

Alterazioni della funzionalità renale e dislipidemia nei pazienti con diabete: gli Annali AMD

Sandro Gentile¹, Maria Chiara Rossi², Antonio Nicolucci², Antonino Cimino³, Danila Fava⁴, Carlo B. Giorda⁵, Illidio Meloncelli⁶, Fabio Pellegrini², Giuseppe Lucisano², Salvatore Turco¹, Giacomo Vespasiani⁶ a nome del Gruppo di Studio ANNALI AMD*
mrossi@negrisud.it

¹ Seconda Università di Napoli, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Napoli; ² Dipartimento di Farmacologia Clinica ed Epidemiologica, Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro (CH); ³ Spedali Civili, U. O. Diabetologia, Brescia; ⁴ Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, U.O.S.D. di Malattie Metaboliche e Diabetologia, Roma; ⁵ ASL TO5 Ospedale Maggiore, Centro di Diabetologia, Chieri (TO); ⁶ Ospedale "Madonna del Soccorso", U. O. Diabetologia, San Benedetto del Tronto (AP).

Parole chiave: diabete di tipo 1, diabete di tipo 2, filtrato glomerulare, dislipidemia
Key words: Type 1 diabetes, type 2 diabetes, glomerular filtration rate, dyslipidemia

Il Giornale di AMD, 2011;14:46-51



Riassunto

La malattia cardiovascolare è una delle principali cause di morbilità e mortalità connesse con il diabete. Quando il diabete si associa alla presenza simultanea di disfunzione renale cronica il rischio di morbilità e mortalità aumenta in misura sostanziale.

Dopo l'esperienza dello studio AMD-DEMAND, l'ampio database degli Annali AMD ha permesso di valutare l'entità della disfunzione renale nella popolazione italiana con diabete di tipo 1 (DM1) e tipo 2 (DM2) e il livello di associazione tra filtrato glomerulare (GFR) e fattori di rischio cardiovascolare.

Il GFR, calcolato utilizzando l'equazione "Modification of Diet in Renal Disease", era disponibile per 16.328 (66,8% del campione totale) soggetti con DM1 e per 286.749 (69,0%) soggetti con DM2.

La popolazione è stata quindi divisa per tipo di diabete e per 4

classi di GFR (<30, 30-60, 60-90, >90 ml/min) e sono state descritte le caratteristiche dei pazienti in relazione alle quattro classi di GFR.

Quest'analisi ha permesso di documentare come 1/5 dei pazienti con DM2 e 1/10 dei pazienti con DM1 presentino riduzioni significative del filtrato glomerulare, non sempre associato alla concomitante presenza di microalbuminuria. Tra i fattori di rischio cardiovascolare, elevati livelli di trigliceridi (da 91 a 151 mg/dl nelle 4 classi di GFR nel DM1 e da 145 a 179 mg/dl nel DM2) e bassi livelli di colesterolo HDL (da 59 a 51 mg/dl nel DM1 e da 49 a 44 mg/dl nel DM2) rappresentano le caratteristiche più consistentemente associate alla riduzione del GFR in entrambi i tipi di diabete.

Comprendere a fondo i meccanismi che legano diabete, dislipidemia e disfunzione renale è fondamentale per identificare le categorie di pazienti più a rischio e per delineare dei percorsi di cura efficaci in grado di ridurre morbilità e mortalità renale e cardiovascolare.

Abstract

Cardiovascular disease is a major cause of diabetes-related morbidity and mortality. When diabetes and impaired renal function coexist the risk of morbidity and mortality is markedly increased.

After the results obtained in the AMD-DEMAND study, the wide database of the AMD Annals has allowed to evaluate the burden of renal impairment in the Italian population with type 1 and type 2 diabetes and the relationship between glomerular filtration rate (GFR) and cardiovascular risk factors.

Data on GFR were calculated with the "Modification of Diet in Renal Disease" formula; they were available for 16.328 (66,8% of the whole sample) individuals with type 1 diabetes and for 286.749 (69,0%) individuals with type 2 diabetes.

Population has been classified according to 4 GFR classes (<30, 30-60, 60-90, >90 ml/min) and patient characteristics have been described in each class.

Analysis documented that 1/5 of patients with type 1 diabetes and 1/10 of patients with type 2 diabetes have a significant reduction in GFR, i.e. <60 mg/min, not always in association with the presence of microalbuminuria.

Among cardiovascular risk factors, elevated levels of triglycerides (from 91 to 151 mg/dl across the four GFR classes in type 1 diabetes and from 145 to 179 mg/dl in type 2 diabetes) and reduced levels of HDL cholesterol (from 59 to 51 mg/dl in type 1 diabetes and from 49 to 44 mg/dl in type 2 diabetes) are the factors more consistently linked to the GFR reduction in both types of diabetes.

A deeper understanding of the interplay between diabetes, dyslipidemia, and impaired renal function is important to identify patients at a higher risk of major renal and cardiovascular outcomes and to develop new therapeutic strategies to reduce this risk.

* La lista completa dei componenti del Gruppo di Studio Annali AMD è consultabile in: M.C. Rossi e Gruppo di Studio Annali AMD. La grande iniziativa Annali AMD: dal 2006 ad oggi, bilanci e prospettive. *Il Giornale di AMD*, 2010;13:169-175

Introduzione

La malattia cardiovascolare è una delle principali cause di morbilità e mortalità connesse con il diabete (1). Parallelamente, l'“end-stage renal disease” si associa ad un rischio di mortalità per cause cardiovascolari da 10 a 20 volte maggiore rispetto alla popolazione generale (2). Quando diabete e disfunzione renale cronica sono presenti simultaneamente il rischio di morbilità e mortalità aumenta in misura sostanziale. Esistono evidenze per cui il rischio di mortalità cardiovascolare è molto più elevato se il diabete si associa a microalbuminuria (3-7) ed esso aumenta in misura marcata quando le alterazioni della funzionalità renale prediscono ad albuminuria conclamata e riduzione del filtrato glomerulare (7-8). Quando nei soggetti con “end-stage renal disease” è presente anche il diabete il tasso annuale di mortalità aumenta del 40% rispetto ai soggetti senza diabete (9,10).

Recentemente, diversi studi epidemiologici hanno chiaramente indicato che sia l'obesità che la sindrome metabolica sono fattori indipendenti per la disfunzione renale cronica e che queste associazioni sono in parte indipendenti dal diabete e dell'ipertensione, anche se i meccanismi non sono stati ancora del tutto compresi (11,12).

Dopo l'esperienza dello studio DEMAND (13,14), AMD conferma il suo interesse verso le problematiche nefrologiche connesse con il diabete attraverso un'analisi ad hoc basata sull'utilizzo dell'ampio database degli Annali AMD 2010 (13). L'obiettivo specifico dell'indagine era valutare l'entità della disfunzione renale nella popolazione diabetica italiana e descrivere i profili clinici e il rischio cardiovascolare dei pazienti in relazione ai livelli di filtrato glomerulare.

Materiali e metodi

Gli Annali AMD rappresentano una pubblicazione periodica che ha permesso dal 2006 ad oggi di valutare periodicamente i profili assistenziali delle persone con diabete di tipo 1 (DM1) e diabete di tipo 2 (DM2) seguiti presso i servizi di diabetologia italiana (15-17).

Più in dettaglio, un ampio network di servizi di diabetologia dotati di una cartella clinica informatizzata usata per la normale gestione dei pazienti in carico dispone di un software fornito da AMD che permette l'estrazione di un set standardizzato di informazioni cliniche (File Dati AMD). Il database ottenuto è utilizzato per il calcolo periodico degli indicatori di qualità della cura sia a livello centralizzato sia a livello locale. In questo modo viene attivata un'attività di benchmarking basata sul confronto della propria performance con quella registrata a livello nazionale (approccio “best performers”) (17).

È stato più volte sottolineato come il database Annali non rappresenti una fonte di dati epidemiologici ma bensì la base per il monitoraggio e miglioramento continuo della qualità dell'assistenza, in cui anche il dato mancante rappresenta un indice di qualità.

Tuttavia non può considerarsi irrilevante che il database Annali estratto per le elaborazioni 2010-2011 del volume contenga informazioni relative ad oltre 450.000 persone con diabete. Inoltre, il calcolo degli indicatori ed il confronto con i risultati degli anni precedenti ha dimostrato una grande robustezza dei dati, mostrando solo minime variazioni nella maggioranza degli indicatori nonostante il raddoppio del campione. Infine, i criteri di bontà del dato classicamente utilizzati nell'ambito degli Annali (livelli minimi di completezza su dati chiave) sono stati raggiunti negli anni da un numero crescente di centri, passando dal 39% al 55% del totale dei centri partecipanti all'iniziativa.

Con queste premesse, il database di quest'anno può essere a tutti gli effetti considerato una fonte preziosa di dati di ricerca osservazionale oltre che di valutazioni di qualità della cura.

Uno degli aspetti valutati ha riguardato l'analisi delle alterazioni della funzionalità renale nei pazienti con diabete e i fattori di rischio cardiovascolare ad essi correlati. In particolare, l'analisi è stata condotta sulla selezione di soggetti in cui era possibile calcolare il Glomerular Filtration Rate (GFR) utilizzando l'equazione “Modification of Diet in Renal Disease” (18). La popolazione è stata quindi divisa per tipo di diabete e per 4 classi di GFR (<30, 30-60, 60-90, >90 ml/min) e sono state descritte le caratteristiche dei pazienti, divisi per tipo di diabete, in relazione alle quattro classi di GFR.

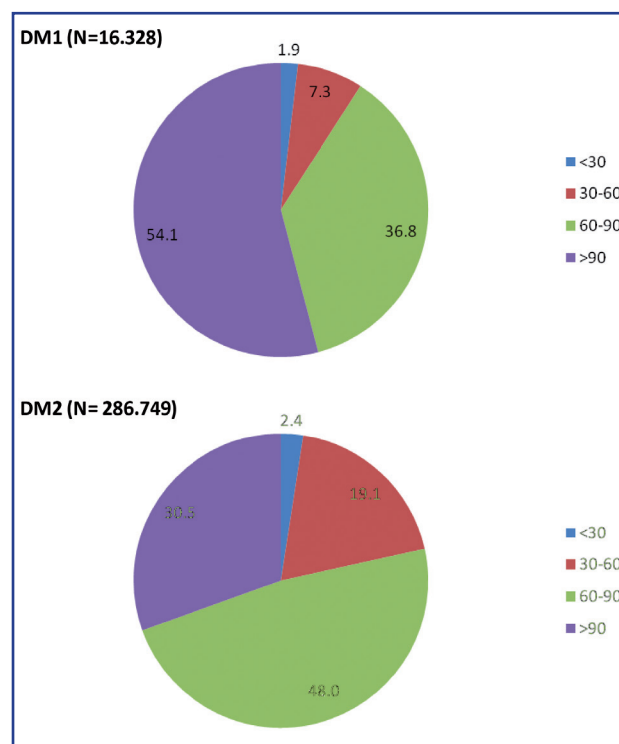


Figura 1. Distribuzione della popolazione per 4 classi di GFR (ml/min).

Risultati

Il database conteneva i dati di 24.428 soggetti con DM1 e 415.320 soggetti con DM2 visti da 236 servizi di diabetologia nel corso dell'anno 2009. Il GFR era disponibile per 16.328 (66,8%) soggetti con DM1 e per 286.749 (69,0%) soggetti con DM2. La distribuzione delle due popolazioni tra le 4 classi di GFR è rappresentata in **figura 1**. La proporzione di soggetti con microalbuminuria nelle 4 classi di GFR era rispettivamente: 19,8%, 23,2%, 62,2% e 90,4% nel DM1 e 30,2%, 32,5%, 49,8% e 78,4% nel DM2.

Per quanto riguarda il DM1, la **tabella 1** mostra le caratteristiche della popolazione nelle 4 classi di GFR.

In generale si osserva come la riduzione dei livelli di GFR si associ ad una maggiore durata del diabete, da 16 a 27 anni nelle quattro classi; inoltre, nelle 4 classi non si evidenziano differenze sostanziali nei livelli di HbA1c, colesterolo totale e colesterolo LDL, mentre, oltre ad un peggior controllo pressorio sistolico (da 142 a 125 mmHg), al diminuire della classe di GFR aumentano progressivamente i livelli medi di trigliceridi (da 91 a 151 mg/dl) e si riducono quelli di colesterolo HDL (da 59 a 51 mg/dl). Inoltre, è molto evidente come le due fette di popolazione con GFR<60 mg/min presentino valori molto più elevati di BMI rispetto alle classi con valori di GFR nel range di normalità.

Tabella 1. La tabella seguente riporta delle caratteristiche della popolazione con DM1 in accordo alla classe di GFR (ml/min).

GFR in classi	<30	30-60	60-90	>90	
N	304	1184	6012	8828	
GFR (ml/min)	18.4 (7.8)	48.8 (8.5)	77.7 (8.1)	113.0 (27.6)	
Creatinina	4.1 (2.2)	1.4 (0.3)	1.0 (0.1)	0.8 (0.1)	
% pz con microalbuminuria	90.4	62.2	23.2	19.8	
Maschi (%)	57.6	42.6	47.5	61.1	
Età media (aa)	56.0 (16.2)	61.7 (14.9)	50.7 (14.8)	40.3 (14.1)	
BMI (Kg/m ²)	26.1 (5.3)	26.4 (4.7)	24.9 (3.8)	24.4 (3.7)	
Fumatori (%)	21.2	21.9	24.4	30	
Durata del diabete (anni)	26.6 (14.3)	26.0 (14.4)	20.5 (13.5)	15.7 (11.8)	
HbA1c (%)					
	<=7%	23.6	18.9	23.1	24.5
	7-8%	29.8	27.7	31.7	30.5
	>8%	46.6	53.4	45.3	44.9
HbA1c media (%)	8.0 (1.5)	8.3 (1.5)	8.0 (1.4)	8.1 (1.7)	
PAS (mmHg)	142.2 (21.6)	138.4 (21.3)	130.5 (18.7)	125.1 (17.1)	
PAD (mmHg)	77.0 (10.3)	77.4 (10.1)	76.1 (9.5)	75.3 (9.2)	
% pz con PA<=130/80 mmHg	17.2	19.1	31.6	40	
% pz con PA>=140/90 mmHg	61.5	54.3	37.1	25.6	
% pz trattati con farmaci antiipertensivi	75	72.9	36.4	20.1	
% pz trattati con ACE-I e/o ARBs	58.6	63.9	32.7	18	
Colesterolo totale (mg/dl)	189.0 (51.0)	193.2 (41.6)	194.6 (36.1)	188.1 (36.3)	
Colesterolo LDL (mg/dl)	106.9 (40.3)	109.6 (32.7)	112.7 (30.1)	109.7 (30.5)	
Colesterolo HDL (mg/dl)	51.2 (15.8)	58.5 (18.2)	62.9 (16.4)	59.8 (16.0)	
Trigliceridi (mg/dl)	151.4 (91.6)	127.3 (130.7)	92.4 (63.0)	90.6 (91.1)	
% pz con LDL-C<100 mg/dl	43.9	41.3	34.9	38.8	
% pz con LDL-C>=130 mg/dl	25.3	24.5	26.6	23.1	
% pz trattati con farmaci ipolipemizzanti	46.4	45.7	31.9	18.8	

I risultati sono espressi come frequenze (%) o media (ds).

Tabella 2. La tabella seguente riporta delle caratteristiche della popolazione con DM2 in accordo alla classe di GFR (ml/min).

GFR in classi	<30	30-60	60-90	>90	
N	6969	54813	137584	87383	
GFR (ml/min)	21.3 (7.0)	49.0 (8.0)	75.7 (8.4)	108.3 (23.1)	
Creatinina	3.2 (1.7)	1.3 (0.3)	0.9 (0.1)	0.7 (0.1)	
% pz con microalbuminuria	78.4	49.8	32.5	30.2	
Maschi (%)	49.6	45	55	63.4	
Età media (aa)	73.9 (9.3)	73.7 (8.6)	68.0 (10.0)	61.3 (11.4)	
BMI (Kg/m ²)	29.9 (5.5)	29.9 (5.2)	29.5 (5.1)	29.7 (5.4)	
Fumatori (%)	10.2	10.4	15.3	23.4	
Durata del diabete (anni)	16.0 (11.2)	13.4 (10.5)	10.5 (9.3)	8.7 (8.2)	
HbA1c (%)					
	<=7%	45.8	40	43.8	42.4
	7-8%	28.2	29.2	29.1	27.3
	>8%	26	30.2	27.1	30.3
HbA1c media (%)	7.4 (1.5)	7.6 (1.5)	7.5 (1.5)	7.6 (1.6)	
Treatmento per il diabete (%)					
	Solo dieta	5.4	5.7	7.6	6.7
	Iporali	15.2	47.1	64.2	67
	Insulina	72.8	31.4	13.1	11.1
	Iporali+Insulina	6.5	15.8	15.2	15.2
PAS (mmHg)	141.0 (21.1)	141.1 (19.8)	140.0 (18.8)	137.7 (18.4)	
PAD (mmHg)	76.8 (10.3)	78.1 (9.9)	79.5 (9.6)	79.9 (9.7)	
% pz con PA<=130/80 mmHg	17.1	14.6	14	15.5	
% pz con PA>=140/90 mmHg	59.7	60.4	58.7	54.6	
% pz trattati con farmaci antiipertensivi	76.4	75.4	62.9	52.6	
% pz trattati con ACE-I e/o ARBs	54.3	64	53.5	44.5	
Colesterolo totale (mg/dl)	181.0 (45.8)	185.8 (42.1)	187.8 (40.7)	187.9 (41.4)	
Colesterolo LDL (mg/dl)	102.3 (36.3)	106.1 (34.7)	109.3 (34.1)	110.2 (34.5)	
Colesterolo HDL (mg/dl)	44.4 (13.6)	48.3 (13.8)	49.9 (13.5)	49.3 (13.7)	
Trigliceridi (mg/dl)	178.7 (132.3)	158.8 (96.5)	144.0 (97.7)	145.4 (126.9)	
% pz con LDL-C<100 mg/dl	51.5	45.9	41.6	40.6	
% pz con LDL-C>=130 mg/dl	21.4	23.1	25.9	27	
% pz trattati con farmaci ipolipemizzanti	46.8	48.7	45.9	41.4	

I risultati sono espressi come frequenze (%) o media (ds).

Nel DM2 (**tabella 2**), non si evidenziano sostanziali differenze nei livelli medi di HbA1c, pressione arteriosa e BMI nelle 4 classi di GFR nonostante le diverse durate medie del diabete (da 9 a 16 anni nei quattro gruppi), mentre le differenze sono marcate nei livelli medi di trigliceridi (da 145 a 179 mg/dl nei 4 gruppi) e moderate nei livelli di colesterolo HDL (da 49 a 44 mg/dl), minime nei livelli di colesterolo totale e LDL.

Conclusioni

L'ampia casistica degli Annali AMD mostra come una quota rilevante di soggetti con diabete, pari a 1/5 dei pazienti con DM2 e a 1/10 dei pazienti con DM1, presenti riduzioni significative del filtrato glomerulare. Inoltre, i dati evidenziano come nel diabete di tipo 1 e in maniera ancora più marcata nel diabete di tipo 2 la

riduzione del filtrato non risulti necessariamente associato alla concomitante presenza di microalbuminuria.

Nella storia naturale della nefropatia, la microalbuminuria è il primo segno di danno renale; essa può progredire a macroalbuminuria che, a sua volta, predice il successivo declino del filtrato glomerulare (19). Tuttavia, è stato visto anche in altri contesti assistenziali come sia frequente in soggetti diabetici normoalbuminurici presentare riduzione del GFR (20-22).

Inoltre, per quanto riguarda gli altri fattori di rischio cardiovascolare, i nostri dati evidenziano come elevati livelli di trigliceridi e bassi livelli di colesterolo HDL rappresentino le caratteristiche più consistentemente associate alla riduzione del GFR, in entrambi i tipi di diabete. Tali alterazioni sembrano essere associate sia alla presenza di disfunzione renale cronica che alla presenza di diabete, probabilmente mediate da una riduzione dell'attività della lipoproteina-lipasi (23,24). In particolare, l'analisi dei pazienti del Pravastatin Pooling Project ha dimostrato un chiaro trend di variazione del profilo lipidico in associazione alla presenza di diabete/difunzione renale: infatti, dividendo i pazienti in 4 gruppi (no diabete-no disfunzione renale, no diabete-difunzione renale, diabete-no disfunzione renale, diabete-difunzione renale), i livelli di trigliceridi erano rispettivamente pari a 158.0, 160.9, 175.7, and 181.1 mg/dl e quelli di colesterolo HDL pari a 40.5, 38.4, 36.4, and 36.3 mg/dl (24,25).

Per quanto riguarda il BMI, lo studio DEMAND (14) aveva dimostrato l'esistenza di una relazione tra diabete, obesità addominale e aumentato rischio di progressione della microalbuminuria nel diabete di tipo 2. I dati degli Annali AMD evidenziano l'esistenza di una associazione tra BMI e riduzione del filtrato glomerulare, particolarmente evidente nel diabete di tipo 1.

Di fronte a questi dati, la ricaduta più importante per la pratica clinica riguarda la necessità, anche in considerazione del diverso valore prognostico delle due forme di alterazione della funzionalità renale (26), di introdurre nel follow-up regolare del paziente con diabete non solo la valutazione annuale della microalbuminuria ma anche del GFR.

Queste evidenze hanno anche importanti implicazioni per la ricerca, soprattutto per quanto concerne la necessità di studiare a fondo i meccanismi sottesi alle interazioni tra diabete, dislipidemia, obesità e disfunzione renale. Queste acquisizioni aiuteranno il processo di identificazione delle categorie di pazienti più a rischio e la definizione di percorsi di cura ottimali ed efficaci in grado di ridurre morbilità e mortalità per cause renali e cardiovascolari dei pazienti con diabete.

BIBLIOGRAFIA

1. Preis SR, Hwang SJ, Coady S, Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Savage PJ, Levy D, Fox CS. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation* 2009;119:1728-35
2. Meyer KB, Levey AS: Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: Report from the National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9[Suppl] :S31- S42
3. Borch-Johnsen K, Andersen PK, Deckert T: The effect of proteinuria on relative mortality in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1985;28 :590- 596
4. Jensen T, Borch-Johnsen K, Kofoed-Enevoldsen A, Deckert T: Coronary heart disease in young type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with and without diabetic nephropathy: Incidence and risk factors. *Diabetologia* 1987;30 :144- 148
5. Dinneen SF, Gerstein HC: The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997;157:1413- 1418
6. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BEK: The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2000;160 :1093- 1100
7. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Homan RR; for the UKPDS Group: Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;63 :225- 232
8. Tonelli M, Keech A, Shepherd J, Sacks F, Tonkin A, Packard C, Pfeffer M, Simes J, Isles C, Furberg C, West M, Craven T, Curhan G: Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3748- 3754
9. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9[Suppl] :S16- S23
10. Foley RN, Murray AM, Li S, Herzog CA, McBean AM, Eggers PW, Collins A: Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:489- 495
11. Guarnieri G, Zanetti M, Vinci P, Cattin MR, Pirulli A, Barazzoni R. Metabolic syndrome and chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2010;20(5 Suppl):S19-23.
12. Wahba IM, Mak RH. Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:550-62.
13. Rossi MC, Nicolucci A, Pellegrini F, Comaschi M, Ceriello A, Cucinotta D, Giorda C, Valentini U, Vespasiani G, De Cosmo S. Identifying patients with type 2 diabetes at high risk of microalbuminuria: results of the DEMAND (Developing Education on Microalbuminuria for Awareness of reNal and cardiovascular risk in Diabetes) Study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1278-84
14. Rossi MC, Nicolucci A, Pellegrini F, Comaschi M, Ceriello A, Cucinotta D, Giorda C, Pomili B, Valentini U, Vespasiani G, De Cosmo S. Obesity and changes in urine albumin/creatinine ratio in patients with type 2 diabetes: the DEMAND study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:110-6
15. Cimino A, de Bigontina G, Fava D, Giorda CB, Meloncelli I, Nicolucci A, Pellegrini F, Rossi MC, Turco S, Vespasiani G. Annali AMD 2010 – Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia. Torino, Kino, 2010. Accessibile al sito web http://www.infodiabetes.it/pages/annali_amd/
16. Rossi MC, Nicolucci A, Arcangeli A, Cimino A, De Bigontina G, Giorda C, et al. Associazione Medici Diabetologi Annals Study Group. Baseline quality-of-care data from

- a quality-improvement program implemented by a network of diabetes outpatient clinics. *Diabetes Care* 2008; 31: 2166-2168.
17. Nicolucci A, Rossi MC, Arcangeli A, Cimino A, de Bigontina G, Fava D, Gentile S, Giorda C, Meloncelli I, Pellegrini F, Valentini U, Vespasiani G; AMD-Annals Study Group. Four-year impact of a continuous quality improvement effort implemented by a network of diabetes outpatient clinics: the AMD-Annals initiative. *Diabet Med* 2010;27:1041-8.
 18. Rigalleau V, Lasseur Catherin, Perlemoine C et al. Cockcroft-Gault is biased by body weigh in diabetic patients with renal impairment. *Metabolism Clinical and Experimental* 2005; 55: 108 -112
 19. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. *Am J Med* 1985; 78:785-794
 20. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients: an indicator of more advanced glomerular lesions. *Diabetes* 2003; 52:1036-1040
 21. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:195-200
 22. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2003; 289:3273-3277
 23. Mark E. Molitch. Management of Dyslipidemias in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1090-1099
 24. Farbakhsh K, Kasiske BL: Dyslipidemias in patients who have chronic kidney disease. *Med Clin N Am* 2005;89:689- 699
 25. Tonelli M, Keech A, Shepherd J, Sacks F, Tonkin A, Packard C, Pfeffer M, Simes J, Isles C, Furberg C, West M, Craven T, Curhan G: Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 :3748- 3754
 26. de Boer IH, Steffes MW. Glomerular filtration rate and albuminuria: twin manifestations of nephropathy in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1036-1037.

