell S, Farran B, McGurnaghan S, McCrimmon RJ, Leese GP, Petrie JR, McKeigue P, Sattar N, Wild S, McKnight J, et al. Risk of Acute Kidney Injury and Survival in Patients Treated with Metformin: An Observational Cohort Study. *BMC Nephrol* 18: 163, 2017. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0579-5>.
75. De Bhailís ÁM, Azmi S, Kalra PA. Diabetic Kidney Disease: Update on Clinical Management and Non-Glycaemic Effects of Newer Medications for Type 2 Diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab* 12: 20420188211020664, 2021. <https://doi.org/10.1177/20420188211020664>.
76. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 369: 1317-1326, 2013. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1307684>.
77. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S,

- et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 369: 1327-1335, 2013. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305889>.
78. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373: 232-242, 2015. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501352>.
 79. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, Alexander JH, Pencina M, Toto RD, Wanner C, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults with Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 321: 69-79, 2019. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.18269>.
 80. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, Tornøe K, Zinman B, Buse JB. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 377: 839-848, 2017. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1616011>.
 81. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Botros FT, Riddle MC, Rydén L, et al. Dulaglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes: An Exploratory Analysis of the REWIND Randomised, Placebo-Controlled Trial. *Lancet* 394: 131-138, 2019. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31150-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31150-X).
 82. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, Busch RS, Zimmermann AG, Woodward DB, Botros FT. Dulaglutide versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate-to-Severe Chronic Kidney Disease (AWARD-7): A Multicentre, Open-Label, Randomised Trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6: 605-617, 2018. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30104-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30104-9).
 83. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375: 1834-1844, 2016. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>.
 84. Bethel MA, Mentz RJ, Merrill P, Buse JB, Chan JC, Goodman SG, Iqbal N, Jakuboniene N, Katona BG, Lokhnygina Y, et al. Renal Outcomes in the EXenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL). *Diabetes* 67: 522-P, 2018. <https://doi.org/10.2337/db18-522-P>.
 85. Leoncini G, Russo E, Bussalino E, Barnini C, Viazzi F, Pontremoli R. SGLT2is and Renal Protection: From Biological Mechanisms to Real-World Clinical Benefits. *Int J Mol Sci* 22: 4441, 2021. <https://doi.org/10.3390/ijms22094441>.
 86. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and Safety of Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Diabetes Obes Metab* 18: 783-794, 2016. <https://doi.org/10.1111/dom.12670>.
 87. Ohashi N, Aoki T, Matsuyama T, Ishigaki S, Isobe S, Fujikura T, Hashimoto T, Tsuruya D, Morita H, Kato A., et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Immediately Decreases Serum Uric Acid Levels in Type 2 Diabetic Patients. *Med Sci Monit* 26: e926086, 2020. <https://doi.org/10.12659/MSM.926086>.
 88. Kidokoro K, Cherney DZI, Bozovic A, Nagasu H, Satoh M, Kanda E, Sasaki T, Kashihara N. Evaluation of Glomerular Hemodynamic Function by Empagliflozin in Diabetic Mice Using In Vivo Imaging. *Circulation* 140: 303-315, 2019. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.037418>.
 89. Margonato D, Galati G, Mazzetti S, Cannistraci R, Perseghin G, Margonato A, Mortara A. Renal Protection: A Leading Mechanism for Cardiovascular Benefit in Patients Treated with SGLT2 Inhibitors. *Heart Fail Rev* 26: 337-345, 2021. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-10024-2>.
 90. Tsai K-F, Chen Y-L, Chiou TT-Y, Chu T-H, Li L-C, Ng H-Y, Lee W-C, Lee C-T. Emergence of SGLT2 Inhibitors as Powerful Antioxidants in Human Diseases. *Antioxidants* 10: 1166, 2021. <https://doi.org/10.3390/antiox10081166>.
 91. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, Murphy SA, Heerspink HJL, Zelniker TA, Dwyer JP, et al. Effects of Dapagliflozin on Development and Progression of Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes: An Analysis from the DECLARE-TIMI 58 Randomised Trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7: 606-617, 2019. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30180-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30180-9).
 92. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 377: 644-657, 2017. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>.
 93. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Worerle HJ, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 373: 2117-2128, 2015. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>.

94. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Barrett TD, Weidner-Wells M, Deng H, Matthews DR, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes: Results from the CANVAS Program Randomised Clinical Trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6: 691-704, 2018. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30141-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30141-4).
95. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 383: 1413-1424, 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>.
96. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, Mahaffey KW, Charytan DM, Wheeler DC, Arnott C, et al. SGLT2 Inhibitors for the Prevention of Kidney Failure in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7: 845-854, 2019. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30256-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30256-6).
97. Dwyer JP, Lewis JB. Nonproteinuric Diabetic Nephropathy: When Diabetics Don't Read the Textbook. *Med Clin N Am* 97: 53-58, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2012.10.006>.
98. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of Hyperglycaemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centred Approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 58: 429-442, 2015. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3460-0>.
99. Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E, Ortiz A, Malyszko J, Hojs R, Khazim K, Ekart R, Valdivielso J, Fouque D, et al. SGLT-2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists for Nephroprotection and Cardioprotection in Patients with Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. A Consensus Statement by the EURECA-m and the DIABESITY Working Groups of the ERA- EDTA. *Nephrol Dial Transplant* 34: 208-230, 2019. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy407>.
100. Kawai Y, Uneda K, Yamada T, Kinguchi S, Kobayashi K, Azushima K, Kanaoka T, Toya Y, Wakui H, Tamura K. Comparison of Effects of SGLT-2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists on Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with/without Albuminuria: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 183: 109146, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109146>.
101. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WC, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, Preiss D, Judge P, Mayne KJ, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 388: 117-127, 2023. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>.
102. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R., Chertow GM, Greene T, Hou F-F, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 383: 1436-1446, 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>.