

SURVEY

## Approccio alla nefropatia diabetica e alla sua gestione nei pazienti con diabete tipo 2: risultati di una survey condotta via web in Italia

### Approach toward diabetic nephropathy and its management in patients with type 2 diabetes: results of a web-based Italian survey

V. Borzi<sup>1</sup>, V. Mastrilli<sup>2</sup>, A. Chiavetta<sup>3</sup>, N. Visalli<sup>4</sup>, F. Tuccinardi<sup>5</sup>, S.A. De Cosmo<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Centro Clinico Diagnostico Casa di Cura "G.B. Morgagni", Catania. <sup>2</sup>Casa della salute - ASL Roma 2, Distretto 9. <sup>3</sup>UOC di Diabetologia e Malattie Endocrino-Metaboliche, Ospedale Cannizzaro Catania. <sup>4</sup>UOC Diabetologia e Dietologia, ASL Roma 1. <sup>5</sup>Unità di Endocrinologia "Casa del Sole", Formia. <sup>6</sup>SC di Medicina Interna-Endocrinologia, IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG).

Corresponding author: [dott.vitoborzi@gmail.com](mailto:dott.vitoborzi@gmail.com)



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** V. Borzi, V. Mastrilli, A. Chiavetta, N. Visalli, F. Tuccinardi, S.A. De Cosmo (2021). Approccio alla nefropatia diabetica e alla sua gestione nei pazienti con diabete tipo 2: risultati di una survey condotta via web in Italia. *JAMD* Vol. 24/1

**DOI** 10.36171/jamd21.24.1.3

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** January, 2021

**Accepted** March, 2021

**Published** May, 2021

**Copyright** © 2021 Borzi et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

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

**Funding** The Authors received no specific funding for this work.

**Competing interest** The Authors declare no competing interests.

## Abstract

**AIM** The purpose of this survey was to investigate the attitudes and clinical approach of Italian diabetologists toward diabetic nephropathy (DN).

**METHODS** A 28-item web survey was distributed to Italian diabetologists by the Associazione Medici Diabetologi. The first part of the questionnaire was aimed at describing the sample of clinicians involved (age, gender, practice setting, etc.). The second part analyzed more deeply the clinical approach to DN.

**RESULTS** Two hundred and thirty-five clinicians, expert in the field (over 44% have been working as diabetologists for more than 20 years) and well distributed across the country, participated in the survey. The lack of medical care provided from a team remains a main concern, since only in a minority of diabetes centers diabetologists can collaborate with health professionals with expertise and a special interest in diabetes. Screening of DN is performed at first visit by 95% of participants. Urinary albumin creatinine ratio and estimated glomerular filtration rate by CKD-EPI are two approaches used. The relevance of intensive glycemetic treatment respect to the onset and progression of DN is mostly considered in patients with microalbuminuria, less frequently in patients with more advanced kidney disease. Almost the totality of participants prescribes renin angiotensin system blocking drugs for the treatment of hypertension, mainly in presence of albuminuria. This class of drugs is less frequently recommended in normotensive patients with microalbuminuria. Regarding the new anti-hyperglycemic

drugs, more attention is paid for SGLT2 inhibitors or GLP-1 receptor agonist.

**CONCLUSIONS** The present survey highlights the clinical relevance of DN and the high attention for this diabetic complication by Italian diabetologists. Although the lack of medical care provided from a team remains a main concern, the diabetologists are engaged in promoting educational and screening programs. They are also in keeping with guidelines in choosing antihypertensive treatment or new antihyperglycemic drugs showing to protect kidney function. Finally, participants to the survey declare that they are willing to collaborate with nephrologists, mainly in the more advanced stage of DN.

**KEY WORDS** diabetes mellitus; chronic kidney disease; SGLT2 inhibitors; GLP-1 receptor agonist; diabetic nephropathy.

## Riassunto

**SCOPO** Indagare l'approccio clinico dei diabetologi italiani alla nefropatia diabetica (ND).

**METODI** È stato distribuito ai diabetologi dell'Associazione Medici Diabetologi un link per un questionario via web di 28 domande. La prima parte del questionario era finalizzata a descrivere il campione dei diabetologi coinvolti (età, sesso, contesto lavorativo, ecc.). La seconda parte ha analizzato invece l'approccio clinico alla ND.

**RISULTATI** All'indagine hanno partecipato 235 medici con esperienza nel settore (oltre il 44% opera da più di 20 anni) e ben distribuiti sul territorio nazionale. L'assenza di un'assistenza medica fornita da un team rimane una delle principali preoccupazioni, poiché solo in una minoranza di centri per il diabete, il diabetologo può collaborare con professionisti sanitari con esperienza e/o un interesse specifico per il diabete. Lo screening della ND viene eseguito alla prima visita dal 95% dei partecipanti ed il rapporto creatinina/albumina urinario e il filtrato glomerulare stimato con CKD-EPI sono i due approcci utilizzati. La rilevanza del trattamento glicemico intensivo rispetto all'insorgenza e alla progressione della ND viene percepita principalmente nei pazienti con microalbuminuria, meno nei pazienti con malattia renale più avanzata. Quasi la totalità dei partecipanti prescrive farmaci bloccanti il sistema renina-angiotensina per il trattamento dell'ipertensione, principalmente in presenza di albuminuria mentre questa classe di farmaci è meno raccomandata nei pazienti con microalbuminuria ma normotesi. Per quanto

riguarda i nuovi farmaci anti-iperlipidemicici, maggiore attenzione è rivolta agli inibitori del SGLT2 o agli agonisti recettoriali del GLP-1.

**CONCLUSIONI** La presente indagine evidenzia la rilevanza clinica della ND e l'alta considerazione per questa complicanza del diabete da parte dei medici. Sebbene emerga una difficoltà nella organizzazione del team assistenziale, i diabetologi italiani sono impegnati nella promozione di programmi educativi e di screening e sono in accordo con le linee guida nella scelta sia del trattamento antipertensivo sia dei nuovi farmaci anti-iperlipidemicici che si sono dimostrati in grado di proteggere la funzione renale nel diabete. Infine, i partecipanti al sondaggio dichiarano di essere disponibili a collaborare con i nefrologi, soprattutto nella fase più avanzata della ND.

**PAROLE CHIAVE** diabete mellito; malattia renale cronica; inibitori del SGLT2; agonisti recettoriali del GLP-1; nefropatia diabetica.

## Introduzione

Il diabete mellito è oggi la causa principale di Malattia Renale Cronica (MRC). Circa il 40% dei pazienti con diabete, sia di tipo 1 (DMT1) sia di tipo 2 (DMT2), sviluppano la complicanza renale caratterizzata da un'aumentata escrezione urinaria di albumina e/o da un ridotto filtrato glomerulare (FG)<sup>(1,2)</sup>. Il diabete è responsabile negli Stati Uniti di circa la metà dei casi di Insufficienza Renale Terminale (IRT)<sup>(3)</sup> la cui sopravvivenza a 5 anni è inferiore al 40%<sup>(4)</sup>. La nefropatia diabetica (ND) è uno dei più potenti fattori di rischio di morbilità e mortalità, soprattutto per cause cardiovascolari<sup>(5-7)</sup>.

In Italia gli Annali dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD) 2020 evidenziano che, tra i soggetti con DMT2, il 29% mostra una riduzione del FG (i.e. <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> con il 7% <30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) ed il 36% presenta un'aumentata escrezione di albumina nelle urine (i.e. micro o macroalbuminuria)<sup>(8)</sup>. Confrontando questi dati con quelli degli anni precedenti, si osserva un progressivo aumento della proporzione di pazienti con DMT2 che presenta una riduzione del FG: 29% nel 2020 rispetto al 26% del 2018, con una riduzione invece della prevalenza dei pazienti con albuminuria. Quindi anche in Italia sta aumentando il fenotipo di insufficienza renale normoalbuminurica<sup>(2,9,10)</sup>.

Tali dati, suggestivi per un progressivo aumento di incidenza di MRC, sono sicuramente da riferire all'invecchiamento della popolazione generale, all'allungamento della vita media della persona con diabete

e all'incremento "epidemico" dell'incidenza del diabete, ma anche alla frequente presenza di ipertensione nella popolazione diabetica, la cui prevalenza rimane circa doppia rispetto a quella della popolazione generale. Un ruolo rilevante è giocato anche da scorretti stili di vita. Per quanto detto, la compromissione renale dovrà essere sempre più motivo di attenzione clinica e di monitoraggio continuo, al fine di ridurre l'insorgenza e rallentare il più possibile l'evoluzione verso l'IRT, oltre che di diminuire il carico di eventi cardiovascolari. Un anno di ritardo della terapia dialitica è un enorme guadagno per il paziente in termini di qualità di vita, ma anche un risparmio economico non indifferente per il Servizio Sanitario Nazionale.

È fondamentale, quindi, identificare precocemente i soggetti a rischio di sviluppare la ND e intervenire sui potenziali fattori di rischio. Per poter prevenire il danno renale occorre agire a più livelli sia con la promozione di stili di vita corretti, attraverso percorsi educativi dedicati, sia controllando in modo ottimale i livelli di glicemia, di pressione arteriosa e di lipidi.

Il compito del diabetologo è basilare, dunque, per la prevenzione primaria, la diagnosi precoce e la gestione iniziale della nefropatia, mentre il coinvolgimento del nefrologo avverrà in una fase successiva. Alla luce della rilevanza del problema, AMD ha promosso fra i propri iscritti una survey sulla ND per valutarne la gestione nella realtà italiana e per ottenere una fotografia real life, focalizzando nella pratica clinica quotidiana i limiti e le problematiche che si incontrano nella gestione di questa complicanza, evidenziando i gap esistenti fra evidenze scientifiche e/o linee-guida e normale attività clinica. Una più approfondita conoscenza di tali aspetti può infatti aiutare a ridurre le conseguenze cliniche, sociali ed economiche della ND e a migliorare la qualità della vita delle persone con diabete, oltre ad ottimizzare l'organizzazione dei Servizi di Diabetologia e promuovere l'educazione terapeutica finalizzata soprattutto all'adozione di corretti stili di vita.

## Metodi

La survey denominata "Approccio alla Malattia Renale Cronica nel Paziente con DMT2", è stata effettuata con modalità web-based, nel periodo compreso fra ottobre 2019-febbraio 2020.

Le domande oggetto dell'indagine erano precedute da una presentazione che descriveva brevemente l'obiettivo della survey. L'indagine, anonima, inclu-

deva 28 domande volte innanzitutto ad acquisire informazioni sulle caratteristiche dei partecipanti: età, sesso, regione di appartenenza, ambito lavorativo [ospedale/territorio], specializzazione e anni di pratica dell'attività diabetologica, eventuale possibilità di lavorare in team. Quindi è stata investigata la priorità che i diabetologi danno alla ND rispetto alle altre complicanze del diabete, come la valutano e il percorso che seguono, se e come informano il paziente. Infine è stato indagato se e quando richiedono lo screening della ND e quale è l'approccio terapeutico ritenuto più opportuno.

## Risultati

### Popolazione coinvolta nella survey

La survey ha visto il coinvolgimento di 235 medici diabetologi operanti sul territorio nazionale, distribuiti geograficamente come segue: 38% al Nord, 24% al Centro e 38% al Sud con le Isole. Il 58% dei partecipanti è di sesso femminile; il 26% ha un'età <45 anni, il 66% una età compresa fra i 45 e i 64 anni e il restante 8% una età >64 anni. Riguardo all'anzianità professionale, il 14% ha meno di 10 anni di attività, mentre il 42% tra 10 e 20 e il 44% > 20 anni. Fra i partecipanti, il 63% esercita in strutture ospedaliere mentre il 37% lavora in strutture territoriali.

### Team diabetologico

Un aspetto fondamentale sul quale AMD ha puntato molto è stato quello della operatività in team. Alla domanda su come fosse costituito il team diabetologico, il 27% ha risposto che è presente un altro diabetologo, solo il 25% ha un infermiere dedicato e circa il 17% un dietista. Sono praticamente quasi assenti tutte le altre figure quali psicologo (4%), podologo (6%), cardiologo od oculista (5%) e nefrologo (4%). Questi dati sono sovrapponibili sia nelle strutture ospedaliere che territoriali.

### Complicanza "nefropatia"

Alla domanda di indicare su una scala da 1 (poco) a 5 (molto) la rilevanza data alla ND rispetto a tutte le complicanze del diabete, l'88% ha risposto molto (4+5), l'11% medio<sup>(3)</sup> e solamente l'1% poco (1+2).

Il 72% dei partecipanti ha dichiarato di spiegare ai propri pazienti l'importanza di tale complicanza, mentre il 27% solo se la complicanza è presente e l'1% non spiega affatto.

Tra le raccomandazioni date, nell'ambito delle

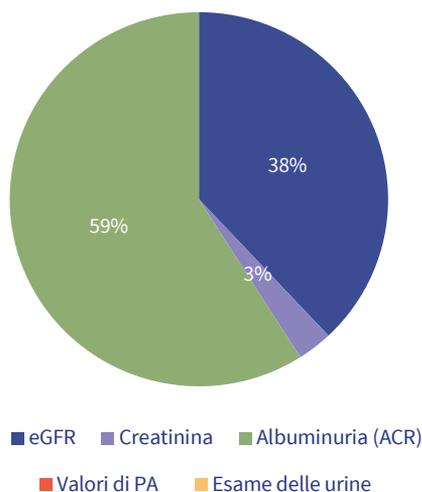
modifiche dello stile di vita, atte a prevenire la ND, in ordine di importanza, il 33% ritiene il corretto introito di proteine con la dieta, il 24% una riduzione del sale nella dieta, il 22% una attività fisica regolare e il 19% il mantenimento o la riduzione del peso corporeo. Questa domanda prevedeva una risposta in cui si dovevano indicare da 1 a 4 (in ordine di importanza) le modifiche dello stile di vita suggerite.

### Screening della ND

Il primo screening per la nefropatia viene eseguito dal 95% dei partecipanti alla prima visita, mentre il 5% lo esegue dopo un anno. Il 65% dei medici ripete lo screening annualmente, mentre il 34% dichiara di ripeterlo a ogni visita, ma non è nota la frequenza delle visite di controllo. Solamente l'1% esegue il controllo ogni 2 anni.

Per quanto riguarda le modalità di esecuzione dello screening, il 59% dei diabetologi preferisce valutare l'escrezione urinaria di albumina, mentre il 41% fa riferimento al filtrato glomerulare stimato (eGFR) (Figura 1). L'escrezione urinaria di albumina viene valutata nell'80% dei casi mediante il rapporto albumina/creatinina sulle urine del mattino (ACR), nel 12% dei casi mediante la raccolta delle urine delle 24h e nell'8% dei casi attraverso la raccolta urinaria temporizzata (Figura 2).

Tra le varie formule utilizzabili per il calcolo dell'eGFR, il 56% dei diabetologi utilizza l'equazione CKD-EPI, il 27% la MDRD, il 13% la formula di Cockcroft Gault e il 4% la clearance della creatinina.



**Figura 1 |** Preferenze percentuali dei medici partecipanti per l'approccio allo screening della nefropatia diabetica.

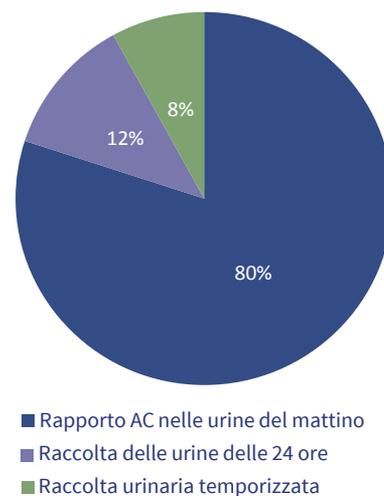
Per quanto riguarda le modalità di valutazione della progressione della nefropatia dopo aver individuato una persona con microalbuminuria, il 57% dei partecipanti ha risposto che rivaluta l'escrezione urinaria di albumina ogni sei mesi, il 23% in base alla progressione della malattia, il 19% ogni anno e l'1% ogni due anni, mentre per quanto riguarda l'eGFR, il 50% lo rivaluta ogni 6 mesi, il 25% in base alla velocità del suo decremento, il 24% ogni anno e solo l'1% ogni 2 anni.

### Approccio terapeutico

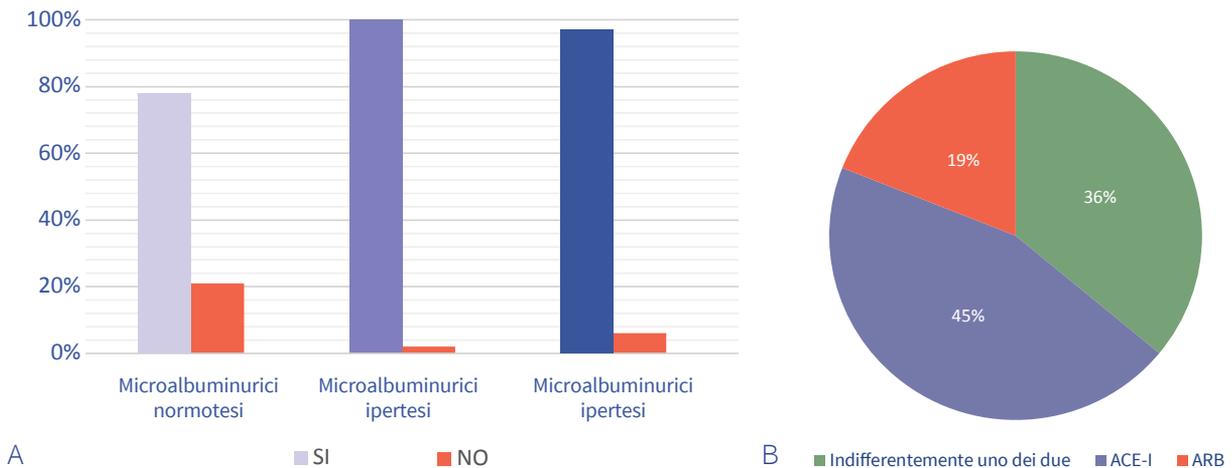
Alla domanda «In che fase della nefropatia il diabetologo cerca di raggiungere un target stringente?», il 93% ha risposto solo nel paziente con microalbuminuria, il 7% anche nei pazienti con macroalbuminuria, mentre nessuno nei pazienti in fase avanzata (pre e dialitica) di nefropatia.

Per quanto riguarda il controllo pressorio nei pazienti con diabete e ipertensione arteriosa, la quasi totalità dei diabetologi utilizza farmaci bloccanti il sistema renina-angiotensina (RAS) in quei pazienti che hanno anche micro o macroalbuminuria, il 77% utilizza questa classe di farmaci nei pazienti con microalbuminuria, ma normotesi (Figura 3A). Il 45% dei diabetologi utilizza gli ACE-inibitori, il 19% gli ARB, mentre il 36% indifferentemente le due classi di farmaci (Figura 3B).

Dalla survey emerge che i diabetologi utilizzano il doppio blocco del RAS solo nell'11% dei casi, lasciando ai nefrologi la decisione terapeutica. Il 7% dei diabetologi dichiara di usare farmaci bloccanti il



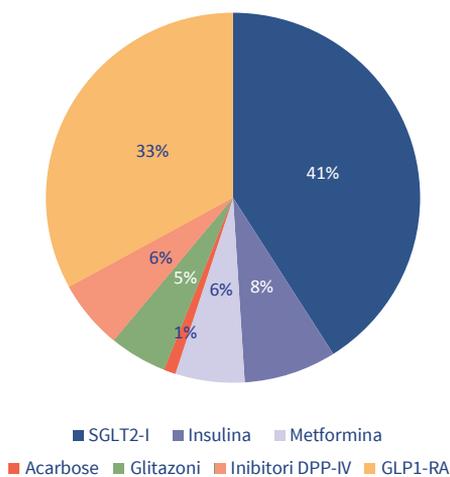
**Figura 2 |** Risposte percentuali date dai medici partecipanti alla domanda su quale modalità viene utilizzata per valutare la escrezione urinaria di albumina.



**Figura 3 |** In A, distribuzione percentuale delle risposte date dai medici partecipanti riguardo l'indicazione al trattamento con bloccanti il RAS in base alla escrezione urinaria di albumina ed alla presenza di ipertensione arteriosa. In B, distribuzione percentuale delle tre opzioni.

RAS anche in presenza di gravidanza mentre il 93% afferma di non utilizzarli.

Alla domanda che riguarda i farmaci utilizzati per rallentare il declino del FG è stata data una risposta articolata (Figura 4). La maggior parte dei diabetologi si è orientata per gli inibitori dell'SGLT2 (41%), leggermente meno sono quelli che si orientano verso gli agonisti recettoriali del GLP-1 (GLP-1 AR) (33%). Sempre per queste ultime due classi di farmaci, emerge una tendenza al maggior loro utilizzo nei centri ospedalieri rispetto al territorio (inibitori del SGLT2: 64% vs 36% e GLP-1 AR: 66% vs 34%, ospedale vs territorio, rispettivamente).



**Figura 4 |** Distribuzione percentuale delle risposte date dai medici partecipanti alla domanda sul farmaco consigliato per rallentare il declino del GFR.

Alla domanda a risposta multipla che riguarda l'utilizzo della metformina, i diabetologi hanno privilegiato per il 47% il dimezzamento del dosaggio allorché l'eGFR è compreso tra 45 e 30 ml/m e per il 42% la sospensione per un eGFR < 30 ml/m (Tabella 1).

### Management strumentale e collaborazione con i nefrologi

In presenza di proteinuria le indicazioni alla biopsia renale non sono definite con certezza. Per cui alla domanda se il diabetologo richieda l'esecuzione della biopsia renale, l'11% ha risposto mai, il 17% solo se c'è un sospetto di nefropatia non diabetica, mentre il 72% lascia la decisione al nefrologo di riferimento.

La sospendo se la creatina sierica è ≥ 1,5 mg/dl	3%
Lascio lo stesso dosaggio se l'eGFR è compreso tra 45 e 30 ma monitorizzo strettamente il paziente	5%
Dimezzo il dosaggio se l'eGFR è compreso tra 45 e 30 ma monitorizzo strettamente il paziente	47%
Sospendo la somministrazione e cambio terapia	3%
Sospendo la somministrazione se l'eGFR < 30	42%

**Tabella 1 |** Distribuzione percentuale delle risposte date dai medici partecipanti alla domanda su come si comportano con l'utilizzo della metformina in presenza di ridotto GFR.

Invece alla domanda sulla richiesta di un'ecografia renale da parte del diabetologo, il 43% ha risposto sempre, il 22% raramente mentre il 35% lascia la decisione al nefrologo.

Per quanto riguarda la prescrizione di diete ipoproteiche, solo il 22% dei diabetologi le prescrive, il 15% raramente, il 5% mai, mentre il 58% si affida al nefrologo. La decisione di inviare il paziente con nefropatia dallo specialista nefrologo non è uniforme tra i partecipanti alla survey: il 46% decide di inviare allo specialista se è presente un rapido declino dell'eGFR (Figura 5).

## Discussione

La survey condotta da AMD ha esaminato l'approccio globale alla gestione della ND dei diabetologi italiani, in una condizione di real life. Ha risposto alla survey un numero significativo (235) di diabetologi operanti su tutto il territorio nazionale sia in ambito ospedaliero sia territoriale.

Il primo punto che emerge dalla survey è l'aspetto che riguarda l'organizzazione dei servizi di diabetologia in Italia, nei quali è ancora poco diffuso l'approccio multidisciplinare (vale a dire la presenza di dietologi, psicologi, podologi) alla persona con diabete. Questo dato deve essere alla base di una profonda riflessione e di una richiesta di modifica dell'organizzazione per privilegiare l'attività del team diabetologico, laddove non fosse presente.

Appare molto soddisfacente l'elevata percentuale (88%) di diabetologi che considerano rilevante o mol-

to rilevante la ND rispetto alle altre complicanze del diabete, con il 99% dei diabetologi che informa i propri pazienti, sul rischio di sviluppare la nefropatia.

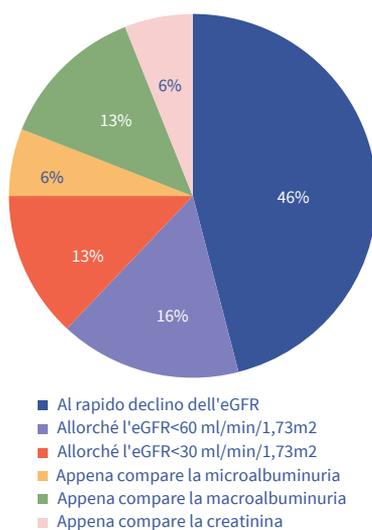
Le modifiche dello stile di vita sono ritenute molto importanti, anche se da punti di vista differenti, per la prevenzione della ND.

Data la rilevanza clinica di questa complicanza, è fondamentale identificare precocemente i soggetti a rischio di sviluppare la nefropatia con danno iniziale, concentrando proprio sulla diagnosi precoce gli sforzi maggiori per poter operare con azioni di prevenzione e un adeguato trattamento. A tal proposito i diabetologi hanno ritenuto molto importante l'esecuzione dello screening della ND ed infatti il 95% lo esegue già alla prima visita; la maggior parte preferisce l'escrezione urinaria di albumina, preferendo correttamente la determinazione dell'ACR sulle urine del mattino mentre il 41% prende subito in considerazione il FG generalmente stimato con la equazione CKD-EPI, che è ritenuta in letteratura quella più precisa.

Vi è inoltre una particolare attenzione al follow-up dei pazienti identificati come nefropatici.

A nostro parere, interessante e appropriato è stato il rilievo dato allo stretto controllo glicemico per la prevenzione e cura della ND, per ridurre la progressione della nefropatia, nelle prime fasi (i.e. passaggio da micro a macroalbuminuria), mentre il suo impatto si riduce nelle fasi più avanzate di danno renale<sup>(11)</sup>. Il 93% dei partecipanti risponde infatti che persegue l'ottimizzazione del controllo glicemico soprattutto nei pazienti con microalbuminuria, meno, invece, nelle fasi più avanzate, anche in considerazione del rischio di gravi ipoglicemie. È noto che, nel paziente con diabete, i farmaci che inibiscono il RAS sono molto efficaci nel ridurre l'albuminuria e la progressione del danno renale, in particolare, nei pazienti con albuminuria. È opportuno ricordare che questa classe di farmaci è in grado di ridurre anche il rischio di eventi cardiovascolari, nei pazienti nefropatici<sup>(12)</sup>. La quasi totalità dei diabetologi partecipanti alla survey utilizza farmaci bloccanti il RAS nei pazienti ipertesi con micro o macroalbuminuria, meno in caso di microalbuminuria in assenza d'ipertensione. In effetti, due studi clinici condotti nel DMT1 e DMT2 non hanno mostrato vantaggi degli ACE-inibitori e dei sartani in termini di riduzione di eventi renali<sup>(13,14)</sup>. Per quanto riguarda l'utilizzo del doppio blocco del RAS c'è ancora molto dibattito sul rapporto rischi-benefici legati a questo approccio terapeutico per cui in linea di massima viene sconsigliato dalle attuali linee-guida sull'argomento.

L'utilizzo della metformina nei pazienti con MRC ha subito negli ultimi anni numerosi processi di revi-



**Figura 5 |** Distribuzione percentuale delle risposte dei medici partecipanti alla domanda su quando inviare il paziente dal nefrologo.

sione, il che potrebbe aver generato confusione tra i prescrittori, infatti a questa domanda a risposta multipla, i diabetologi hanno dato risposte contrastanti, mostrando una certa prudenza nel suo utilizzo nelle forme di danno renale più avanzato.

Per quanto riguarda i farmaci anti-iperglicemici innovativi, oggi sappiamo che vi sono indicazioni stringenti all'utilizzo di alcune classi di farmaci in riferimento alla protezione renale nei pazienti con diabete<sup>(12)</sup>. In particolare gli inibitori del SGLT2 e gli GLP1-RA, hanno dimostrato la capacità di rallentare il declino della funzione renale. A questo proposito, la risposta è stata articolata ma il 41% dei partecipanti si orienta verso gli inibitori dell'SGLT2 con il 33% che preferisce i GLP1-RA. Si nota anche una maggiore tendenza all'utilizzo dei nuovi farmaci anti-iperglicemici nei centri ospedalieri rispetto ai centri territoriali. Difficile da individuare una motivazione per questo differente comportamento.

Interessanti sono state anche le risposte che riguardano la gestione condivisa con il nefrologo dei pazienti con ND. In particolare la larga maggioranza dei partecipanti alla survey preferisce lasciare la decisione della esecuzione della biopsia renale al nefrologo. La maggioranza lascia al nefrologo anche l'indicazione alla esecuzione dell'ecografia renale e/o la prescrizione di diete ipoproteiche, testimoniando quindi la necessità di una gestione della ND condivisa soprattutto per gli aspetti diagnostici più fini o per la terapia in una fase di malattia renale più avanzata.

In conclusione dalla presente survey emerge come i diabetologi italiani, indipendentemente dall'età o dal contesto in cui operano, hanno una elevata sensibilità alla problematica nefrologica dei loro pazienti con diabete. Sono generalmente attenti sia agli aspetti educativi e allo screening della nefropatia sia ad una adeguata terapia, utilizzando farmaci antipertensivi "tradizionali", quali quelli bloccanti il RAS, ma anche utilizzando nuovi farmaci anti-iperglicemici, quali i GLP-1 RA e, soprattutto, gli inibitori del SGLT2. Emerge infine un'ampia e aperta collaborazione con i nefrologi nell'ottica del team diabetologico.

*La survey è stata condotta con il supporto non condizionante di Alfasigma.*

## Bibliografia

1. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines for Diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis* 60:850–886, 2012.
2. De Cosmo S, Rossi MC, Pellegrini F, et al. Kidney dysfunction and related cardiovascular risk factors among patients with type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 29:657–62, 2014.
3. US Renal Data System Renal Data US System USRDS 2014 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD:US Renal Data System, 2014.
4. de Boer IH, Rue TC, Hall YN, et al. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *JAMA* 305:2532–39, 2011.
5. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 380:1662–73, 2012.
6. De Cosmo S, Lamacchia O, Pacilli A, et al. Normoalbuminuric renal impairment and all-cause mortality in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 51:687–89, 2014.
7. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3:514–25, 2015.
8. *Annali AMD 2020*, <https://aemmedi.it/annali-amd/2020>
9. Thomas MC, MacIsaac RJ, Jerums G, et al. 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* 32:1497–502, 2009.
10. Penno G, Solini A, Bonora E, et al. Clinical significance of non-albuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens* 29:1802–9, 2011.
11. Ruospo M, Saglimbene VM, Palmer SC, De Cosmo S, et al. Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression *Cochrane Database Syst Rev* 8;6:CD010137, 2017.
12. American Diabetes Association *Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes*, 2021. *Diabetes Care* 44 (S1):S151–S167, 2021.
13. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and Retinal Effects of Enalapril and Losartan in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 361:40–51, 2009.
14. Weil EJ, Fufaa G, Jones LI, et al. Effect of Losartan on Prevention and Progression of Early Diabetic Nephropathy in American Indians With Type 2. *Diabetes* 62:3224–3231, 2013.

REVIEW ARTICLE

## Metformina: farmaco vecchio, ma molto galante...

**P. Li Volsi<sup>1</sup>, E. Cimino<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Coordinatore Nazionale Gruppo Donna AMD. <sup>2</sup>UOC Medicina Generale ad Indirizzo Metabolico Diabetologico, ASST Spedali Civili di Brescia.

Corresponding author: [pattyliv@yahoo.com](mailto:pattyliv@yahoo.com)

Lo studio osservazionale effettuato da Carolyn Bramante et al. (Studio osservazionale su metformina e rischio di mortalità in pazienti ospedalizzati con COVID-19<sup>(1)</sup>) si pone come scopo di valutare in una ampia casistica di pazienti ricoverati per COVID-19 l'impatto della terapia con metformina sulla riduzione della mortalità e se esista un interazione sesso-specifica.

Come è noto il diabete di tipo 2 (T2DM) e l'obesità sono fattori di rischio significativi per la mortalità in COVID-19. La metformina ha effetti immunomodulatori sesso-specifici che possono spiegare la ridotta mortalità in donne obese con T2DM.

La malattia virale e l'insufficienza respiratoria severa causati dal COVID-19 hanno colpito tutto il mondo. Non sono ancora noti i meccanismi della sua contagiosità e letalità, ma la sua mortalità complessiva si attesta attorno al 5% dei pazienti ospedalizzati.

I primi studi osservazionali identificavano nei pazienti di sesso maschile, ed età avanzata come pazienti ad alto rischio di COVID severo rispetto alle donne. A questo si sono aggiunti precocemente, come fattori di outcome sfavorevole, la presenza di ipertensione, diabete, malattia coronarica, obesità e il fumo, che correlavano con la necessità di ventilazione avanzata.

Le differenze di genere nell'incidenza della patologia COVID correlata possono essere spiegate dalla differenza di accumulo del tessuto adiposo localizzato a livello viscerale e livelli di BMI più bassi negli uomini. La secrezione di citochine infiammatorie (come TNF $\alpha$ , IL-6 e IL-10), di fattori della coagulazione da parte degli adipociti e l'insulino resistenza sono implicati direttamente nella severità e nella mortalità da infezione COVID.

La metformina rappresenta la terapia di prima linea per il diabete mellito tipo 2 (DMT2) e determina una diminuzione dei livelli TNF $\alpha$  e IL-6, così come dei livelli di IL-10, specialmente nelle donne rispetto agli uomini.

La metformina inoltre aumenta i livelli di AMP chinasi (AMPK) che permette l'attivazione di diverse cascate infiammatorie correlate sempre

1. Bramante CT, Ingraham NE, Murray TA, Marmor S, Hovertsen S, Gronski J et al. Observational Study of Metformin and Risk of Mortality in Patients Hospitalized with COVID-19. <https://doi.org/10.1101/2020.06.19.20135095>; this version posted June 28, 2020.



**Copyright** © 2021 Li Volsi. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.