

SID-lab:
percorsi clinici integrati
e **best practice**
nella gestione del
paziente con diabete



Padova, 22-23 maggio 2026

Palazzo della Salute

Luigi Laviola

DEPARTMENT OF PRECISION AND REGENERATIVE MEDICINE AND IONIAN AREA

SECTION OF INTERNAL MEDICINE, ENDOCRINOLOGY AND ANDROLOGY

AND METABOLIC DISEASES



***Il Rischio Renale nella Pratica
Clinica nell'Ambulatorio
Diabetologico e Nefrologico***

Federico Nalesso

UOC DI NEFROLOGIA

AZIENDA OSPEDALE — UNIVERSITÀ PADOVA



Disclosures

Luigi Laviola dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

Abbott, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly Italia, Medtronic, Menarini,
Movi, Novo Nordisk, Roche, Sankyo, Sanofi
(*Board scientifici*)

Abbott, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly Italia, Medtronic, Menarini,
Movi, MSD, Novo Nordisk, Roche, Sanofi, Terumo, Theras, Ypsomed
(*relazioni a congressi, supporto per partecipazione a congressi*)

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA E FEDERICA VALESIO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Diabete Tipo 2

Sig.ra Rosa

Età	60 aa
DM	dall'età di 55 aa
BMI	28,4
Waist	99 cm
HbA1c	6,8%
eGFR	55
ACR	19
P.A.	128/75 mmHg (in tx)
Col. Tot.	150 mg/dL
Col. HDL	42 mg/dL
Tg.	175 mg/dL
Col. LDL	73 mg/dL (in tx)

Metformina 750 mg, 2 cp/die

Sitagliptin 100 mg, 1 cp/die

Atorvastatina 10 mg, 1 cp/die

Valsartan 160 mg, 1 cp/die

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA EFFEDERICO NALESSO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

QNOW

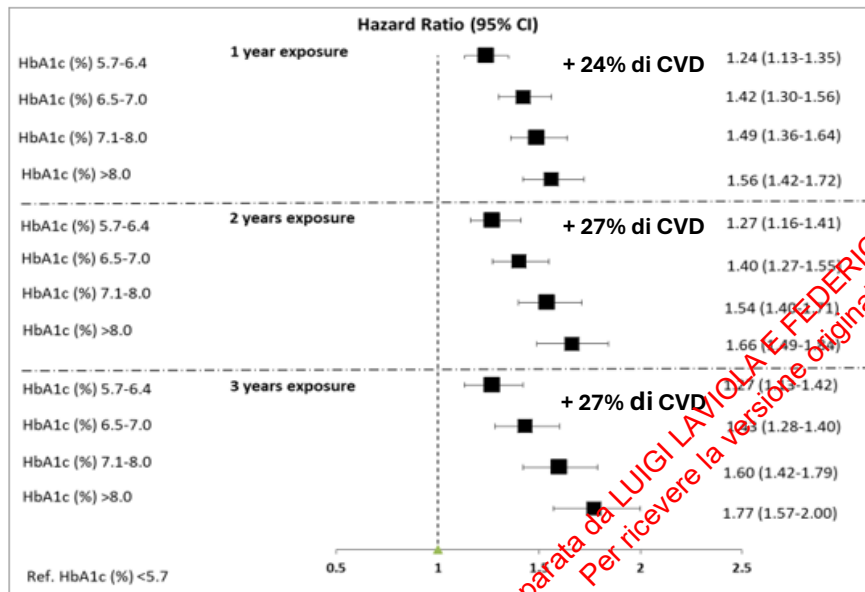
Va bene così? Dobbiamo intervenire?

- Sì
- No

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA E FEDERICO NALESSO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Perchè è importante agire subito sulla glicata?

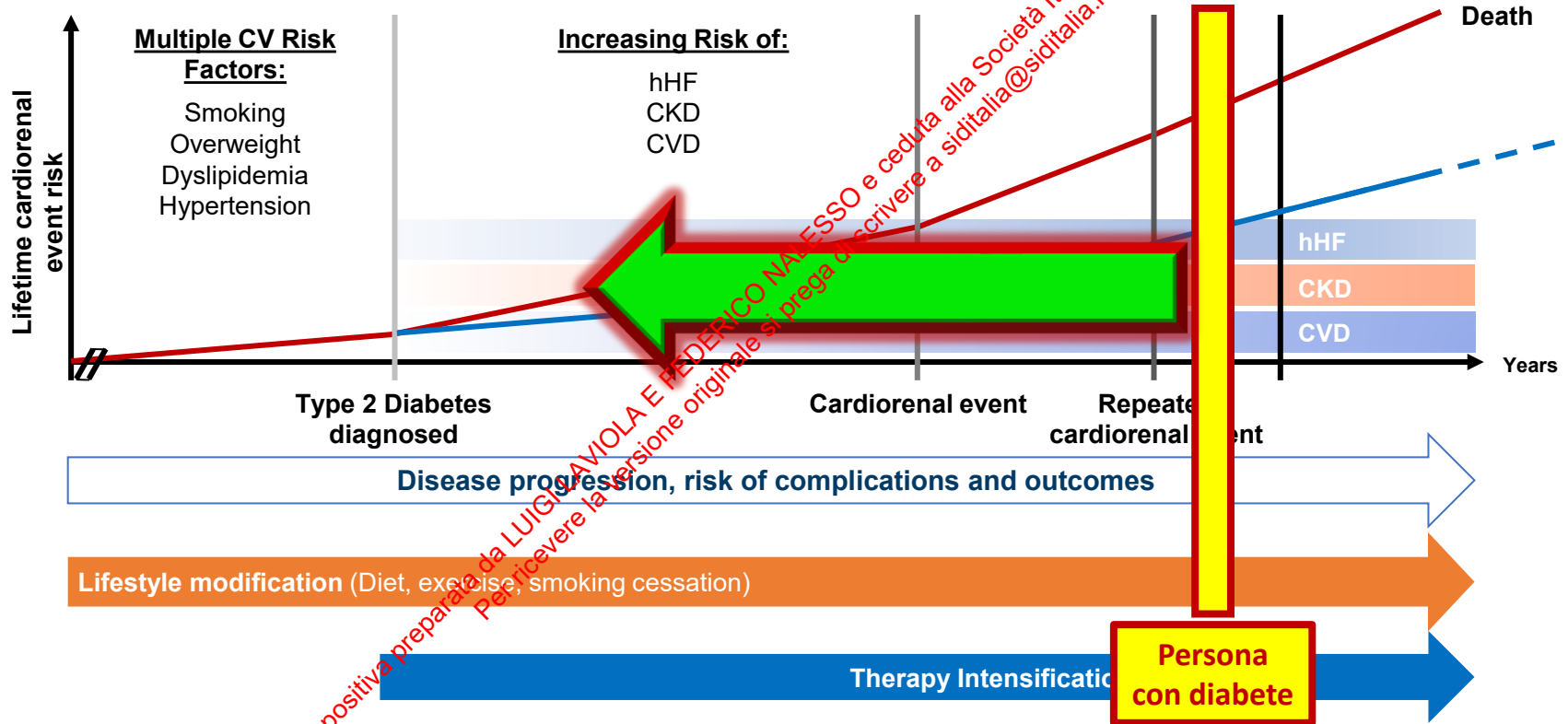
Controllo glicemico precoce e successivo rischio di CVD con HbA1c <5,7% come valore di riferimento



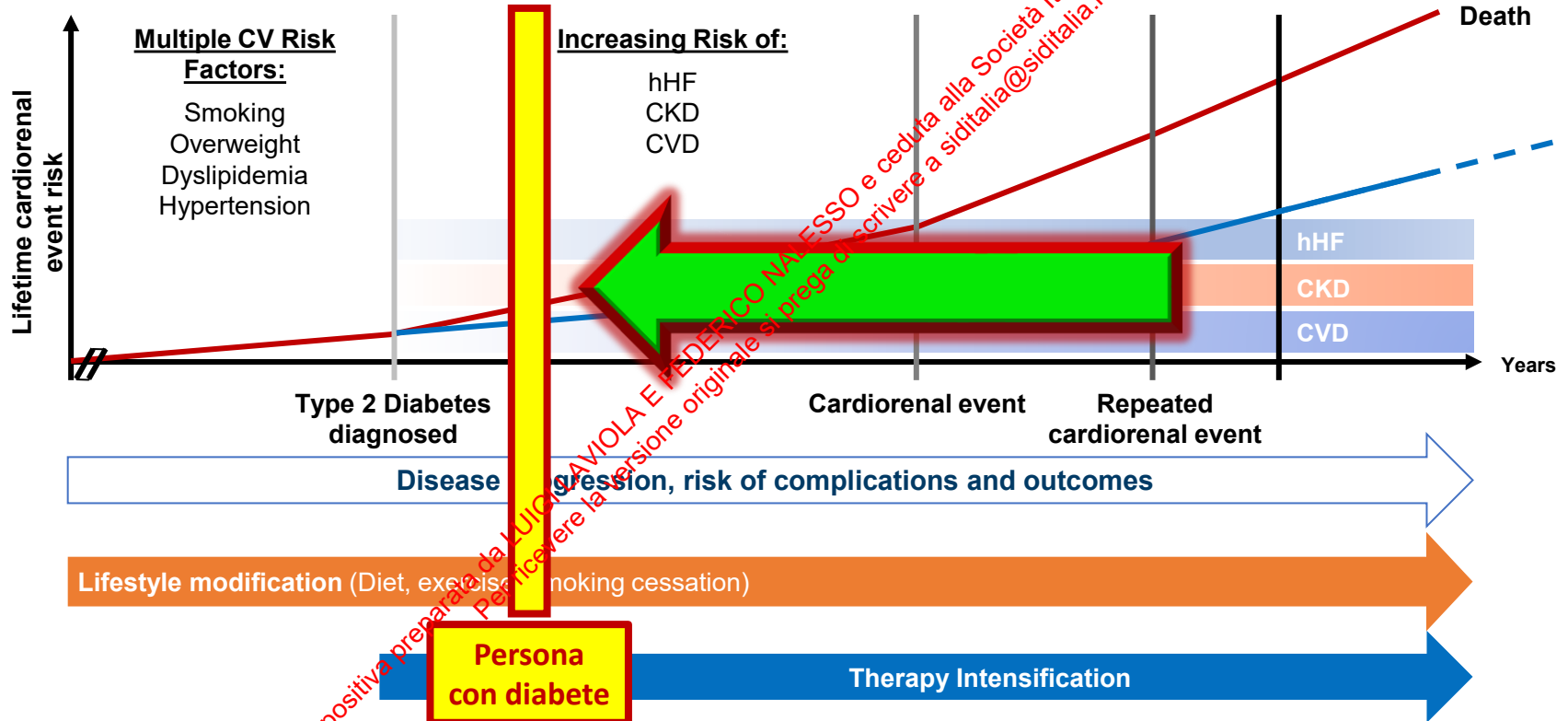
Pseudo-forest plot showing the adjusted hazard ratios (HR) with the relative 95% confidence interval (CI), derived from the Cox regression analyses exploring the associations between glycemic control and the risk of the CVD at follow-up to the degree of glycemic control in the three exposure periods assessed

- Nel complesso, il 5,7% dei pazienti con diabete di tipo 2 (T2D) ha avuto valori medi di HbA1c <5,7% durante il primo anno dopo la diagnosi.
- Durante un follow-up medio di 4,6±2,9 anni, 13.822 pazienti (5,5%) hanno sviluppato un evento cardiovascolare maggiore. Rispetto ai pazienti con HbA1c medio <5,7%, quelli al di sopra di questa soglia avevano un rischio aumentato di malattie cardiovascolari (CVD) durante il follow-up per tutti e tre i periodi di esposizione precoce e per tutti gli strati di controllo glicemico considerati.
- Rispetto a HbA1c medio <5,7% durante il primo anno dopo la diagnosi, i pazienti con HbA1c medio tra 5,7% e 6,4% avevano un rischio aumentato del 24% di CVD (HR=1,24; 95%CI 1,13-1,35).

Prevention and Treatment of Cardiorenal Events in T2D



Prevention and Treatment of Cardiorenal Events in T2D



Da un Strategia Reattiva a un Approccio Proattivo

Modello Reattivo



Trigger: Attesa della manifestazione dei sintomi.



Valutazione: Tardiva, a danno strutturale già avvenuto.



Focus clinico: Controllo esclusivo della sola glicemia.



Obiettivo primario: Gestione del ricovero e delle complicanze.

Modello Proattivo



Trigger: Screening strutturato e continuo.



Valutazione: Diagnosi precoce nella finestra modificabile.



Focus clinico: Protezione cardio-metabolica integrata.



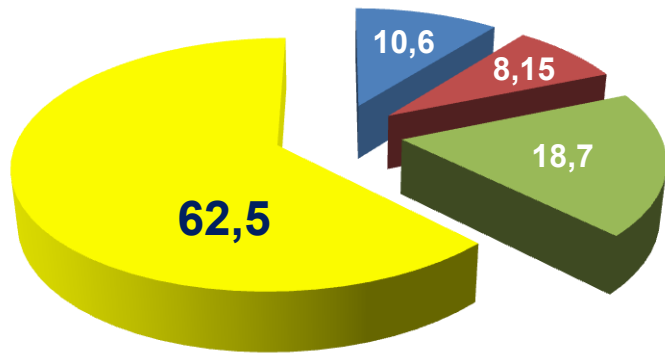
Obiettivo primario: Modifica attiva del decorso clinico.

Non tutti i pazienti diabetici hanno lo stesso destino clinico: riconoscere precocemente chi è più esposto significa poter intervenire in modo mirato.

DMT2 e funzione renale

Dati Italia

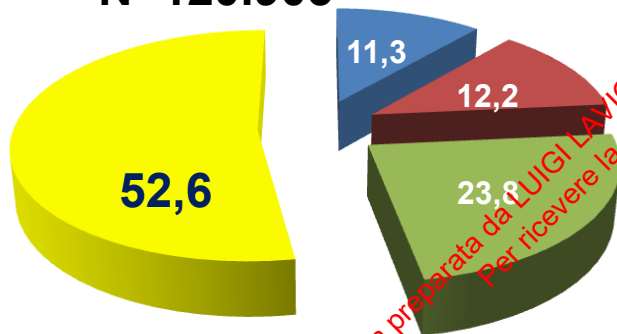
N=15.773



Studio RIACE

(Penno G, J Hypertens 2011)

N=120.903



De Cosmo S

NDT 2014

 eGFR>60 ml/min. Normoalb.

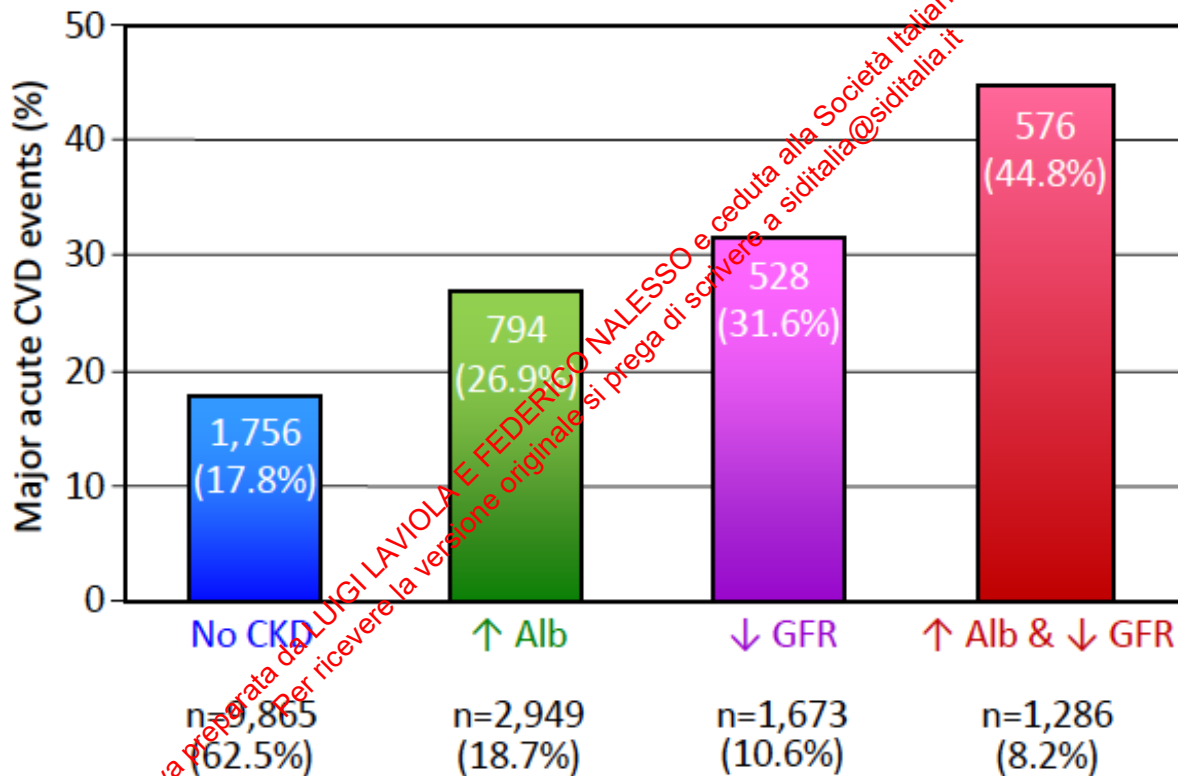
 eGFR<60 ml/min. Normoalb.

 eGFR<60 ml/min. Alb.

 eGFR>60 ml/min. Alb.

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA E FEDERICO NALESSO e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Prevalence of any CVD according to DKD phenotype



Analysis of 15,773 patients with type 2 diabetes from the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian multicentre study

SID- lab:

percorsi clinici integrati
e **best practice**
nella gestione del
paziente con diabete

Padova, 22-23 maggio 2026

Palazzo della Salute



Prof. Federico Nalesso

UOC di Nefrologia

Azienda Ospedale – Università Padova



**Il rischio renale nella pratica clinica
ambulatoriale del diabetologo e del
nefrologo**

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLE e dedicata alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a editalia@siditalia.it

Federico Nalesso dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti da Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

- Boehringer Ingelheim, Vantive, Chiesi, AstraZeneca

Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).

Definizione e stratificazione del rischio renale secondo KDIGO

Cos'è la malattia renale cronica (MRC) e quali sono i criteri diagnostici?

Come si articola la classificazione KDIGO e quale valore prognostico ha nella pratica clinica?

Prof. Nalesso

Un paziente con creatininemia stabilmente (> 3 mesi) in range di normalità per il laboratorio si può considerare normofunzione renale?

- SI
- NO
- Non posso basarmi solo sul valore di creatinina
- Si sempre, in quanto una creatinina stabile nel range di normalità identifica un $\text{eGFR} > 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$

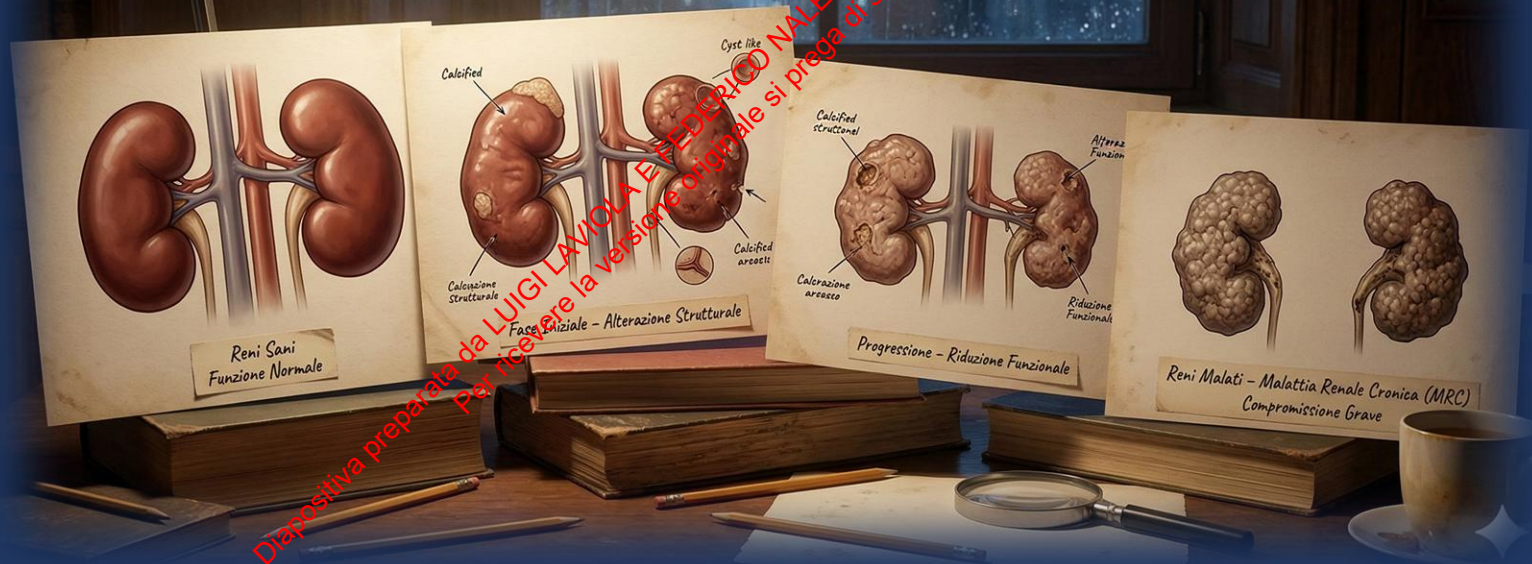


Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA e ceduta alla Società Italiana di Dialisi. Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Un paziente con creatininemia stabilmente (> 3 mesi) in range di normalità per il laboratorio si può considerare normofunzione renale?

- SI
- NO
- Non posso basarmi solo sul valore di creatinina
- Si sempre, in quanto una creatinina stabile nel range di normalità identifica un $\text{eGFR} > 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$

Malattia renale cronica (MRC) → CKD



L'Iceberg della CKD: Un'emergenza Globale Sottovalutata

**850 Milioni di
persone nel mondo
vivono con malattie
renali.**

Il doppio rispetto al diabete (422 milioni)
20 volte superiore rispetto al cancro (42 milioni).

Consapevolezza Critica

Solo il 6% della popolazione generale e il 10% delle popolazioni ad alto rischio è a conoscenza del proprio stato di CKD.

Impact Metric Panel

Nel 2019, la CKD ha causato **41,5 milioni di DALYs** (anni di vita persi per disabilità) ed è strettamente legata a **1,4 milioni di decessi** per cause cardiovascolari (dati 2017).



La malattia renale cronica (MRC) è definita dalla presenza di **anomalie della struttura o della funzione renale**, persistenti per un periodo di **almeno 3 mesi**, con implicazioni per la salute del soggetto

Criteri Diagnostici

Secondo le linee guida KDIGO, la diagnosi di MRC può essere posta in presenza di almeno uno dei seguenti criteri, a condizione che persista per più di 3 mesi:



La **malattia renale cronica (MRC)** è definita dalla presenza di **anomalie della struttura o della funzione renale**, persistenti per un periodo di **almeno 3 mesi**, con implicazioni per la salute del soggetto

Criteri Diagnostici

Secondo le linee guida KDIGO, la diagnosi di MRC può essere posta in presenza di almeno uno dei seguenti criteri, a condizione che persista per più di 3 mesi:

1. Riduzione della velocità di filtrazione glomerulare (GFR):

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA E FEDERICO NALESSO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

La malattia renale cronica (MRC) è definita dalla presenza di **anomalie della struttura o della funzione renale**, persistenti per un periodo di **almeno 3 mesi**, con implicazioni per la salute del soggetto

Criteri Diagnostici

Secondo le linee guida KDIGO, la diagnosi di MRC può essere posta in presenza di almeno uno dei seguenti criteri, a condizione che persista per più di 3 mesi:

1. Riduzione della velocità di filtrazione glomerulare (GFR):

- Un valore di eGFR inferiore a $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (categorie G3a–G5).



La **malattia renale cronica (MRC)** è definita dalla presenza di **anomalie della struttura o della funzione renale**, persistenti per un periodo di **almeno 3 mesi**, con implicazioni per la salute del soggetto

Criteri Diagnostici

Secondo le linee guida KDIGO, la diagnosi di MRC può essere posta in presenza di almeno uno dei seguenti criteri, a condizione che persista per più di 3 mesi:

1. Riduzione della velocità di filtrazione glomerulare (GFR):

- Un valore di **eGFR inferiore a 60 ml/min/1.73 m²** (categorie G3a–G5).

2. Indicatori di danno renale (uno o più dei seguenti):

- **Albuminuria:** Rapporto albumina-creatinina urinaria (**ACR**) **>30 mg/g** (>3 mg/mmol).
- **Anomalie del sedimento urinario:** Come la presenza di ematuria persistente o cilindri urinari.
- **Anomalie elettrolitiche:** O altre alterazioni dovute a disturbi tubulari.
- **Anomalie istologiche:** Rilevate tramite biopsia renale.
- **Anomalie strutturali:** Rilevate tramite diagnostica per immagini (es. reni policistici o cicatrici renali).
- **Storia di trapianto di rene:** I pazienti trapiantati sono considerati affetti da MRC indipendentemente dai livelli di GFR o dalla presenza di marker di danno.

La malattia renale cronica (MRC) è definita dalla presenza di **anomalie della struttura o della funzione renale**, persistenti per un periodo di **almeno 3 mesi**, con implicazioni per la salute del soggetto

Indicatori di danno renale (uno o più dei seguenti):

- **Albuminuria:** Rapporto albumina-creatinina urinaria (ACR) **>30 mg/g (>3 mg/mmol)**.
- **Anomalie del sedimento urinario:** Come la presenza di ematuria persistente o cilindri urinari.
- **Anomalie elettrolitiche:** O altre alterazioni dovute a disturbi tubulari.
- **Anomalie istologiche:** Rilevate tramite biopsia renale.
- **Anomalie strutturali:** Rilevate tramite diagnostica per immagini (es. reni policistici o cicatrici renali).
- **Storia di trapianto di rene:** I pazienti trapiantati sono considerati affetti da MRC indipendentemente dai livelli di GFR o dalla presenza di marker di danno.

MARKER DI DANNO RENALE NELLA CKD – KDIGO 2024

La presenza di ≥1 marcatore di danno renale per ≥ 3 mesi definisce la Malattia Renale Cronica (CKD), indipendentemente dal valore di eGFR.

MARCATORI DI DANNO RENALE SECONDO LE KDIGO 2024

 1. ALTERAZIONI DELL'ALBUMINURIA (PERSISTENTI)	- Albuminuria (ACR) ≥ 30 mg/g (≥ 3 mg/mmol) - Categoria A2 (moderatamente aumentata): 30–300 mg/g - Categoria A3 (severamente aumentata): > 300 mg/g Misurazione preferita: rapporto albumina/creatinina su campione urinario.
 2. ALTERAZIONI DEL SEDIMENTO URINARIO	- Ematuria persistente (≥ 3 eritrociti/HPF in due o più esami) - Leucocituria persistente (≥ 5 leucociti/HPF in assenza di infezione) - Cilindri urinari patologici (eritrocitari, leucocitari, granulari, cerosi, ecc.)
 3. ALTERAZIONI EMATOLOGICHE DI ORIGINE RENALE	- Anemia da CKD (Hb ridotta rispetto ai valori attesi per età e sesso) - Altre alterazioni: es. piastrinopenia da ipersplenismo in CKD avanzata
 4. ALTERAZIONI STRUTTURALI ALL'IMAGING	- Alterazioni renali strutturali rilevate con imaging (ecografia, TC, RMN), tra cui: - Rene piccolo (< 9 cm) - Aumento dell'ecogenicità corticale - Perdita della differenziazione cortico-midollare - Cisti renali (con caratteristiche di malattia renale) - Difetti strutturali congeniti o acquisiti
 5. ALTERAZIONI ISTOLOGICHE	- Alterazioni istologiche compatibili con malattia renale cronica su biopsia renale, tra cui: - Glomerulosclerosi - Fibrosi tubulo-interstiziale - Ipessimento della membrana basale - Altre lesioni strutturali croniche
 6. STORIA DI TRAPIANTO RENALE	Storia di trapianto renale, indipendentemente dalla funzione del graft, è considerata marcatore di danno renale.

NOTE CHIAVE KDIGO 2024

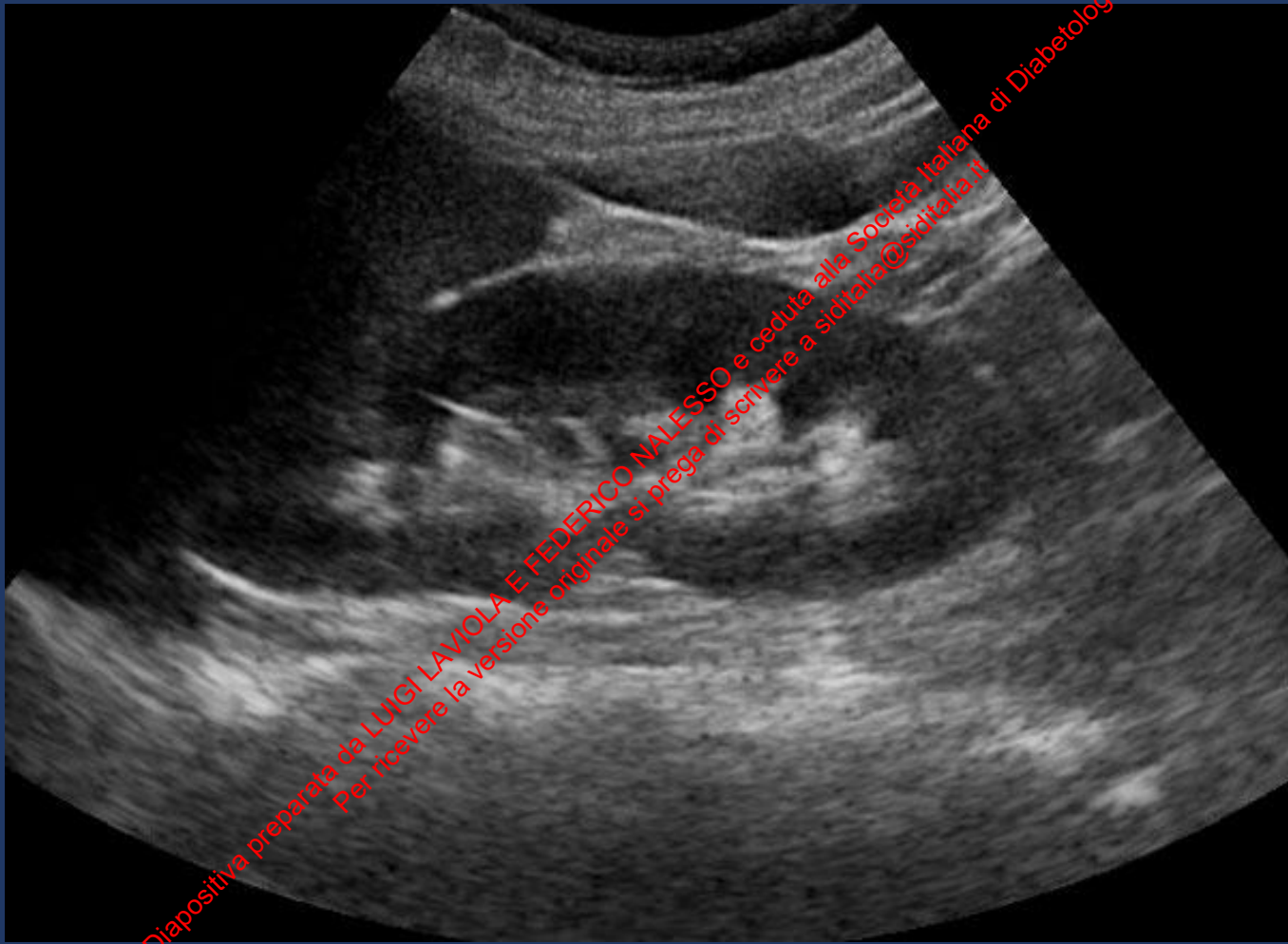
 Persistenza ≥ 3 mesi necessaria per porre diagnosi di CKD.

 I marcatori di danno renale sono indipendenti dal valore di eGFR.

 La combinazione di marcatori migliora la stratificazione del rischio e la prognosi.

 Monitorare progressione con eGFR, albuminuria e gestione dei fattori di rischio.

 In assenza di marcatori di danno, la CKD è definita da eGFR < 60 ml/min/1.73 m² per ≥ 3 mesi.



Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA E FEDERICO NALESSO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Classificazione CGA

Una volta stabilita la diagnosi, la MRC viene classificata utilizzando il sistema **CGA**, che valuta tre dimensioni fondamentali per determinare la gravità e il rischio di progressione:

C - Causa: Identificazione della patologia sottostante (es. diabete, ipertensione, malattie glomerulari).

G - Categoria di GFR: Suddivisa in 6 stadi (da G1 a G5, dove G3 è diviso in 3a e 3b) in base al livello di funzione residua.

A - Categoria di Albuminuria: Suddivisa in 3 stadi (A1, A2, A3) in base alla quantità di albumina persa nelle urine.

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLE E FEDERICO NALESSE e ceduta alla proprietà Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a sidditalia@postitalia.it

Classificazione CGA

Una volta stabilita la diagnosi, la MRC viene classificata utilizzando il sistema **CGA**, che valuta tre dimensioni fondamentali per determinare la gravità e il rischio di progressione:

C - Causa: Identificazione della patologia sottostante (es. diabete, ipertensione, malattie glomerulari).

G - Categoria di GFR: Suddivisa in 6 stadi (da G1 a G5, dove G3 è diviso in 3a e 3b) in base al livello di funzione residua.

A - Categoria di Albuminuria: Suddivisa in 3 stadi (A1, A2, A3) in base alla quantità di albumina persa nelle urine.

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA E FEDERICO NALESSO e ceduta alla proprietà Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a sidditalia@post.italiani.it

Classificazione CGA

Una volta stabilita la diagnosi, la MRC viene classificata utilizzando il sistema **CGA**, che valuta tre dimensioni fondamentali per determinare la gravità e il rischio di progressione:

C - Causa: Identificazione della patologia sottostante (es. diabete, ipertensione, malattie glomerulari).

G - Categoria di GFR: Suddivisa in 6 stadi (da G1 a G5, dove G3 è diviso in 3a e 3b) in base al livello di funzione residua.

A - Categoria di Albuminuria: Suddivisa in 3 stadi (A1, A2, A3) in base alla quantità di albumina persa nelle urine.

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOIA E FEDERICO NALESSO e ceduta alla proprietà Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a sidditalia@siditalia.it

Classificazione CGA

Una volta stabilita la diagnosi, la MRC viene classificata utilizzando il sistema **CGA**, che valuta tre dimensioni fondamentali per determinare la gravità e il rischio di progressione:

C - Causa: Identificazione della patologia sottostante (es. diabete, ipertensione, malattie glomerulari).

G - Categoria di GFR: Suddivisa in 6 stadi (da G1 a G5, dove G3 è diviso in 3a e 3b) in base al livello di funzione residua.

A - Categoria di Albuminuria: Suddivisa in 3 stadi (A1, A2, A3) in base alla quantità di albumina persa nelle urine.

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOIA E FEDERICO NALESSO e ceduta alla proprietà Italiana di Diabetologia. Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a sidditalia@siditalia.it

Secondo KDIGO 2024, quale affermazione sulla conferma di albuminuria/proteinuria è più corretta?

- A. Un singolo ACR ≥ 30 mg/g è sufficiente per diagnosticare CKD, indipendentemente dalla durata.
- B. La positività allo stick urinario deve essere confermata, quando possibile, con misurazione quantitativa laboratoristica espressa come rapporto con creatinina urinaria, cioè ACR o PCR.
- C. La proteinuria 24 ore è sempre il primo test raccomandato per lo screening della CKD nella popolazione generale.
- D. L'ACR deve essere sostituito dal PCR perché KDIGO 2024 non considera più l'albuminuria nella stadiazione della CKD.

Secondo KDIGO 2024, quale affermazione sulla conferma di albuminuria/proteinuria è più corretta?

- A. Un singolo ACR ≥ 30 mg/g è sufficiente per diagnosticare CKD, indipendentemente dalla durata.
- B. La positività allo stick urinario deve essere confermata, quando possibile, con misurazione quantitativa laboratoristica espressa come rapporto con creatinina urinaria, cioè ACR o PCR.
- C. La proteinuria 24 ore è sempre il primo test raccomandato per lo screening della CKD nella popolazione generale.
- D. L'ACR deve essere sostituito dal PCR perché KDIGO 2024 non considera più l'albuminuria nella stadiazione della CKD.

ALBUMINURIA: DIFFERENZE TRA LE PRINCIPALI MODALITÀ DI VALUTAZIONE

1. ALBUMINURIA SPOT (su campione occasionale)



Si misura la concentrazione di albumina nel campione urinario occasionale.

RISULTATO

Albumina urinaria (mg/dL o mg/L)

VANTAGGI

- Semplice, rapido ed economico
- Non richiede raccolta completa delle urine
- Utile come screening iniziale

LIMITI

- Non tiene conto della concentrazione delle urine
- Molto variabile in base all'idratazione e al momento della giornata
- Meno accurata nella quantificazione



A COSA SERVE

Screening iniziale e monitoraggio di massima

2. ALBUMINURIA CORRETTA PER CREATININURIA (rapporto albumina/creatinina, ACR)



+

→

Rapporto Albumina/Creatinina (mg/g o mg/mmol)

RISULTATO

Rapporto Albumina/Creatinina (mg/g o mg/mmol)

VANTAGGI

- Corregge per la concentrazione delle urine
- Più accurata dell'albuminuria spot
- Non richiede raccolta delle 24 ore
- Raccomandata per la stima dell'albuminuria

LIMITI

- Può essere influenzata da variazioni della creatininuria (es. massa muscolare, dieta, stati catabolici)
- Meno accurata in condizioni estreme (es. molto bassa creatininuria)



A COSA SERVE

Valutazione accurata e monitoraggio nella pratica clinica

3. ALBUMINURIA DELLE 24 ORE (raccolta urinaria completa)



Raccolta completa di tutte le urine prodotte in 24 ore.

RISULTATO

Albumina urinaria totale nelle 24 ore (mg/24h o g/24h)

VANTAGGI

- Metodo di riferimento (gold standard)
- Misura diretta dell'escrezione di albumina totale
- Maggiore accuratezza

LIMITI

- Raccolta scomoda e soggetta a errori (raccolta incompleta)
- Impraticabile in alcune condizioni (es. ricovero, incontinenza, scarsa collaborazione)



A COSA SERVE

Conferma diagnostica, valutazioni complesse e studi clinici

IN SINTESI

Praticità

Molto pratica ma meno accurata

Buon compromesso tra praticità e accuratezza

Accuratezza

Molto accurata ma meno pratica

Nella pratica clinica, il rapporto albumina/creatinina su campione spot è il metodo di prima scelta per la quantificazione dell'albuminuria e il monitoraggio nel tempo.

Proteinuria estemporanea vs proteinuria 24 ore nelle glomerulopatie

Secondo KDIGO 2021 sulle glomerular diseases, quale affermazione è più corretta riguardo alla quantificazione della proteinuria?

- A. Nelle glomerulopatie, PCR o ACR estemporanei sono sempre sufficienti per qualsiasi decisione terapeutica.
- B. La proteinuria 24 ore non dovrebbe essere utilizzata perché KDIGO privilegia esclusivamente i rapporti urinari estemporanei.
- C. Nei pazienti con malattia glomerulare, la proteinuria 24 ore è raccomandata quando il dato condiziona decisioni terapeutiche maggiori, per esempio l'avvio o la modifica dell'immunosoppressione.
- D. La proteinuria 24 ore non richiede mai verifica di accuratezza mediante creatininuria urinaria.

Proteinuria estemporanea vs proteinuria 24 ore nelle glomerulopatie

Secondo KDIGO 2021 sulle glomerular diseases, quale affermazione è più corretta riguardo alla quantificazione della proteinuria?

- A. Nelle glomerulopatie, PCR o ACR estemporanei sono sempre sufficienti per qualsiasi decisione terapeutica.
- B. La proteinuria 24 ore non dovrebbe essere utilizzata perché KDIGO privilegia esclusivamente i rapporti urinari estemporanei.
- C. **Nei pazienti con malattia glomerulare, la proteinuria 24 ore è raccomandata quando il dato condiziona decisioni terapeutiche maggiori, per esempio l'avvio o la modifica dell'immunosoppressione.**
- D. La proteinuria 24 ore non richiede mai verifica di accuratezza mediante creatininuria urinaria.

Il Framework Diagnostico CGA: Oltre la Sola Creatinina

C (Causa)

Identificare l'eziologia (es. Malattia renale diabetica, ipertensiva, glomerulare) per personalizzare la gestione.

G (Categoria GFR)

G1: ≥ 90 (Normale o alto)

G2: 60–89 (Lievemente ridotto)

G3a: 45–59 (Lieve-mod. ridotto)

G3b: 30–44 (Mod.-severamente ridotto)

G4: 15–29 (Severamente ridotto)

G5: < 15 (Insufficienza renale)

A (Categoria Albuminuria)

A1: < 30 mg/g
(Normale/lievemente aum.)

A2: 30–300 mg/g
(Moderatamente aum.)

A3: > 300 mg/g
(Severamente aum.)

Diapositiva preparata da LUIGI LA MOLA E PIERLUIGI NAPOLitano e ceduta alla Società Italiana di Nefrologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a silitalia@sinditalia.it

L'Algoritmo di Screening KDIGO 2024

1. Identificare il Rischio

Popolazioni target:
Ipertensione,
Diabete,
Malattie Cardiovascolari

2. Eseguire i Test

Misurare GFR stimato
[eGFR] e rapporto
albumina/creatinina
[ACR]

3. Criterio Diagnostico

Se $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$

OPPURE

$\text{ACR} \geq 30 \text{ mg/g } [\geq 3 \text{ mg/mmol}]$
per > 3 mesi

→ **Diagnosi di CKD**

Nota Clinica: Il calo del GFR legato all'età varia, ma la soglia $< 60 \text{ ml/min}$ per > 3 mesi rimane lo standard clinico per attivare la classificazione e la gestione.

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA, MEDICO PRESSO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Definizione KDIGO di albuminuria e categorie A

Secondo KDIGO 2024, quale delle seguenti classificazioni dell'albuminuria mediante **ACR** è corretta?

- A. A1: ACR <10 mg/g; A2: 10–100 mg/g; A3: >100 mg/g.
- B. A1: ACR <30 mg/g; A2: 30–300 mg/g; A3: >300 mg/g.
- C. A1: ACR <3 mg/g; A2: 3–30 mg/g; A3: >30 mg/g.
- D. A1: ACR <30 mg/mmol; A2: 30–300 mg/mmol; A3: >300 mg/mmol.

Definizione KDIGO di albuminuria e categorie A

Secondo KDIGO 2024, quale delle seguenti classificazioni dell'albuminuria mediante **ACR** è corretta?

- A. A1: ACR <10 mg/g; A2: 10–100 mg/g; A3: >100 mg/g.
- **B. A1: ACR <30 mg/g; A2: 30–300 mg/g; A3: >300 mg/g.**
- C. A1: ACR <3 mg/g; A2: 3–30 mg/g; A3: >30 mg/g.
- D. A1: ACR <30 mg/mmol; A2: 30–300 mg/mmol; A3: >300 mg/mmol.

KDIGO 2024 – MATRICE DEL RISCHIO DI PROGRESSIONE E DI GRAVITÀ DELLA CKD

Valutazione combinata di GFR e albuminuria (persistenza ≥ 3 mesi) per stimare il rischio di esiti avversi di malattia renale



CHE COSA RAPPRESENTA

Il rischio di:

- progressione della CKD
- insufficienza renale terminale (ESKD)
- eventi cardiovascolari
- mortalità



COME SI USA

Classificare ogni paziente in base a GFR (categoria G) e albuminuria (categoria A). Il colore ottenuto indica il livello di rischio complessivo e guida il monitoraggio e gli interventi.

CATEGORIE DI ALBUMINURIA (A) persistenza ≥ 3 mesi

A1

Normale o lievemente aumentata

ACR < 30 mg/g
(< 3 mg/mmol)

A2

Moderatamente aumentata

ACR 30–300 mg/g
(3–30 mg/mmol)

A3

Severamente aumentata

ACR > 300 mg/g
(> 30 mg/mmol)

CATEGORIE DI GFR (G) (ml/min/1,73 m²)

G1
 ≥ 90

Normale o alto

G2
60–89

Lievemente ridotto

G3a
45–59

Lievemente–moderatamente ridotto

G3b
30–44

Moderatamente–severamente ridotto

G4
15–29

Severamente ridotto

G5
 < 15

Insufficienza renale (ESKD)



BASSO
Rischio basso



BASSO
Rischio basso



MODERATO
Rischio moderato



ALTO
Rischio alto



MOLTO ALTO
Rischio molto alto



MOLTO ALTO
Rischio molto alto



MODERATO
Rischio moderato



MODERATO
Rischio moderato



ALTO
Rischio alto



MOLTO ALTO
Rischio molto alto



MOLTO ALTO
Rischio molto alto



MOLTO ALTO
Rischio molto alto



ALTO
Rischio alto



ALTO
Rischio alto



MOLTO ALTO
Rischio molto alto



MOLTO ALTO
Rischio molto alto



MOLTO ALTO
Rischio molto alto



MOLTO ALTO
Rischio molto alto

PROBABILITÀ DI EVOLUZIONE E CONSEGUENZE

MOLTO ALTA



Progressione rapida della CKD



Insufficienza renale terminale (ESKD)



Eventi cardiovascolari



Mortalità aumentata

BASSA

AZIONI IN BASE AL LIVELLO DI RISCHIO



BASSO (verde)

Gestione secondo pratica clinica generale.
Rivalutare periodicamente.



MODERATO (giallo)

Ottimizzare i fattori di rischio.
Monitoraggio più frequente.



ALTO (arancione)

Interventi intensificati sui fattori di rischio.
Monitoraggio ravvicinato.
Considerare invio al nefrologo.



MOLTO ALTO (rosso)

Gestione specialistica.
Interventi terapeutici intensivi e multidisciplinari.
Preparazione alla terapia sostitutiva se indicata.

PRINCIPI CHIAVE KDIGO 2024

- ✓ La CKD è definita da anomalie di GFR e/o albuminuria persistenti ≥ 3 mesi.
- ✓ Il rischio aumenta con la riduzione del GFR e con l'aumento dell'albuminuria.
- ✓ La gestione deve essere personalizzata in base al rischio complessivo e all'età, comorbidità e preferenze del paziente.



La matrice integra la prognosi di progressione renale, eventi cardiovascolari e mortalità per guidare prevenzione, monitoraggio e terapia.

Adattato da: KDIGO 2024 CKD Guideline



Chronic Kidney Disease (CKD): Progression and Atrophy

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA E FEDERICO NALESSO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

KDIGO 2024 – MATRICE DEL RISCHIO DI PROGRESSIONE E DI GRAVITÀ DELLA CKD

Valutazione combinata di GFR e albuminuria (persistenza ≥ 3 mesi) per stimare il rischio di esiti avversi di malattia renale



CHE COSA RAPPRESENTA

Il rischio di:

- progressione della CKD
- insufficienza renale terminale (ESKD)
- eventi cardiovascolari
- mortalità



COME SI USA

Classificare ogni paziente in base a GFR (categoria G) e albuminuria (categoria A).

Il colore ottenuto indica il livello di rischio complessivo e guida il monitoraggio e gli interventi.

CATEGORIE DI ALBUMINURIA (A) persistenza ≥ 3 mesi

A1

Normale o lievemente aumentata

ACR < 30 mg/g
(< 3 mg/mmol)

A2

Moderatamente aumentata

ACR $30-300$ mg/g
($3-30$ mg/mmol)

A3

Severamente aumentata

ACR > 300 mg/g
(> 30 mg/mmol)

PROBABILITÀ DI EVOLUZIONE E CONSEGUENZE

MOLTO ALTA



Progressione rapida della CKD



Insufficienza renale terminale (ESKD)



Eventi cardiovascolari



Mortalità aumentata

BASSA

CATEGORIE DI GFR (G) (ml/min/1,73 m²)

G1
 ≥ 90

Normale o alto

G2
 $60-89$

Lievemente ridotto

G3a
 $45-59$

Lievemente-moderatamente ridotto

G3b
 $30-44$

Moderatamente-severamente ridotto

G4
 $15-29$

Severamente ridotto

G5
 < 15

Insufficienza renale (ESKD)



BASSO
Rischio basso



BASSO
Rischio basso



MODERATO
Rischio moderato



ALTO
Rischio alto



MOLTO ALTO
Rischio molto alto



MOLTO ALTO
Rischio molto alto



MODERATO
Rischio moderato



MODERATO
Rischio moderato



ALTO
Rischio alto



MOLTO ALTO
Rischio molto alto



MOLTO ALTO
Rischio molto alto



MOLTO ALTO
Rischio molto alto



ALTO
Rischio alto



ALTO
Rischio alto



MOLTO ALTO
Rischio molto alto



MOLTO ALTO
Rischio molto alto



MOLTO ALTO
Rischio molto alto



MOLTO ALTO
Rischio molto alto

RICHIESTE DI FOLLOW-UP IN BASE AL LIVELLO DI RISCHIO



PARAMETRI DA MONITORARE



Funzione renale (eGFR)

Ogni 12 mesi

Ogni 6-12 mesi

Ogni 3-6 mesi

Ogni 1-3 mesi



Albuminuria (ACR)

Ogni 12 mesi

Ogni 6-12 mesi

Ogni 3-6 mesi

Ogni 1-3 mesi



Pressione arteriosa

Ad ogni visita clinica

Ad ogni visita clinica

Ad ogni visita clinica (o più frequentemente)

Ad ogni visita clinica (o più frequentemente)



Altri parametri (K⁺, HCO₃⁻, Hb, Ca/P, PTH, etc. in base al caso)

Ogni 12 mesi

Ogni 6-12 mesi

Ogni 3-6 mesi

Ogni 1-3 mesi (secondo necessità clinica)



Rivalutazione del rischio e piano terapeutico

Ogni 12 mesi

Ogni 6-12 mesi

Ogni 3-6 mesi

Ogni 1-3 mesi con interventi intensivi

PRINCIPI CHIAVE KDIGO 2024

- ✓ La CKD è definita da anomalie di GFR e/o albuminuria persistenti ≥ 3 mesi.
- ✓ Il rischio aumenta con la riduzione del GFR e con l'aumento dell'albuminuria.
- ✓ La gestione deve essere personalizzata in base al rischio complessivo e all'età, comorbidità e preferenze del paziente.
- ✓ La matrice guida l'intensità del follow up e delle strategie terapeutiche per prevenire progressione e complicanze.

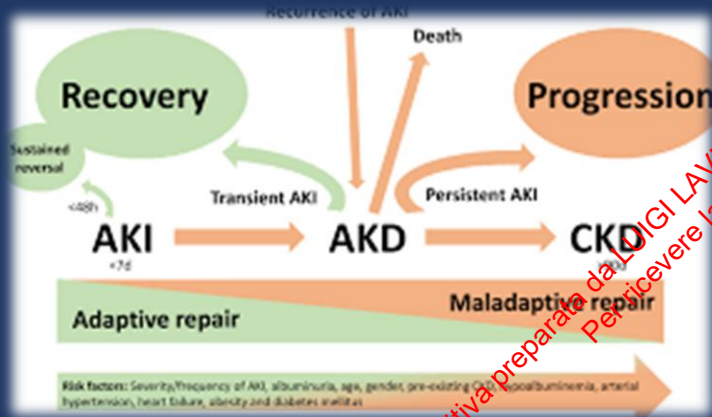


La matrice integra la prognosi di progressione renale, eventi cardiovascolari e mortalità per guidare prevenzione, monitoraggio e terapia.

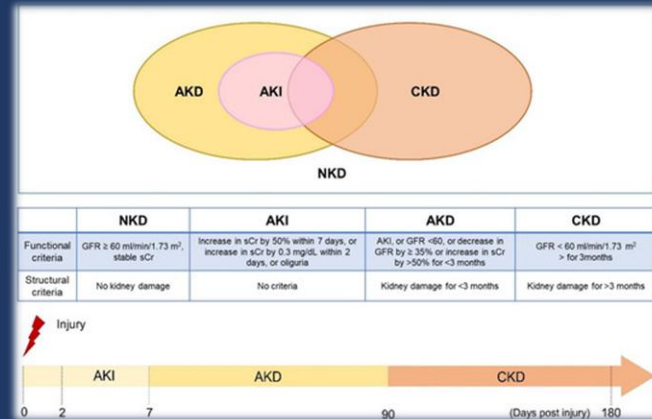
Adattato da: KDIGO 2024 CKD Guideline

Importanza della cronicità

È fondamentale stabilire la **cronicità** (durata > 3 mesi) per distinguere la MRC da condizioni acute come il danno renale acuto (AKI) o la malattia renale acuta (AKD). La prova della durata può essere ottenuta attraverso la revisione di test precedenti, esami di imaging che mostrano una riduzione delle dimensioni dei reni o fibrosi, oppure tramite misurazioni ripetute nel tempo.



Kurzhaen JT, Dellepiane S, Cantaluppi V, Rabb H. AKI: an increasingly recognized risk factor for CKD development and progression. J Nephrol. 2020 Dec;33(6):1171-1187. doi: 10.1007/s40620-020-00793-2. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32651850.



Chen, J.-H., & Chiang, C.-K. (2022). Uremic Toxins and Protein-Bound Therapeutics in AKI and CKD: Up-to-Date Evidence. *Toxins*, 14(1), 8. <https://doi.org/10.3390/toxins14010008>

Iniziative SIN e del Governo

Esiste una specifica proposta di legge volta a istituire un programma di screening per la Malattia Renale Cronica (MRC) in Italia, fortemente sostenuta dalla Società Italiana di Nefrologia (SIN).

Si tratta della **Proposta di Legge n. 1761**, presentata alla Camera dei Deputati (primo firmatario On. Giorgio Mulè), intitolata "**Disposizioni concernenti la definizione di un programma diagnostico per l'individuazione delle malattie renali croniche nella popolazione adulta**" (Camera dei Deputati, 2024).

Caratteristiche del Progetto di Legge

L'obiettivo centrale è il passaggio da una medicina "d'attesa" a una medicina d'iniziativa, coinvolgendo attivamente i Medici di Medicina Generale (MMG) per intercettare i circa 5 milioni di italiani affetti da MRC, molti dei quali non sanno di esserlo (AboutPharma, 2024; MD-Digital, 2024).

Lo screening: Prevede l'integrazione nei controlli di routine di due parametri fondamentali e a basso costo: il dosaggio della creatinina sierica (per il calcolo dell'eGFR) e il rapporto albumina/creatinina urinaria (uACR) (Tecnica Ospedaliera, 2024).

Ruolo dei MMG: La legge punta a responsabilizzare i medici di base nella stratificazione del rischio, specialmente per i pazienti ipertesi, diabetici o obesi, facilitando l'invio precoce allo specialista nefrologo (SIMG, 2025).

Osservatorio Nazionale: Il DDL prevede l'istituzione di un Osservatorio presso il Ministero della Salute, composto da rappresentanti del Ministero, ISS, esperti SIN e associazioni di pazienti, per monitorare l'efficacia dello screening (Camera dei Deputati, 2024).



DUE ESAMI SEMPLICISSIMI DA ESEGUIRE!!!

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA E FEDERICO NALESSO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Coerenza con le linee guida nefrologiche

La proposta è molto allineata con l'impostazione **KDIGO 2024**, che raccomanda di valutare i soggetti a rischio di CKD mediante **stima del GFR** e **albuminuria**, perché la sola creatinina e GFR perde una quota rilevante di pazienti con CKD iniziale ad alto rischio. KDIGO sottolinea l'importanza della classificazione **CGA: Cause, GFR, Albuminuria** e della stratificazione prognostica.

Anche l'ERA evidenzia che la valutazione della CKD dovrebbe includere **UACR/ACR urinario** insieme a glicemia, colesterolo e creatinina, specialmente nei percorsi di prevenzione cardiovascolare



Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA E CRISTIANO NALESO e presentata alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Commento tecnico-nefrologico

Il punto forte della proposta è che sposta la MRC da diagnosi “incidentale” a **diagnosi proattiva** nei soggetti a rischio. Per essere davvero efficace, però, il programma dovrebbe indicare in modo esplicito almeno questi elementi:

Elemento operativo	Raccomandazione pratica
Test minimi	Creatinina con eGFR CKD-EPI + ACR urinario su campione spot
Popolazione target	Diabete, ipertensione, CVD, obesità; idealmente anche età avanzata, familiarità, pregresso AKI, scompenso cardiaco
Frequenza	Almeno annuale nei diabetici e nei pazienti ad alto rischio; modulata su rischio KDIGO
Conferma diagnostica	Persistenza per ≥3 mesi di eGFR ridotto, albuminuria o altro marker di danno renale
Stratificazione	Griglia KDIGO G1–G5/A1–A3, integrata con rischio cardiovascolare
Invio nefrologico	eGFR <30, ACR severamente aumentato, rapido declino eGFR, ematuria/proteinuria significativa, sospetta nefropatia glomerulare
Integrazione assistenziale	MMG, diabetologia, cardiologia, nefrologia, farmacie territoriali/laboratori, Fascicolo Sanitario Elettronico

Un paziente con creatininemia stabilmente (> 3 mesi) in range di normalità per il laboratorio si può considerare normofunzione renale?

- No, non puoi considerare un paziente non affetto da malattia renale cronica (MRC o CKD) basandoti esclusivamente su un valore di creatinina nel range di normalità.
- Secondo le linee guida KDIGO la diagnosi di CKD non si basa solo sulla funzione renale (stimata tramite la creatinina), ma è definita dalla presenza di anomalie della **struttura** o della **funzione** renale, persistenti per almeno 3 mesi

Un paziente con creatininemia stabilmente (> 3 mesi) in range di normalità per il laboratorio si può considerare normofunzione renale?

La creatinina sierica è utilizzata per stimare la velocità di filtrazione glomerulare (eGFR). Sebbene un eGFR inferiore a $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ sia un criterio sufficiente per diagnosticare la CKD, **un paziente con una creatinina normale e un eGFR $\geq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ è comunque affetto da CKD se presenta uno o più dei seguenti indicatori di danno renale per oltre 3 mesi:**

- **Albuminuria:** rapporto albumina-creatinina urinaria (ACR) $\geq 30 \text{ mg/g}$.
- **Anomalie del sedimento urinario:** come ematuria persistente.
- **Anomalie strutturali:** rilevate tramite indagini di diagnostica per immagini (es. reni policistici).
- **Anomalie istologiche** o disturbi tubulari.
- **Storia di trapianto di rene.**

In sintesi, la diagnosi di CKD richiede una valutazione combinata: la sola creatinina normale (che riflette l'assenza di un calo marcato del GFR) non esclude la malattia se sono presenti altri marcatori di danno renale, primo fra tutti l'albuminuria



Chronic Kidney Disease (CKD): Progression and Atrophy

eGFR

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA E FEDERICO NALESSO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Le principali differenze tra le formule per il calcolo dell'eGFR risiedono nei **biomarcatori** impiegati (creatinina, cistatina C o entrambi), nelle **variabili demografiche** incluse (come età, sesso, etnia o peso) e nel **livello di accuratezza** richiesto per specifiche decisioni cliniche.

- **CKD-EPI 2009:** Utilizzava età, sesso, creatinina sierica e un correttore per l'etnia (razza nera/non nera).
- **CKD-EPI 2021:** È la formula attualmente raccomandata negli Stati Uniti e in molte altre nazioni. Ha **rimosso il coefficiente per l'etnia** per evitare bias legati a costrutti sociali, utilizzando solo età, sesso e creatinina. Questo cambiamento comporta una lieve sovrastima del GFR nei soggetti non neri e una lieve sottostima nei soggetti neri rispetto alla versione del 2009.
- **EKFC (European Kidney Function Consortium) 2021:** Invece di usare correttori per l'etnia, utilizza i cosiddetti "**valori-Q**", ovvero i livelli mediani di creatinina riscontrati in specifiche popolazioni sane (es. popolazioni europee o africane). Un grande vantaggio della formula EKFC è che è validata sia per bambini che per adulti, permettendo una transizione senza salti o ricalcoli nel passaggio dall'età pediatrica a quella adulta.

Le principali differenze tra le formule per il calcolo dell'eGFR risiedono nei **biomarcatori** impiegati (creatinina, cistatina C o entrambi), nelle **variabili demografiche** incluse (come età, sesso, etnia o peso) e nel **livello di accuratezza** richiesto per specifiche decisioni cliniche.

EKFC (European Kidney Function Consortium) 2021: Invece di usare correttori per l'etnia, utilizza i cosiddetti "**valori-Q**", ovvero i livelli mediani di creatinina riscontrati in specifiche popolazioni sane (es. popolazioni europee o africane). Un grande vantaggio della formula EKFC è che è validata sia per bambini che per adulti, permettendo una transizione senza salti o ricalcoli nel passaggio dall'età pediatrica a quella adulta.

- La **EKFC 2021** è una formula per stimare il filtrato glomerulare, **eGFR**, sviluppata dall'**European Kidney Function Consortium** con l'obiettivo di fornire una **stima del GFR più continua lungo l'intero arco di età, superando il "salto" tra formule pediatriche e formule dell'adulto**.
- È una formula "full-age-spectrum", applicabile da età pediatrica/adolescenziale fino all'anziano, e può essere calcolata con **creatinina, cistatina C** o combinazioni dei due marcatori. KDIGO 2024 riconosce le equazioni EKFC tra le principali famiglie validate di equazioni per la stima del GFR, insieme a CKD-EPI e relative modificazioni regionali.

Formule basate sulla sola Cistatina C ($eGFR_{cys}$)

Sono raccomandate quando la creatinina è considerata inaffidabile (es. amputazioni, anoressia, diete estreme, culturismo).

- **CKD-EPI 2012 (Cistatina C):** Utilizza età, sesso e cistatina C.
- **EKFC 2023 (Cistatina C):** Questa recentissima equazione utilizza **solo l'età e la cistatina C**, eliminando del tutto non solo l'etnia, ma anche la variabile del sesso, rendendola particolarmente utile (insieme al confronto clinico) anche in persone transgender o di genere non binario sottoposte a terapie ormonali.

Formule Combine (eGFR_{Cr-cys})

Uniscono creatinina e cistatina C, offrendo la **massima accuratezza possibile** tra i test stimati (circa il 90% dei risultati cade entro un margine di errore del 30% rispetto al GFR reale misurato).

- **CKD-EPI 2021 combinata / EKFC combinata (media):** Poiché i determinanti non-renali che falsano la creatinina (es. muscolo) sono diversi da quelli che falsano la cistatina C (es. infiammazione o uso di steroidi), la loro combinazione converge verso un risultato molto più preciso, minimizzando i difetti di ciascun marcatore isolato. **È indicata per decisioni cliniche critiche come il dosaggio di farmaci tossici, la donazione di rene o discrepanze marcate tra i due marcatori.**

Cockcroft-Gault

Cockcroft-Gault: Formula storica che include il **peso corporeo**. Sebbene sia considerata non accurata per la stadiazione generale della malattia renale (poiché sviluppata in un'epoca precedente agli standard moderni ed essendo distorta da obesità o edemi), è ancora comunemente impiegata in **oncologia** per decidere i dosaggi di farmaci chemioterapici, come il carboplatino.

Famiglia / Formula	Biomarcatore	Variabili Incluse	Vantaggi Principali	Limitazioni / Note
CKD-EPI 2021 (cr)	Creatinina	Età, Sesso	Economica, universale, priva di bias razziali.	Inaccurata in casi di alterazioni muscolari, diete iperproteiche o sarcopenia.
EKFC 2021 (cr)	Creatinina	Età, Sesso, Valori-Q (popolazione)	Calibrazione sulla popolazione locale (valori-Q). Continuità d'uso tra età pediatrica e adulta.	Risente degli stessi limiti muscolari/dietetici della CKD-EPI.
CKD-EPI 2012 (cys)	Cistatina C	Età, Sesso	Indipendente dalla massa muscolare e dalla dieta.	Può essere alterata da uso di steroidi, disfunzioni tiroidee o alta adiposità.
EKFC 2023 (cys)	Cistatina C	Età	Indipendente dal muscolo, non usa etnia né sesso (utile per popolazioni transgender).	Stessi limiti intrinseci della cistatina C (infiammazione, tiroide).
CKD-EPI 2021 (cr-cys)	Creatinina + Cistatina C	Età, Sesso	L'equazione stimata più accurata in assoluto. Compensa i difetti di entrambi i marcatori.	Più costosa e meno disponibile nei laboratori di base rispetto alla sola creatinina.
CKiD U25 2021	Creatinina	Età, Sesso, Altezza	Validata specificamente per l'età pediatrica e i giovani (1-25 anni).	Performance incerta nei bambini molto piccoli (<5 anni) o fuori dal Nord America/Europa.
Cockcroft-Gault	Creatinina	Età, Sesso, Peso	Ancora lo standard per i protocolli di dosaggio in ambito oncologico.	Inaccurata se il paziente è obeso o edematoso. Non più raccomandata per la stadiazione clinica della CKD.

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA E FEDERICO NALESSO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siiditalia@sistitalia.it

Come ottimizzare il trattamento? Cosa dicono le linee guida?

Prof. Laviola

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA e FEDERICA NALESSO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

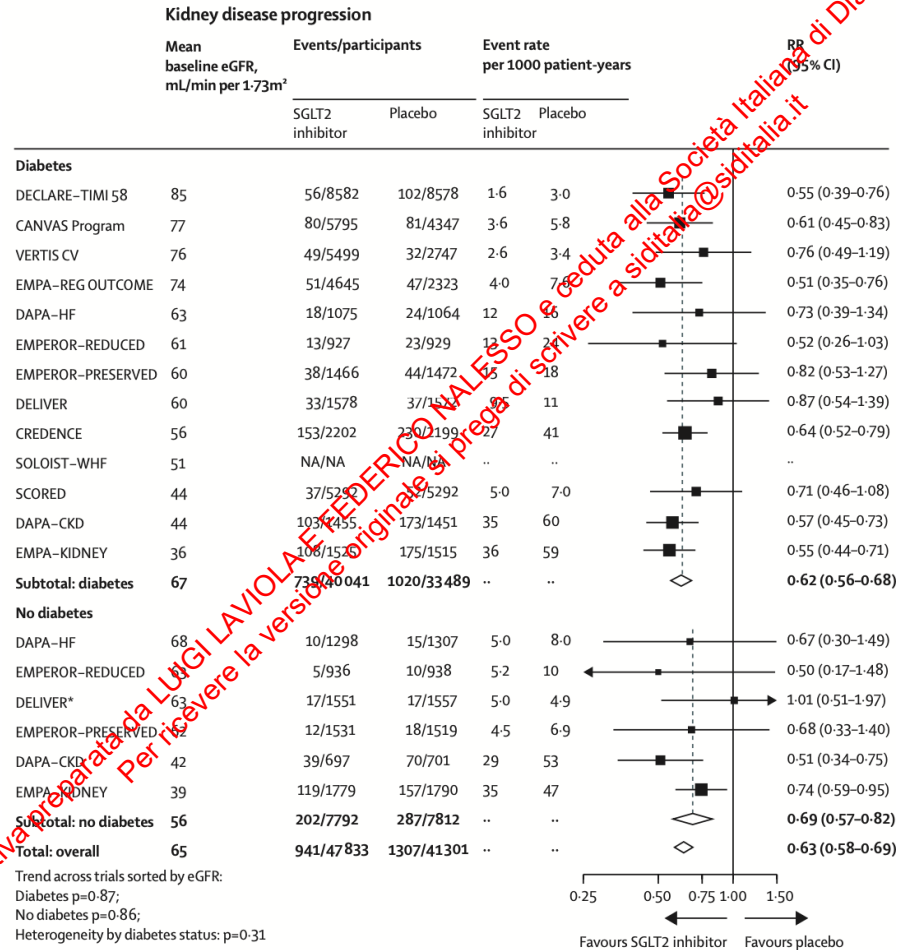
QNOW

Quali farmaci utilizzare per la gestione della glicemia?

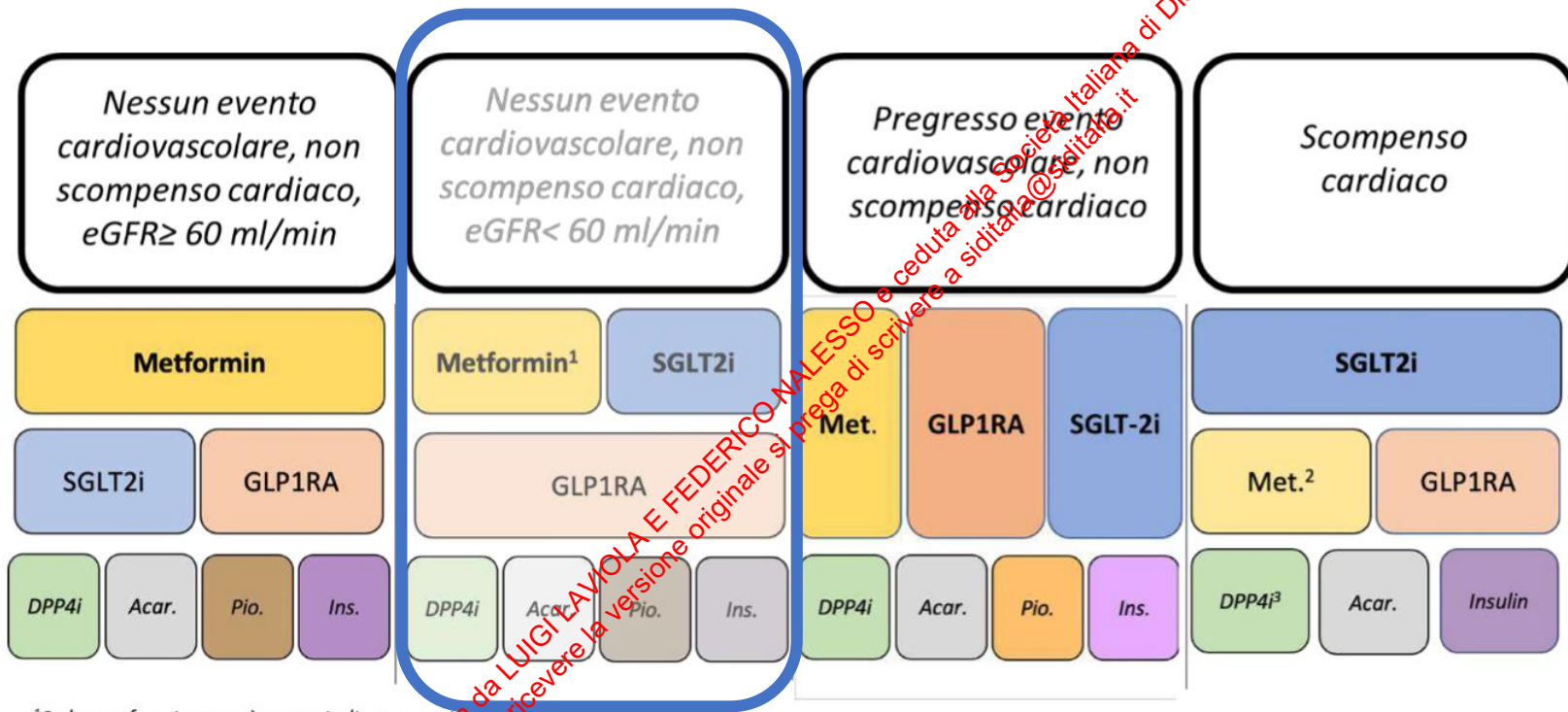
- Metformina e SGLT2i
- SGLT2i
- GLP-1 RA
- Metformina e GLP-1 RA
- Metformina, SGLT2i e GLP-1 RA

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA E FEDERICO NALESSO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Effect of SGLT-2i on kidney outcomes in RCT



AMD- SID: Therapeutic algorithm in patients with T2D



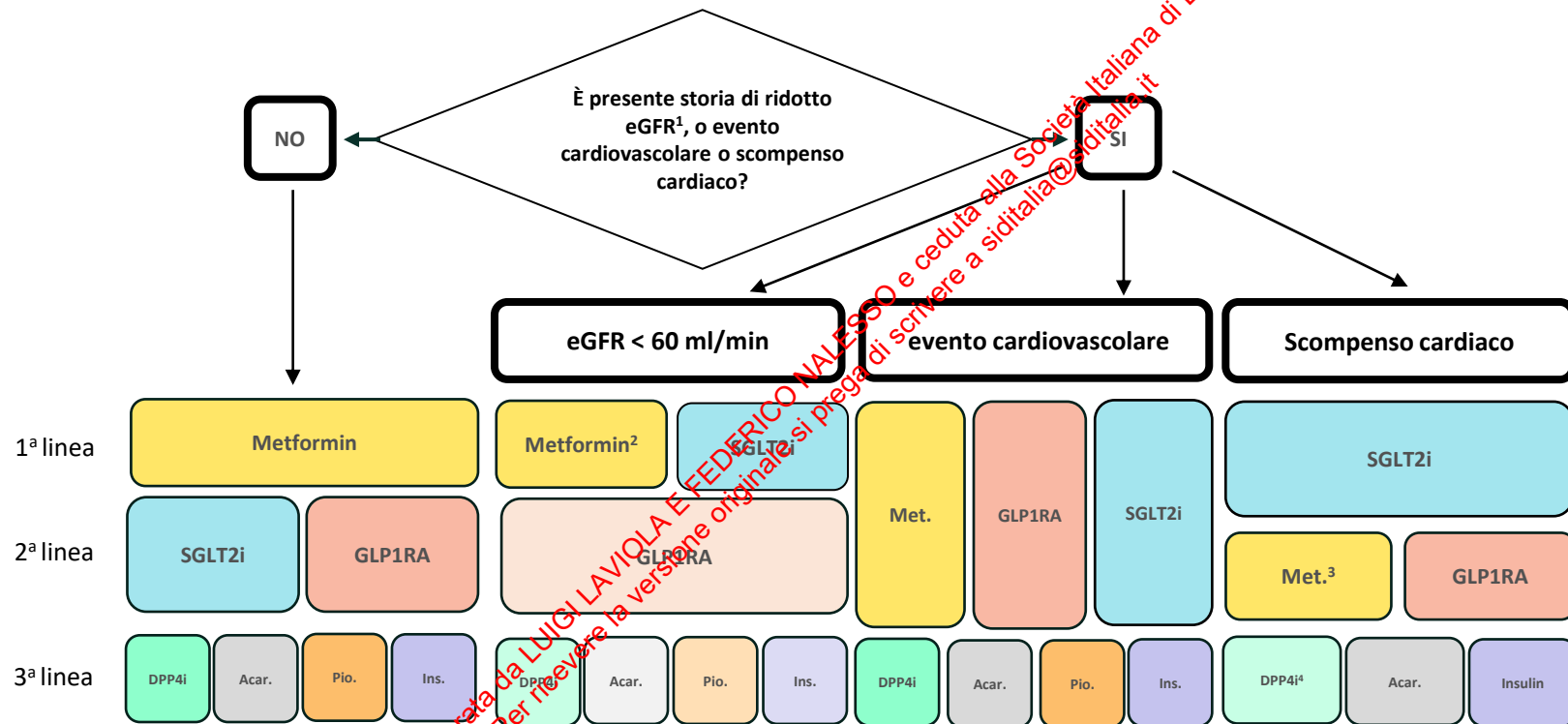
¹Se la metformina non è controindicata per ridotta eGFR.

²Se la metformina non è controindicata per ridotta funzione cardiaca.

³Eccetto saxagliptin che non è indicato in caso di scompenso cardiaco.

La raccomandazione sui pazienti con eGFR < 60ml/min è debole per carenza di studi clinici effettuati su questa popolazione
Si raccomanda la deprescrizione di sulfanilure e glinidi

Linee Guida AMD-SID 2025



NB: L'indicazione ai farmaci di terza linea (DPP-4i, acarbosio, pioglitazone, insulina) deve essere considerata solo dopo l'utilizzo in combinazione di metformina, SGLT-2i e GLP-1 RA, qualora tollerati e non controindicati.

La preferenza per DPP-4i è valida solo se GLP-1 RA non è indicato o non tollerato.

¹ Si intende eGFR secondo CKD-EPI <60 ml/min/1.73m²;

² met. indica metformina e non è controindicata per eGFR >30 ml/min/1.73m²;

³ se la metformina non è controindicata per ridotto filtrato renale.

⁴ eccetto saxagliptin che non è indicato in caso di scompenso cardiaco. Si raccomanda la deprescrizione di sulfoniluree e repaglinide.

Linea Guida SIN per la gestione della Malattia Renale Cronica con Nuovi Farmaci Nefroprotettivi



**15 dicembre
2025**

Linea guida
pubblicata nel
**Sistema Nazionale
Linee Guida**



SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ



Società sviluppatrice:
Società Italiana di Nefrologia (SIN)

Logo:



Versione: 2
Anno: 2025
Luogo di pubblicazione: Roma, Italia

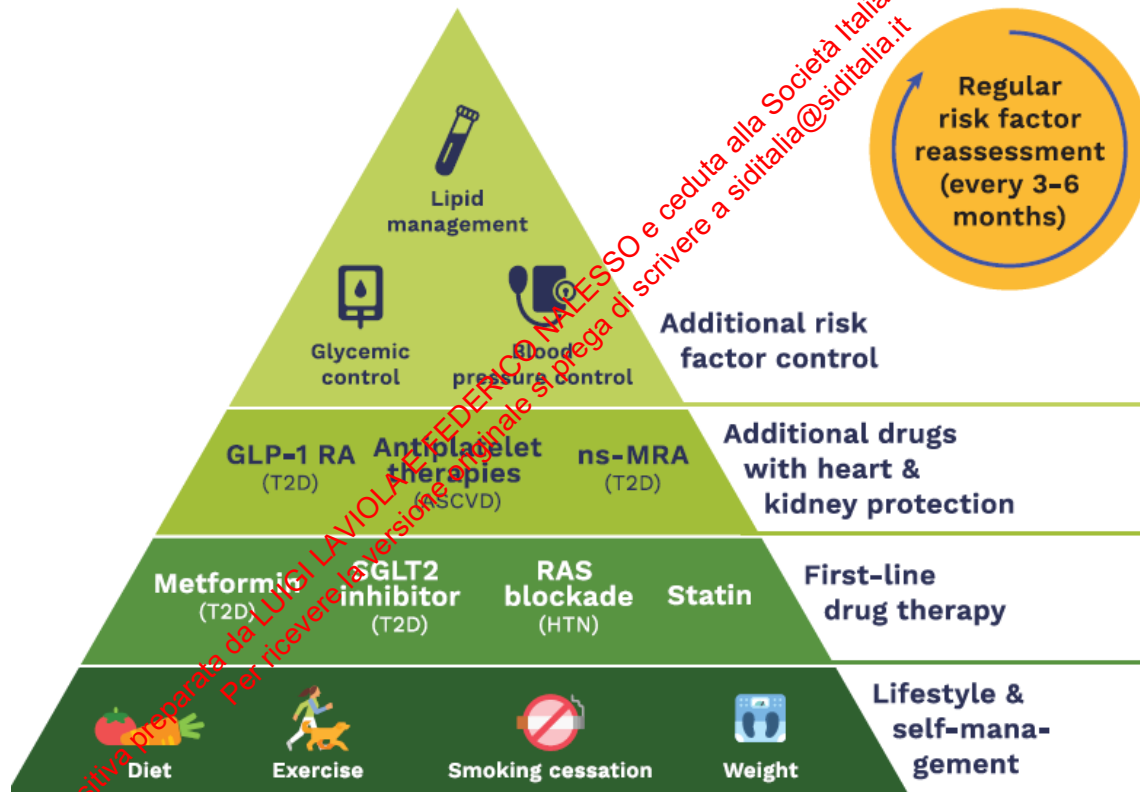
SIN: Inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i)

1	Raccomandazione forte, certezza alta delle prove: Si raccomanda di trattare i pazienti adulti con Diabete di tipo 2, malattia renale cronica (MRC) ed eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m ² con un inibitore di SGLT2 (Wanner et al. 2016; Perkovic et al. 2019; Heerspink et al. 2020; Cannon et al. 2020, Natale et al. 2024).
2	Raccomandazione forte, certezza alta delle prove: Si raccomanda di trattare i pazienti adulti con MRC non diabetica, eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m ² e albuminuria ≥ 200 mg/g (≥ 20 mg/mmol) con un inibitore di SGLT2 (DAPA-CKD Trial, Heerspink et al. 2020; EMPA-KIDNEY Trial, Herrington et al. 2023, Natale et al. 2024).
3	Raccomandazione debole/condizionata, certezza moderata delle prove: Si suggerisce di trattare i pazienti adulti con MRC, eGFR 20–45 ml/min/1,73 m ² e albuminuria < 200 mg/g (< 20 mg/mmol), indipendentemente dalla presenza di diabete di tipo 2, con un inibitore di SGLT2 (EMPA-KIDNEY Trial, Herrington et al. 2023, Natale et al. 2024).
4	Raccomandazione forte, certezza alta delle prove: Si raccomanda di trattare i pazienti adulti con MRC e insufficienza cardiaca, indipendentemente dal livello di eGFR (se ≥ 20 ml/min/1,73 m ²) e dall'albuminuria, con un inibitore di SGLT2 (DAPA-HF Trial, McMurray et al. 2019; EMPEROR-Reduced Trial, Packer et al. 2020).

*Rispettare le indicazioni AIFA in RCP.

9I farmaci con prescrizione rimborsata dal SSN per il trattamento sono dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin o ertugliflozin per raccomandazione 1 (canagliflozin ed ertugliflozin per sola prevenzione), dapagliflozin o empagliflozin per raccomandazione 2, 3 e 4.

KDIGO 2022: Diabetes in CKD



KDIGO 2024: early detection and treatment of CKD

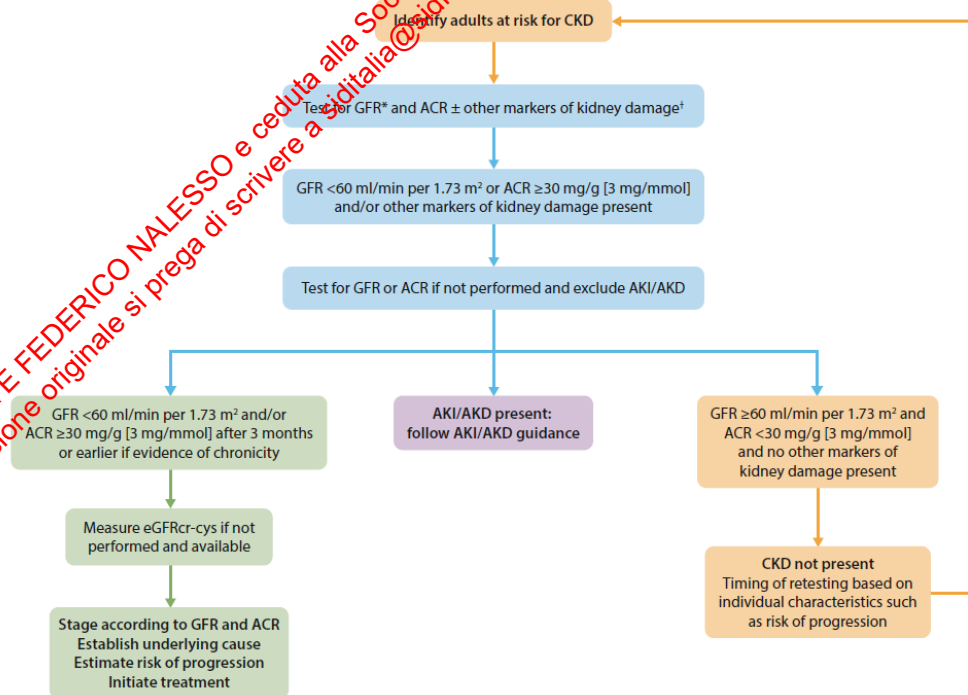
Screening should be aimed at people at high risk for CKD, including those with hypertension, diabetes and CVD

Prevention and screening for CKD should be conducted mostly in **primary care** and by **other specialists** rather than restricted to nephrologists

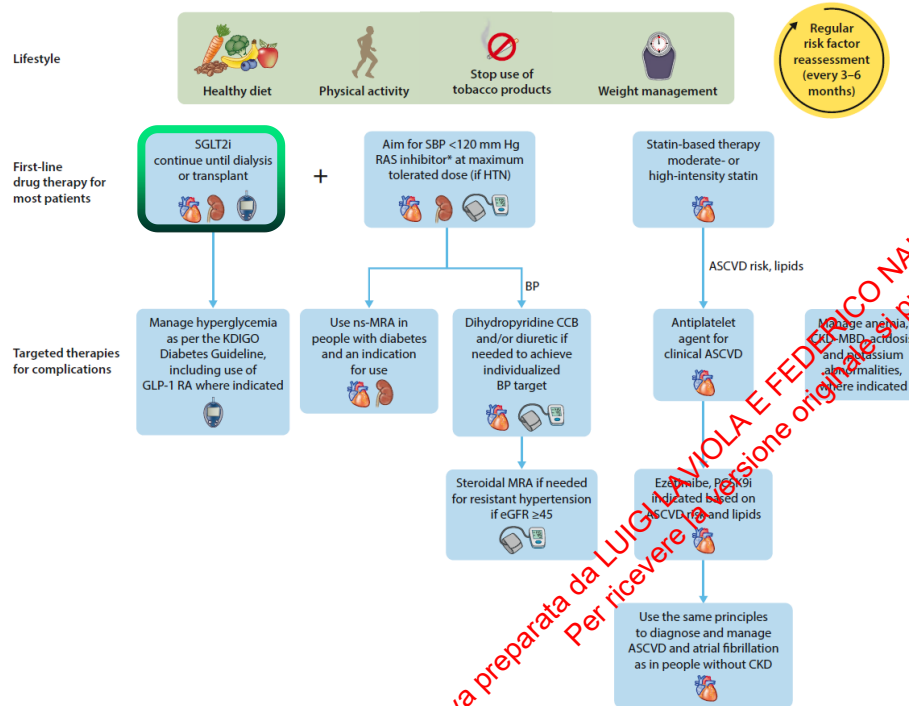
Use of a simple algorithm in primary care, cardiology and endocrinology **could significantly improve the early identification and treatment of CKD**

Analyses from 2023 suggest that **population screening may be cost-effective, obviating the need for 'selecting'** and addressing an **ever-changing list of 'at risk' groups**

Screening algorithm for diagnosis and staging of CKD in adults



KDIGO 2024: holistic approach to CKD treatment and risk modification



Key takeaways

Treat people with CKD with a comprehensive treatment strategy to reduce risks of progression of CKD and its associated complications (such as kidney failure, CV mortality and HF) encompassing education, lifestyle, exercise, smoking cessation, diet and medications, where indicated

- Adopting a healthy and diverse diet has the potential to benefit complications related to progressive CKD
- **Recommends SGLT2 inhibitors and RAS inhibitors as first-line drug therapy for most patients with CKD due to their strong evidence base in delaying CKD progression**
- Individualise BP-lowering therapy and treatment targets

Practice Points are consensus-based statements representing the expert judgment of the Work Group and are not graded. Users should consider the Practice Point as expert guidance and use it as they see fit to inform the care of patients

ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; BP, blood pressure; CCB, calcium channel blockers; CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate;

GLP-1 RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HF, heart failure; HTN, hypertension; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes; MBD, mineral bone disease; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; ns-MRA, non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist; PCSK9i, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor; RAS, renin-angiotensin-aldosterone system; SBP, systolic blood pressure; SGLT2, sodium-glucose co-transporter-2

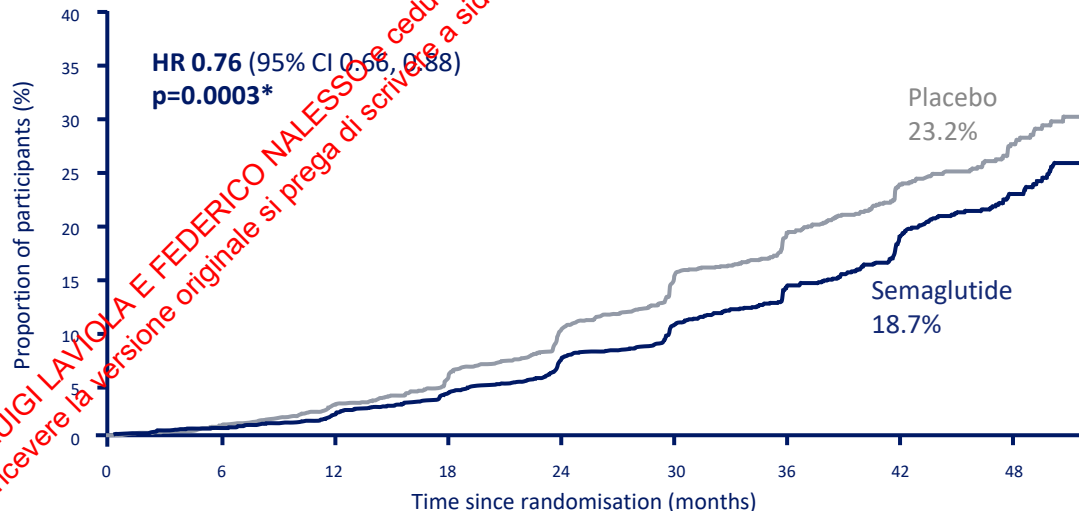
Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. Kidney Int 2024;105(Suppl. 4S):S117

FLOW: 24% risk reduction of a composite outcome, incl. kidney disease progression, CV and kidney death in people with CKD and T2D

Time to first occurrence of a composite endpoint consisting of:

- Onset of persistent $\geq 50\%$ reduction in eGFR compared with baseline
- Onset of persistent eGFR < 15 mL/min/1.73 m²
- Initiation of chronic renal replacement therapy (dialysis or kidney transplantation)
- Renal death
- CV death

First composite kidney event: Primary outcome



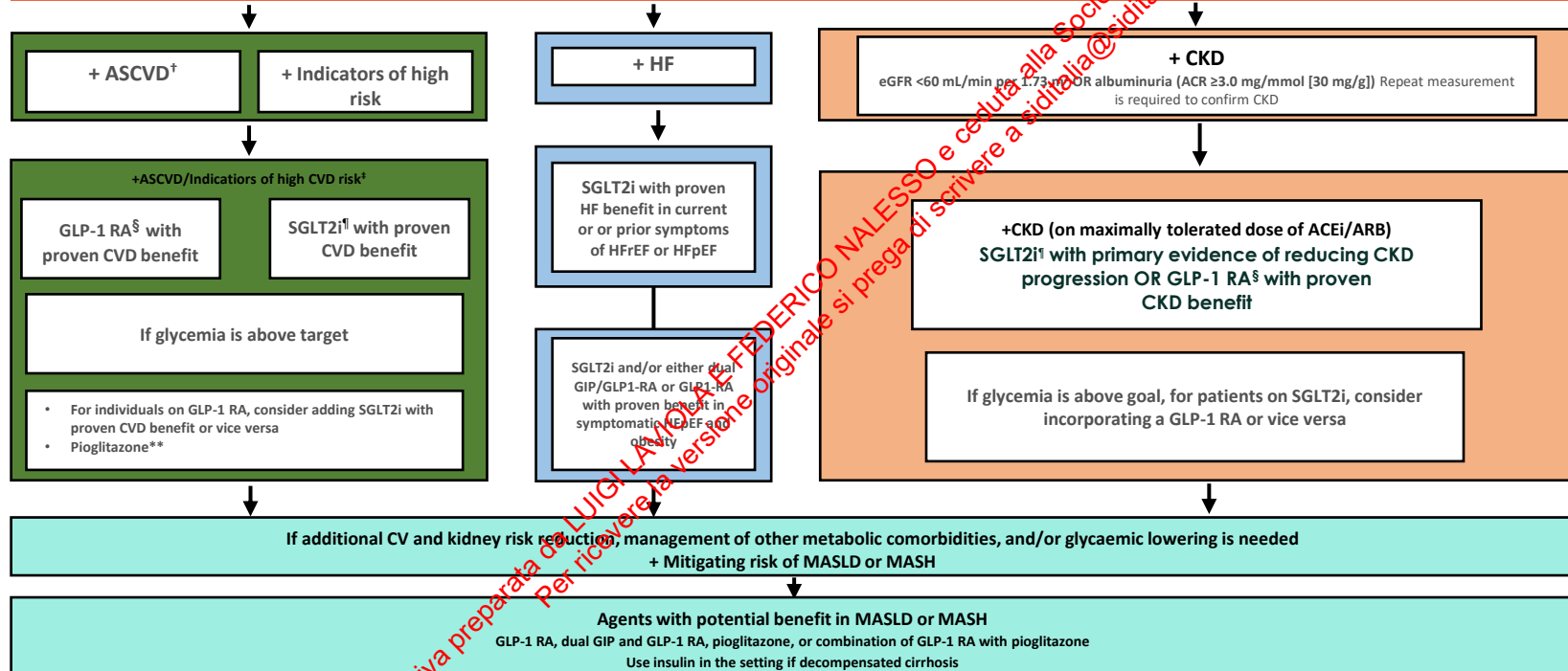
Semaglutide	1,767	1,738	1,693	1,640	1,572	1,489	1,131	742	392
Placebo	1,766	1,736	1,682	1,605	1,516	1,408	1,048	660	354

ADA 2026 Standards of Medical Care

To avoid therapeutic inertia reassess and modify treatment regularly (3–6 months)

HEALTHY LIFESTYLE BEHAVIORS; DIABETES SELF-MANAGEMENT EDUCATION AND SUPPORT (DSMES);
SOCIAL DETERMINANTS OF HEALTH (DSOH)

Goal: Cardiovascular and Kidney risk reduction in high-risk individuals with T2D*

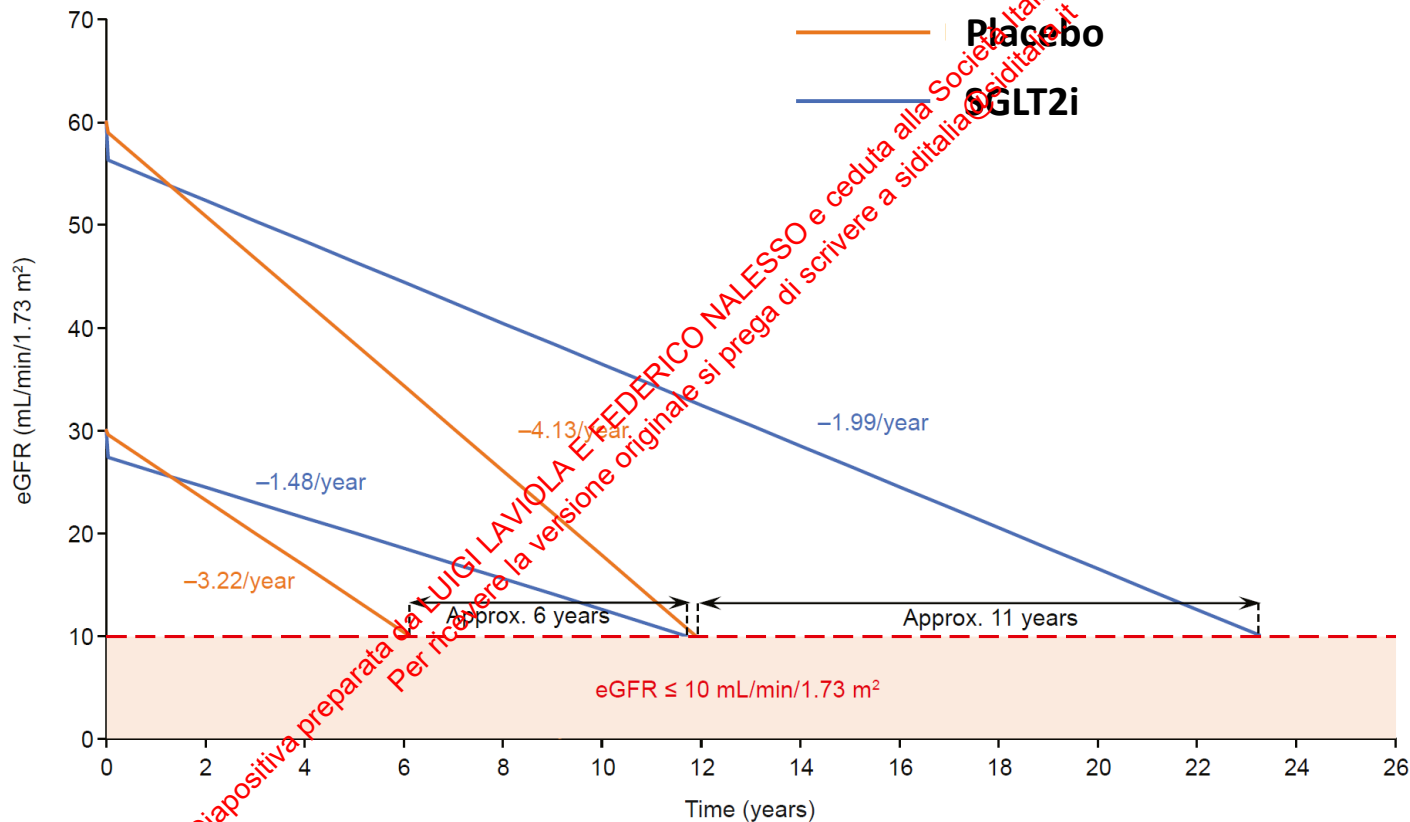


*In people with HF, CKD, established CVD or multiple risk factors for CVD, the decision to use GLP-1 RA or SGLT2i with proven benefit should be made irrespective of background use of metformin or insulin. †ASCVD defined differently across CVDs but all included individuals with established CVD [eg, MI, stroke, arterial revascularisation procedure] and variably included conditions such as transient ischaemic attack, unstable angina, amputation, and symptomatic or asymptomatic coronary artery disease. Indicators of high risk (while definitions vary, most comprise ≥55 years of age with two or more additional risk factors [including obesity, hypertension, smoking, dyslipidaemia, or albuminuria]; ‡A strong recommendation is warranted for people with CVD and a weaker recommendation for those with indicators of high-risk CVD. Moreover, a higher absolute risk reduction and thus lower numbers needed to treat are seen at higher levels of baseline risk and should be factored into the shared decision-making process; §For GLP-1 RA, CVDs demonstrate their efficacy in reducing composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, HF and kidney outcomes in individuals with T2D and established or high risk of CVD. One kidney outcome trial demonstrated benefit in reducing persistent eGFR reduction and death for a GLP-1 RA in individuals with CKD and T2D. ¶For SGLT2i, CV and kidney outcome trials demonstrate their efficacy in reducing the risks of composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, HF and kidney outcomes in individuals with T2D and established or high risk of CVD. **Low-dose pioglitazone may be better tolerated and similarly effective as higher doses.

ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ADA, American Diabetes Association; ARB, angiotensin receptor blocker; ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; CVOT, cardiovascular outcomes trial; DPP-4i, dipeptidyl peptidase 4 inhibitor; DSMES, diabetes self-management education and support; DSOH, social determinants of health; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GIP, glucose-dependent insulinotropic polypeptide; GLP-1 RA, glucagon-like peptide 1 receptor agonist; HbA1c, glycated haemoglobin; HF, heart failure; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; HHF, hospitalisation for heart failure; MACE, major adverse cardiovascular event; MASH, metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; MASLD, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; MI, myocardial infarction; SGLT2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; T2D, type 2 diabetes; UACR, urine albumin-to-creatinine ratio. American Diabetes Association. Diabetes Care 2026;49:S1

SGLT2 Inhibitor Use in Chronic Kidney Disease: Supporting Cardiovascular, Kidney, and Metabolic Health

Magdalena Madero, Glenn M. Chertow, and Patrick B. Mark



Timing di referral nefrologico e identificazione della progressione

Quando è indicato il coinvolgimento del nefrologo?

Quali sono i principali indicatori di progressione della MRC e come monitorarli nel tempo?

Prof. Nalesso

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA e FEDERICO NALESSO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

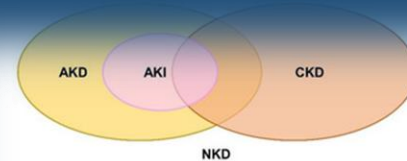
Quando è indicato il coinvolgimento del nefrologo?

Il coinvolgimento del nefrologo, o il rinvio alle cure specialistiche (referral), è indicato in diverse circostanze per garantire una diagnosi accurata, limitare la progressione della malattia renale cronica (MRC) e gestire le sue complicazioni. Le linee guida individuano criteri specifici sia per gli adulti che per i pazienti pediatrici.

CHE COSA RAPPRESENTA	COME SI USA	CATEGORIE DI ALBUMINURIA (A) persistente > 3 mesi		
risultato di un'urina delle 24 h risultato di un'urina random risultato di un'urina random (ESKD) > 30 mg/g > 300 mg/g > 3 mg/g (normali)	Classificare ogni paziente in base al GFR (categoria G) e albuminuria (categoria A). Il colore stenato indica il livello di rischio complessivo e guida il monitoraggio e gli interventi.	A1 Normale o lievemente aumentata ACR < 30 mg/g (< 3 mg/mmol)	A2 Moderatamente aumentata ACR 30-300 mg/g (3-30 mg/mmol)	A3 Severamente aumentata ACR > 300 mg/g (> 30 mg/mmol)
G1 ≥ 90	Normale o alto	 BASSO Rischio basso	MODERATO Rischio moderato	ALTO Rischio alto
G2 60-89	Lievemente ridotto	 BASSO Rischio basso	MODERATO Rischio moderato	ALTO Rischio alto
G3a 45-59	Lievemente-moderatamente ridotto	MODERATO Rischio moderato	ALTO Rischio alto	MOLTO ALTO Rischio molto alto
G3b 30-44	Moderatamente-severamente ridotto	ALTO Rischio alto	MOLTO ALTO Rischio molto alto	MOLTO ALTO Rischio molto alto
G4 15-29	Severamente ridotto	MOLTO ALTO Rischio molto alto	MOLTO ALTO Rischio molto alto	MOLTO ALTO Rischio molto alto
G5 ≤ 15	Insufficienza renale (ESKD)	MOLTO ALTO Rischio molto alto	MOLTO ALTO Rischio molto alto	MOLTO ALTO Rischio molto alto

PROBABILITÀ DI EVOLUZIONE IN BASE AL LIVELLO DI RISCHIO

PROBABILITÀ DI EVOLUZIONE	BASSO	MODERATO	ALTO	MOLTO ALTO
PROBABILITÀ DI EVOLUZIONE	BASSO	MODERATO	ALTO	MOLTO ALTO



	NKD	AKI	AKD	CKD
Functional criteria	GFR < 60 ml/min/1.73 m ² , stable sCr	Increase in sCr by 50% within 7 days, or increase in sCr by 0.3 mg/dL within 2 days, or oliguria	AKI, or GFR < 60, or decrease in GFR by ≥ 35% or increase in sCr by > 50% for < 3 months	GFR < 60 ml/min/1.73 m ² > for 3 months
Structural criteria	No kidney damage	No criteria	Kidney damage for < 3 months	Kidney damage for > 3 months

CODICI IN BASE AL LIVELLO DI RISCHIO

BASSO (basso)	MODERATO (medio)	ALTO (elevato)	MOLTO ALTO (molto elevato)
Monitoraggio secondario Monitoraggio clinico generale Monitoraggio per complicanze	Monitoraggio clinico Monitoraggio per complicanze Monitoraggio per complicanze	Monitoraggio clinico Monitoraggio per complicanze Monitoraggio per complicanze	Monitoraggio clinico Monitoraggio per complicanze Monitoraggio per complicanze

PRINCIPALI CHIAVE KDIGO 2024

- ✓ La CKD è definita da anomalie di GFR e/o albuminuria persistenti ≥ 3 mesi.
- ✓ Il rischio aumenta con la riduzione del GFR e con l'aumento dell'albuminuria.
- ✓ La gestione deve essere personalizzata in base al livello di rischio e alle complicanze.

Injury

	AKI	AKD	CKD
Injury	AKI	AKD	CKD

Criteri basati su GFR e Rischio di Progressione

- **Rischio stimato di fallimento renale:** Il consulto è indicato quando il rischio a 5 anni di necessitare di terapia sostitutiva renale (KRT) è **superiore al 3%-5%**, calcolato tramite equazioni di rischio validate. Quando il rischio a 2 anni supera il 10%, è indicato l'intervento di un team di cura multidisciplinare, mentre un rischio >40% a 2 anni o un **eGFR <15-20 ml/min/1.73 m²** impone la pianificazione di accessi vascolari, dialisi o trapianto preemptive.
- **Riduzione grave del GFR:** Un valore di **eGFR inferiore a 30 ml/min/1.73 m²** (stadi G4 e G5) richiede generalmente la gestione specialistica.
- **Declino accelerato o sostenuto:** Un calo dell'eGFR **maggiore del 20%**, oppure superiore al 30% in pazienti che iniziano terapie emodinamicamente attive, che non può essere attribuito a cause transitorie.
- **Incertezza diagnostica sul GFR:** Qualora si riscontrino forti discrepanze tra le stime del GFR basate sulla creatinina e quelle basate sulla cistatina C, che creano incertezza sul reale livello di filtrazione renale

Anomalie urinarie e cause sottostanti

- **Albuminuria severa o in rapido peggioramento:** Un valore costantemente molto elevato ($\text{ACR} > 700 \text{ mg/g}$) o il raddoppio dei livelli di albuminuria durante il monitoraggio clinico.
- **Ematuria associata o anomala:** La coesistenza di albuminuria severa ($\text{ACR} \geq 300 \text{ mg/g}$) accompagnata da ematuria, la presenza di **cilindri ematici** urinari, o il riscontro di oltre 20 globuli rossi per campo non spiegabili in altro modo.
- **Indagini sulla causa primaria:** Quando la causa della MRC risulta **incerta**, in caso di **malattie renali ereditarie** o se è presente una nefrolitiasi estesa e ricorrente

Complicazioni sistemiche e refrattarie

Il supporto del nefrologo è necessario per valutare e gestire le complicazioni metaboliche della MRC che non rispondono alle cure di base, tra cui:

- **Ipertensione refrattaria** (necessità di ≥ 4 farmaci antipertensivi).
- **Anomalie persistenti del potassio** sierico.
- **Acidosi, anemia**, patologie ossee (CKD-MBD) o **malnutrizione** associata a tossicità uremica.
- Inoltre, le linee guida consigliano il consulto specialistico per dislipidemie estreme, come trigliceridi a digiuno >1000 mg/dl o colesterolo LDL >190 mg/dl.

Complicazioni sistemiche e refrattarie

Il supporto del nefrologo è necessario per valutare e gestire le complicazioni metaboliche della MRC che non rispondono alle cure di base, tra cui:

- **Ipertensione refrattaria** (necessità di ≥ 4 farmaci antipertensivi).
- **Anomalie persistenti del potassio sierico.**
- **Acidosi, anemia, patologie ossee (CKD-MBD) o malnutrizione** associata a tossicità uremica.
- Inoltre, le linee guida consigliano il consulto specialistico per dislipidemie estreme, come trigliceridi a digiuno >1000 mg/dl o colesterolo LDL >190 mg/dl.



Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA E FEDERICO NALESSO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a sidi@siiditalia.it

Timing di referral nefrologico e identificazione della progressione

Quali sono i principali indicatori di progressione della MRC e come monitorarli nel tempo?

Timing di referral nefrologico e identificazione della progressione

Quando è indicato l'involgimento del nefrologo?

Quali sono i principali indicatori di progressione della MRC e come monitorarli nel tempo?

Prof. Nalesso

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIGNA E FEDERICO NALESSO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Indicatori della progressione della malattia renale cronica (MRC)

I principali indicatori della progressione della malattia renale cronica (MRC) sono la **velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR)** e il **rapporto albumina-creatinina urinaria (ACR)**.

Il monitoraggio di questi parametri è essenziale per aggiornare la stadiazione prognostica, identificare il momento opportuno per nuovi interventi e valutare l'efficacia dei trattamenti in corso.

Diapositiva preparata da LUIGI LAZZARU, FEDERICO NALESSO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per riceverla via email, inviate il titolo e si prega di scrivere a [sisditalia@sisditalia.it](mailto:sistitalia@sisditalia.it)

indicatori della progressione della malattia renale cronica (MRC)

I principali indicatori della progressione della malattia renale cronica (MRC) sono la **velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR)** e il **rapporto albumina-creatinina urinaria (ACR)**.

Il monitoraggio di questi parametri è essenziale per aggiornare la stadiazione prognostica, identificare il momento opportuno per nuovi interventi e valutare l'efficacia dei trattamenti in corso.

Indicatori Chiave e Soglie di Cambiamento Significativo

- Le linee guida KDIGO 2024 definiscono specifici criteri per determinare se una variazione dei test sia clinicamente rilevante o dovuta a una normale variabilità biologica e analitica:
- **eGFR (Funzione Renale):**
 - Un calo dell'**eGFR maggiore del 20%** rispetto al test precedente è considerato superiore alla variabilità attesa e richiede una valutazione clinica.
 - Nel caso di inizio di **terapie emodinamicamente attive** (come ACE-inibitori, ARB o SGLT2i), cali iniziali fino al **30%** possono essere attesi e non indicano necessariamente la necessità di sospendere il farmaco, poiché spesso sono transitori e riflettono un adattamento dell'autoregolazione renale.
- **ACR (Albuminuria):**
 - Un **raddoppio del valore di ACR** in test successivi è considerato un cambiamento significativo che eccede la variabilità di laboratorio e deve essere indagato.
 - Viceversa, riduzioni fino al 50% possono rientrare nella fluttuazione casuale del biomarcatore.

Indicatori Chiave e Soglie di Cambiamento Significativo

- Le linee guida KDIGO 2024 definiscono specifici criteri per determinare se una variazione dei test sia clinicamente rilevante o dovuta a una normale variabilità biologica e analitica:
- **eGFR (Funzione Renale):**
 - Un calo dell'eGFR **maggiore del 20%** rispetto al test precedente è considerato superiore alla variabilità attesa e richiede una valutazione clinica.
 - Nel caso di inizio di **terapie emodinamicamente attive** (come **ACE-inibitori, ARB o SGLT2i**), cali iniziali fino al **30%** possono essere attesi e non indicano necessariamente la necessità di sospendere il farmaco, poiché spesso sono transitori e riflettono un adattamento dell'autoregolazione renale.
- **ACR (Albuminuria):**
 - Un **raddoppio del valore di ACR** in test successivi è considerato un cambiamento significativo che eccede la variabilità di laboratorio e deve essere indagato.
 - Viceversa, riduzioni fino al 50% possono rientrare nella fluttuazione casuale del biomarcatore.

ARB/ACEi ←--- Gliflozine



Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA E FEDERICO NALESSO e ceduta alla Società Italiana Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a sidiola@siditalia.it

Indicatori Chiave e Soglie di Cambiamento Significativo

La frequenza raccomandata per il monitoraggio di eGFR e ACR varia in base alla gravità della malattia e al rischio individuale di progressione, secondo lo schema CGA (Causa, GFR, Albuminuria). In generale, si raccomanda:

- **Almeno una volta all'anno** per tutti i soggetti affetti da MRC.
- **Più frequentemente (da 2 a oltre 4 volte all'anno)** per gli individui a rischio più elevato o quando i risultati possono influenzare decisioni terapeutiche immediate. Ad esempio, per pazienti in stadio G4 è suggerito un controllo ogni 3 mesi, mentre per lo stadio G5 ogni 6 settimane.

Strumenti di Predizione del Rischio

Oltre ai singoli biomarcatori, le linee guida raccomandano l'uso di equazioni validate per stimare il rischio assoluto di progressione verso l'insufficienza renale (Kidney Failure):

- **Kidney Failure Risk Equation (KFRE):** Utilizza parametri come età, sesso, eGFR e ACR per calcolare il rischio di necessità di terapia sostitutiva renale (KRT) a 2 e 5 anni.
- Un rischio di insufficienza renale **>3% a 5 anni** è indicato come soglia per il rinvio allo specialista nefrologo.
- Un rischio **>10% a 2 anni** dovrebbe guidare l'inizio di cure multidisciplinari, mentre un rischio **>40% a 2 anni** impone la pianificazione attiva per il trapianto o l'accesso dialitico

Kidney Failure Risk Equation (KFRE):

L'equazione KFRE (Kidney Failure Risk Equation), nota anche come equazione di Tangri, è uno strumento clinico validato utilizzato per stimare il rischio assoluto di progressione verso l'insufficienza renale (definita come la necessità di dialisi o trapianto) in persone affette da malattia renale cronica.

Come calcola il rischio (Variabili)

- L'equazione utilizza dati clinici e di laboratorio comunemente disponibili per fornire una stima precisa della probabilità di insufficienza renale entro **2 o 5 anni**. Esistono due versioni principali:
- **Modello a 4 variabili:** Utilizza età, sesso, velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) e rapporto albumina-creatinina urinaria (ACR). È il modello più utilizzato nella pratica clinica.
- **Modello a 8 variabili:** Include le quattro variabili precedenti più i livelli sierici di calcio, fosfato, bicarbonato e albumina.

L'accuratezza dell'equazione è considerata eccellente (C-statistic >0.80) ed è stata validata su oltre 2 milioni di persone in tutto il mondo.

STAGES

CAUSES

STATS

THE EQUATION

INTERPRETATION

▼ CALCULATORS

BENEFITS OF EARLY INTERVENTION

THE KIDNEY FAILURE RISK EQUATION

Find out your real risk of kidney failure



KIDNEY FAILURE
RISK CALCULATOR

LEARN MORE ABOUT
YOUR KIDNEYS

FACTS & FIGURES OF
CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD)

KIDNEY FAILURE RISK CALCULATION

If you don't have the information required below talk to your doctor.

Age (Yrs)	Sex	Region
	Select -	Select -
GFR (ML/Min/1.73M2)	Urine Albumin: Creatinine Ratio	Units
		Select -

NEXT

KIDNEY FAILURE RISK CALCULATION

A more accurate result can be calculated if you have the following information:
Albumin, Phosphorous, Bicarbonate and Corrected Calcium.
Do you have these details?

YES

NO, SKIP THIS STEP

KIDNEY FAILURE RISK CALCULATION

The fields below are optional, but will get more accurate results.

Albumin	Units	Phosphorous	Units
	Select -		Select -
Bicarbonate	Units	Corrected Calcium	Units
	Select -		Select -

CALCULATE

[Skip this step](#)

Skipping will calculate with the data from the first step only. Results might be less accurate.

YOUR RESULTS


300
MG/G
URINE ALBUMIN


M
SEX


60
AGE


40
ML/MIN/1.73 M²
GFR


38
G/L
ALBUMIN


1.5
MMOL/L
PHOSPHOROUS

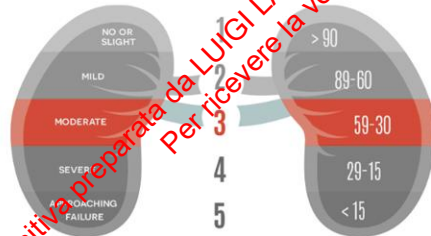

29
MMOL/L
BICARBONATE


2.25
MMOL/L
CORRECTED CALCIUM

ASSESSMENT

STAGE 3

MODERATE DECREASE IN FUNCTION



Patient risk of progression to kidney failure requiring dialysis:

AT 2 YEARS

AT 5 YEARS

3.92 %

16.47 %

0-5 % AS LOW RISK 5-15 % AS INTERMEDIATE RISK 15 % AS HIGH RISK.

YOUR RESULTS


1000
MG/G
URINE ALBUMIN


M
SEX


60
AGE


1.73
M2
GFR


38
G/L
ALBUMIN


1.5
MMOL/L
PHOSPHOROUS


29
MMOL/L
BICARBONATE


2.25
MMOL/L
CORRECTED CALCIUM

ASSESSMENT

STAGE 3

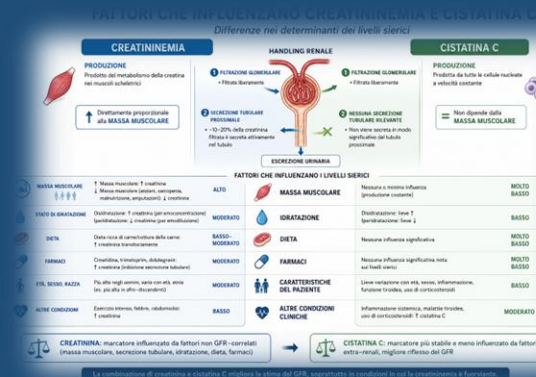
MODERATE DECREASE IN FUNCTION



Patient risk of progression to kidney failure requiring dialysis:

AT 2 YEARS **AT 5 YEARS**
5.82% **23.66%**

0-5 % AS LOW RISK 5-15 % AS INTERMEDIATE RISK 15 % AS HIGH RISK.

[illegible][illegible]

FATTORI CHE INFLUENZANO CREATININEMIA E CISTATINA C

Differenze nei determinanti dei livelli sierici

CREATININEMIA

PRODUZIONE

Prodotto del metabolismo della creatina nei muscoli scheletrici



↑ Direttamente proporzionale alla **MASSA MUSCOLARE**

HANDLING RENALE

1 FILTRAZIONE GLOMERULARE

- Filtrata liberamente

2 SECREZIONE TUBULARE PROSSIMALE

- ~10–20% della creatinina filtrata è secreta attivamente nel tubulo

ESCREZIONE URINARIA

1 FILTRAZIONE GLOMERULARE

- Filtrata liberamente

2 NESSUNA SECREZIONE TUBULARE RILEVANTE

- Non viene secreta in modo significativo nel tubulo prossimale

CISTATINA C

PRODUZIONE

Prodotta da tutte le cellule nucleate a velocità costante



= Non dipende dalla **MASSA MUSCOLARE**

FATTORI CHE INFLUENZANO I LIVELLI SIERICI

MASSA MUSCOLARE	↑ Massa muscolare: ↑ creatinina ↓ Massa muscolare (anziani, sarcopenia, malnutrizione, amputazioni): ↓ creatinina	ALTO	MASSA MUSCOLARE	Nessuna o minima influenza (produzione costante)	MOLTO BASSO
STATO DI IDRATAZIONE	Disidratazione: ↑ creatinina (per emocostrazione) Iperidratazione: ↓ creatinina (per emodiluzione)	MODERATO	IDRATAZIONE	Disidratazione: lieve ↑ Iperidratazione: lieve ↓	BASSO
DIETA	Dieta ricca di carne/cottura della carne: ↑ creatinina transitoriamente	BASSO-MODERATO	DIETA	Nessuna influenza significativa	MOLTO BASSO
FARMACI	Cimetidina, trimetoprim, dolutegravir: ↑ creatinina (inibizione secrezione tubulare)	MODERATO	FARMACI	Nessuna influenza significativa nota sui livelli sierici	MOLTO BASSO
ETÀ, SESSO, RAZZA	Più alta negli uomini, varia con età, etnia (es. più alta in afro-discendenti)	MODERATO	CARATTERISTICHE DEL PAZIENTE	Lieve variazione con età, sesso, infiammazione, funzione tiroidea, uso di corticosteroidi	BASSO
ALTRE CONDIZIONI	Esercizio intenso, febbre, rabdomiolisi: ↑ creatinina	BASSO	ALTRE CONDIZIONI CLINICHE	Infiammazione sistemica, malattie tiroidee, uso di corticosteroidi: ↑ cistatina C	MODERATO

IMPATTO SUI LIVELLI SIERICI

- MOLTO ALTO
- ALTO
- MODERATO
- BASSO
- MOLTO BASSO



CREATININA: marcatore influenzato da fattori non GFR-correlati (massa muscolare, secrezione tubulare, idratazione, dieta, farmaci)



CISTATINA C: marcatore più stabile e meno influenzato da fattori extra-renali, migliore riflesso del GFR

La combinazione di creatinina e cistatina C migliora la stima del GFR, soprattutto in condizioni in cui la creatininemia è fuorviante.

Creatinina vs cistatina c

- **eGFRcr (solo creatinina):** È raccomandato dalle linee guida come **test iniziale** per la valutazione del GFR in quasi tutte le circostanze, poiché è un esame ampiamente disponibile, facilmente ripetibile ed economico.
- **eGFRcr-cys (creatinina + cistatina C):** La stima del GFR che combina entrambi i marcatori offre l'**accuratezza maggiore** rispetto alla misurazione diretta del GFR (mGFR). Questo accade perché i fattori che distorcono la creatinina e la cistatina C sono differenti; la loro combinazione compensa e minimizza l'effetto degli errori di ciascun marcatore preso singolarmente. È l'approccio raccomandato nelle situazioni in cui l'eGFRcr da solo è ritenuto inaffidabile e in cui una misurazione molto precisa del GFR è necessaria per decisioni cliniche critiche, come il dosaggio di farmaci a ristretto margine terapeutico o ad alta tossicità

Creatinina vs cistatina c

- **eGFRcr (solo creatinina):** È raccomandato dalle linee guida come **test iniziale** per la valutazione del GFR in quasi tutte le circostanze, poiché è un esame ampiamente disponibile, facilmente ripetibile ed economico.
- **eGFRcr-cys (creatinina + cistatina C):** La stima del GFR che combina entrambi i marcatori offre l'**accuratezza maggiore** rispetto alla misurazione diretta del GFR (mGFR). Questo accade perché i fattori che distorcono la creatinina e la cistatina C sono differenti; la loro combinazione compensa e minimizza l'effetto degli errori di ciascun marcatore preso singolarmente. È l'approccio raccomandato nelle situazioni in cui l'eGFRcr da solo è ritenuto inaffidabile e in cui una misurazione molto precisa del GFR è necessaria per decisioni cliniche critiche, come il dosaggio di farmaci a ristretto margine terapeutico o ad alta tossicità

Discrepanza: Non è raro (fino al 25-30% dei casi) osservare una discrepanza clinicamente significativa tra le stime di eGFR calcolate separatamente con l'uno o l'altro marcatore. In caso di marcata discordanza, la stima combinata eGFRcr-cys si conferma la più affidabile per guidare l'intervento medico.

Secondo KDIGO 2024, quale affermazione sulle indicazioni agli SGLT2 inhibitors nella CKD è corretta?

- A. Sono raccomandati solo nei pazienti con diabete mellito tipo 2 e albuminuria A3.
- B. Sono raccomandati nei pazienti con T2D, CKD ed eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m²; inoltre sono raccomandati negli adulti con CKD ed eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² se ACR ≥ 200 mg/g oppure in presenza di scompenso cardiaco, indipendentemente dall'albuminuria.
- C. Sono indicati solo se eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m², perché sotto tale soglia perdono ogni beneficio nefro- e cardioprotettivo.
- D. Sono raccomandati esclusivamente nei pazienti con CKD diabetica e HbA1c $> 8\%$.

Secondo KDIGO 2024, quale affermazione sulle indicazioni agli SGLT2 inhibitors nella CKD è corretta?

- A. Sono raccomandati solo nei pazienti con diabete mellito tipo 2 e albuminuria A3.
- B. Sono raccomandati nei pazienti con T2D, CKD ed eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m²; inoltre sono raccomandati negli adulti con CKD ed eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² se ACR ≥ 200 mg/g oppure in presenza di scompenso cardiaco, indipendentemente dall'albuminuria.
- C. Sono indicati solo se eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m², perché sotto tale soglia perdono ogni beneficio nefro- e cardioprotettivo.
- D. Sono raccomandati esclusivamente nei pazienti con CKD diabetica e HbA1c $> 8\%$.

Prosecuzione, sospensione temporanea e "eGFR dip"

Secondo KDIGO, quale affermazione sulla gestione degli SGLT2 inhibitors dopo l'inizio della terapia è più corretta?

- A. Una riduzione iniziale reversibile dell'eGFR è attesa e, di per sé, non richiede sospensione del farmaco.
- B. Gli SGLT2i devono essere sospesi definitivamente quando l'eGFR scende sotto 60 ml/min/1,73 m².
- C. Gli SGLT2i devono essere sospesi definitivamente appena l'eGFR scende sotto 20 ml/min/1,73 m², anche se ben tollerati.
- D. Gli SGLT2i non devono mai essere sospesi temporaneamente, neppure durante digiuno prolungato, chirurgia o malattia acuta.

Prosecuzione, sospensione temporanea e "eGFR dip"

Secondo KDIGO, quale affermazione sulla gestione degli SGLT2 inhibitors dopo l'inizio della terapia è più corretta?

- **A. Una riduzione iniziale reversibile dell'eGFR è attesa e, di per sé, non richiede sospensione del farmaco.**
- B. Gli SGLT2i devono essere sospesi definitivamente quando l'eGFR scende sotto 60 ml/min/1,73 m².
- C. Gli SGLT2i devono essere sospesi definitivamente appena l'eGFR scende sotto 20 ml/min/1,73 m², anche se ben tollerati.
- D. Gli SGLT2i non devono mai essere sospesi temporaneamente, neppure durante digiuno prolungato, chirurgia o malattia acuta.

MECCANISMO DEL DIP INIZIALE



INTERPRETAZIONE CLINICA

- ✓ Dip $\leq 10-30\%$ entro 2-4 settimane dall'inizio è atteso e **generalmente** non richiede alcuna modifica
- ✓ Verificareolemia e farmaci concomitanti (diuretici, RAASi) se il calo è $> 30\%$
- ✓ Un piccolo aumento della creatinina è fisiologico e non è indice di danno renale
- ✓ Il beneficio renale e cardiovascolare si manifesta nel lungo periodo

QUANDO ALLARARSI

- ! Calo del GFR $> 30\%$ dal basale
- ! Peggioramento progressivo oltre le prime 2-4 settimane

In questi casi: rivalutareolemia, farmaci e condizioni cliniche

Importanza dell'intervento precoce: evidenze dalla letteratura

Prof. Nalesso

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLLE FEDERICA NALESSO ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Evidenze dalla letteratura – RIACE fenotipo normoalbuminurico della DKD

Nel diabetico moderno, soprattutto anziano, iperteso, trattato con RAAS-inibitori e statine, il fenotipo normoalbuminurico è sempre più frequente. Per questo non possiamo aspettare la macroalbuminuria per definire il rischio renale.

Evidenze dalla letteratura - EMPA-REG OUTCOME: primo grande segnale renale degli SGLT2i

Il beneficio renale è comparso **troppo presto e troppo ampio** per essere spiegato solo dalla riduzione di HbA1c.

→ Meccanismo plausibile: riduzione dell'iperfiltrazione glomerulare tramite feedback tubulo-glomerulare, calo della pressione intraglomerulare, natriuresi, miglioramento emodinamico e metabolico.

Evidenze dalla letteratura - CREDENCE: il primo vero renal outcome trial con SGLT2i

CREDENCE è lo studio che ha portato gli SGLT2i dalla diabetologia alla nefrologia: non più solo prevenzione cardiovascolare, ma prevenzione della kidney failure.

Evidenze dalla letteratura - DAPA-CKD: estensione oltre il diabete

DAPA-CKD ha rotto il paradigma glicocentrico: il beneficio renale degli SGLT2i è presente anche nel non diabetico, quindi il bersaglio non è solo la glicemia ma il rene come organo.

Evidenze dalla letteratura - EMPA-KIDNEY: il trial più inclusivo sul rischio renale

EMPA-KIDNEY è centrale perché copre le aree lasciate parzialmente scoperte da CREDENCE e DAPA-CKD: pazienti con eGFR 20–45 anche senza albuminuria rilevante, pazienti non diabetici, e un ampio spettro di eziologie renali.

Punto nefrologico forte:

EMPA-KIDNEY ci dice che l'albuminuria resta un potente marcatore prognostico, ma non deve essere l'unico criterio clinico per decidere se trattare.

Conclusione e take home message

EMPA-KIDNEY



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Diapositiva preparata da GIULIO LAVIOLA, FEDERICO NALESSO e inviata alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a edit@editalia.it



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease

The EMPA-KIDNEY Collaborative Group*

ABSTRACT

BACKGROUND

The effects of empagliflozin in patients with chronic kidney disease who are at risk for disease progression are not well understood. The EMPA-KIDNEY trial was designed to assess the effects of treatment with empagliflozin in a broad range of such patients.

METHODS

We enrolled patients with chronic kidney disease who had an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of at least 20 but less than 45 ml per minute per 1.73 m² of body-surface area, or who had an eGFR of at least 45 but less than 90 ml per minute per 1.73 m² with a urinary albumin-to-creatinine ratio (with albumin measured in milligrams and creatinine measured in grams) of at least 200. Patients were randomly assigned to receive empagliflozin (10 mg once daily) or matching placebo. The primary outcome was a composite of progression of kidney disease (defined as end-stage kidney disease, a sustained decrease in eGFR to <10 ml per minute per 1.73 m², a sustained decrease in eGFR of ≥40% from baseline, or death from renal causes) or death from cardiovascular causes.

RESULTS

A total of 6609 patients underwent randomization. During a median of 2.0 years of follow-up, progression of kidney disease or death from cardiovascular causes occurred in 432 of 3304 patients (13.1%) in the empagliflozin group and in 558 of 3305 patients (16.9%) in the placebo group (hazard ratio, 0.72; 95% confidence interval [CI], 0.64 to 0.82; $P < 0.001$). Results were consistent among patients with or without diabetes and across subgroups defined according to eGFR ranges. The rate of hospitalization from any cause was lower in the empagliflozin group than in the placebo group (hazard ratio, 0.86; 95% CI, 0.78 to 0.95; $P = 0.003$), but there were no significant between-group differences with respect to the composite outcome of hospitalization for heart failure or death from cardiovascular causes (which occurred in 4.0% in the empagliflozin group and 4.6% in the placebo group) or death from any cause (in 4.5% and 5.1%, respectively). The rates of serious adverse events were similar in the two groups.

CONCLUSIONS

Among a wide range of patients with chronic kidney disease who were at risk for disease progression, empagliflozin therapy led to a lower risk of progression of kidney disease or death from cardiovascular causes than placebo. (Funded by Boehringer Ingelheim and others; EMPA-KIDNEY ClinicalTrials.gov number, NCT03594110; EudraCT number, 2017-002971-24.)

The members of the writing committee (W.G. Herrington, N. Staplin, C. Wanner, J.B. Green, S.J. Hauske, J.R. Emberson, D. Preiss, P. Judge, K.J. Mayne, S.Y.A. Ng, E. Sammons, D. Zhu, M. Hill, W. Stevens, K. Wallendzus, S. Brenner, A.K. Cheung, Z.-H. Liu, J. Li, L.S. Hooi, W. Liu, T. Kadawaki, M. Nangaku, A. Levin, D. Cherney, A.P. Maggioni, R. Pontremoli, R. Deo, S. Goto, X. Rossello, K.R. Tuttle, D. Steubl, M. Petrin, D. Massey, J. Eilbracht, M. Brueckmann, M.J. Landray, C. Baigent, and R. Haynes) assume responsibility for the overall content and integrity of this article. The full names, academic degrees, and affiliations of the members of the writing committee are listed in the Appendix. Dr. Herrington can be contacted at cco.empakidney@ndph.ox.ac.uk or at the EMPA-KIDNEY Central Coordinating Office, Richard Doll Building, Old Road Campus, Roosevelt Dr., Oxford OX3 7LF, United Kingdom.

*A complete list of members of the EMPA-KIDNEY Collaborative Group is provided in the Supplementary Appendix, available at nejm.org.

Drs. Herrington and Staplin and Drs. Landray, Baigent, and Haynes contributed equally to this article.

This article was published on November 4, 2022, at nejm.org.

N Engl J Med 2023;388:117-27.

DOI: 10.1056/NEJMoa2204233

Copyright © 2022 Massachusetts Medical Society.

CME
at nejm.org

Colmare il Gap Terapeutico: Il Trial EMPA-KIDNEY

Storicamente,
le opzioni per ritardare la
progressione della
malattia renale
escludevano i pazienti
senza diabete o con bassa
albuminuria.
Come proteggiamo tutto
lo spettro della CKD?

EMPA-KIDNEY

(Study of Heart and Kidney Protection with Empagliflozin)



Popolazione: 6.609 pazienti randomizzati
in 8 paesi.



Intervento: Empagliflozin 10 mg/die vs Placebo
(in aggiunta a terapia standard con inibitori RAS).



Follow-up: Mediana di 2,0 anni (interrotto
precocemente per comprovata efficacia).



Obiettivo Primario: Progressione della malattia
renale o morte per cause cardiovascolari.



Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA E FEDERICO NALESSO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Una Popolazione Reale: Criteri di Inclusione Senza Precedenti

EMPA-KIDNEY ha arruolato intenzionalmente archetipi di pazienti spesso esclusi da studi precedenti sugli SGLT2i.



Il Paziente Non Diabetico

Oltre la metà della coorte (54%) non aveva diabete, estendendo l'evidenza dell'efficacia renale ben oltre la nefropatia diabetica.



Il Paziente con eGFR Ridotto

Inclusione di pazienti con eGFR fino a 20 ml/min/1.73m². Il 34,5% aveva un eGFR <30 (Categoria G4).



Il Paziente con Bassa Albuminuria

Quasi la metà (48,3%) aveva un uACR <300 mg/g (Categorie A1 e A2), dimostrando che i benefici SGLT2i non dipendono da macroalbuminuria.

L'Anatomia del Paziente EMPA-KIDNEY

Oltre 6.600 pazienti arruolati: un campione rappresentativo della reale pratica clinica.

Chi Sono
(Demografia)



Età Media:
63.9 anni

Genere:
33% Donne

Il Profilo Clinico
(Patologia)



Diabete:
54% **NON diabetici**

Funzione Renale:
eGFR medio 37.4
(il 44% era tra 30 e <45
ml/min/1.73 m²)

Come Sono Curati
(Standard of Care)



Inibitori RAS:
L'85%
dei pazienti era già
trattato con farmaci
bloccanti il sistema
renina-angiotensina.

Takeaway Box: Il trial ha testato Empagliflozin in aggiunta al miglior standard di cura in una vasta popolazione, per lo più non diabetica, con CKD avanzata.

-28%



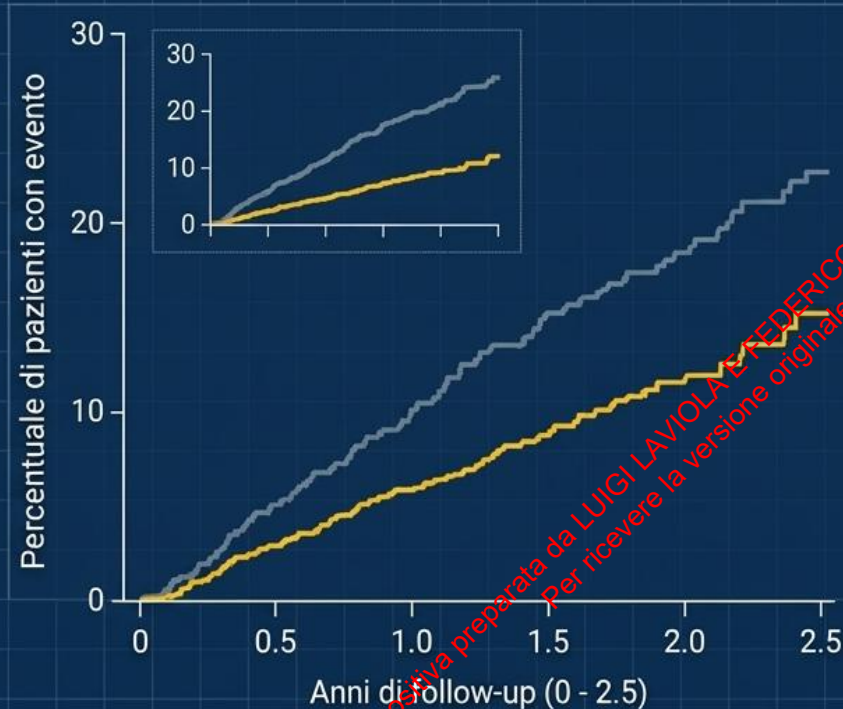
Il Risultato Chiave (Endpoint Primario)

Empagliflozin ha ridotto del 28% il rischio di progressione della malattia renale o di morte per cause cardiovascolari rispetto al placebo.

Hazard Ratio 0.72
(95% CI, 0.64–0.82); $P < 0.001$.

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA E FEDERICO NALESSO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Esito Primario: Protezione Renale e Cardiovascolare Significativa



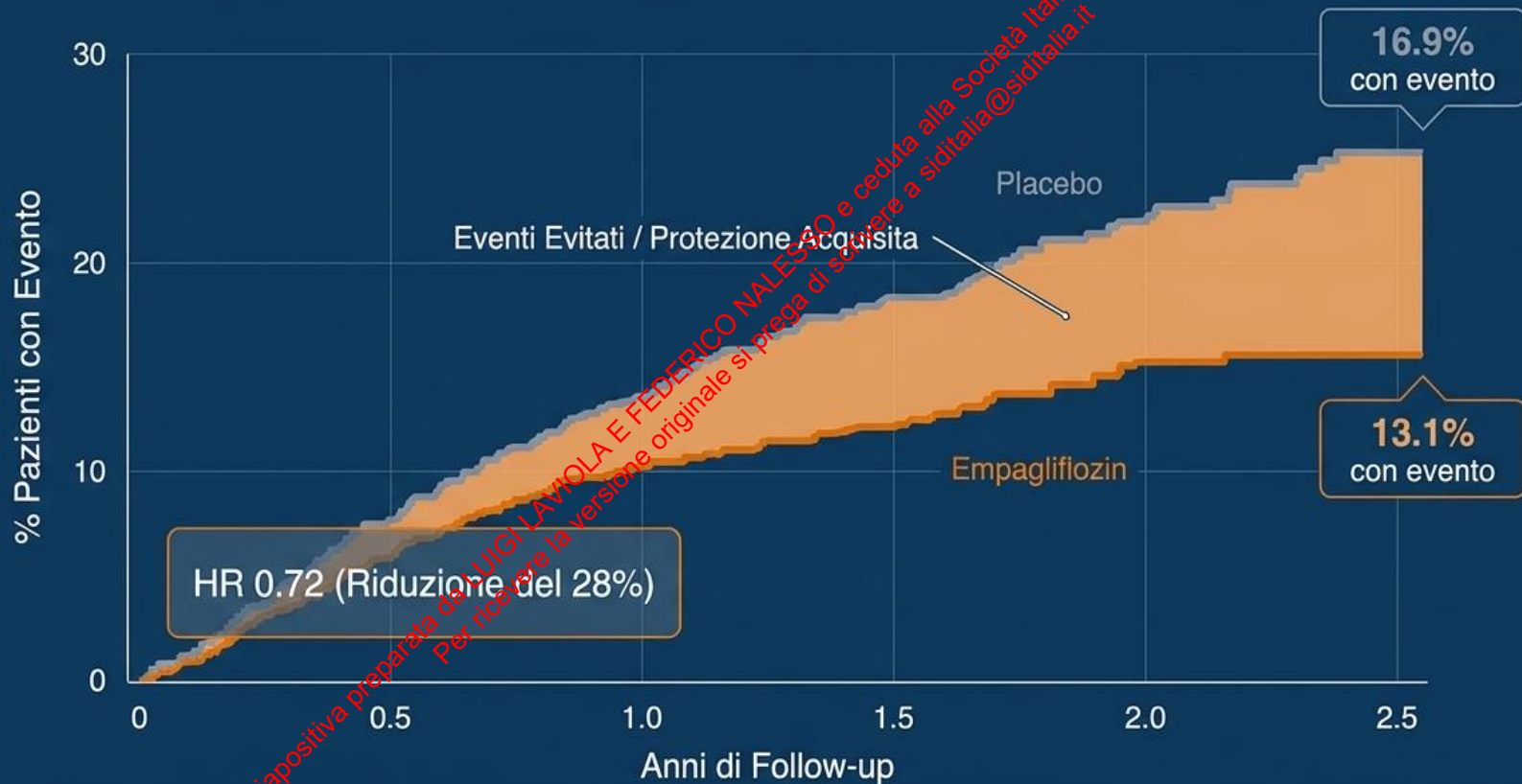
HR 0.72 (IC 95%,
0.64 - 0.82) |
P < 0.001

Riduzione del rischio relativo del **28%**
per la progressione della malattia
renale o morte CV.

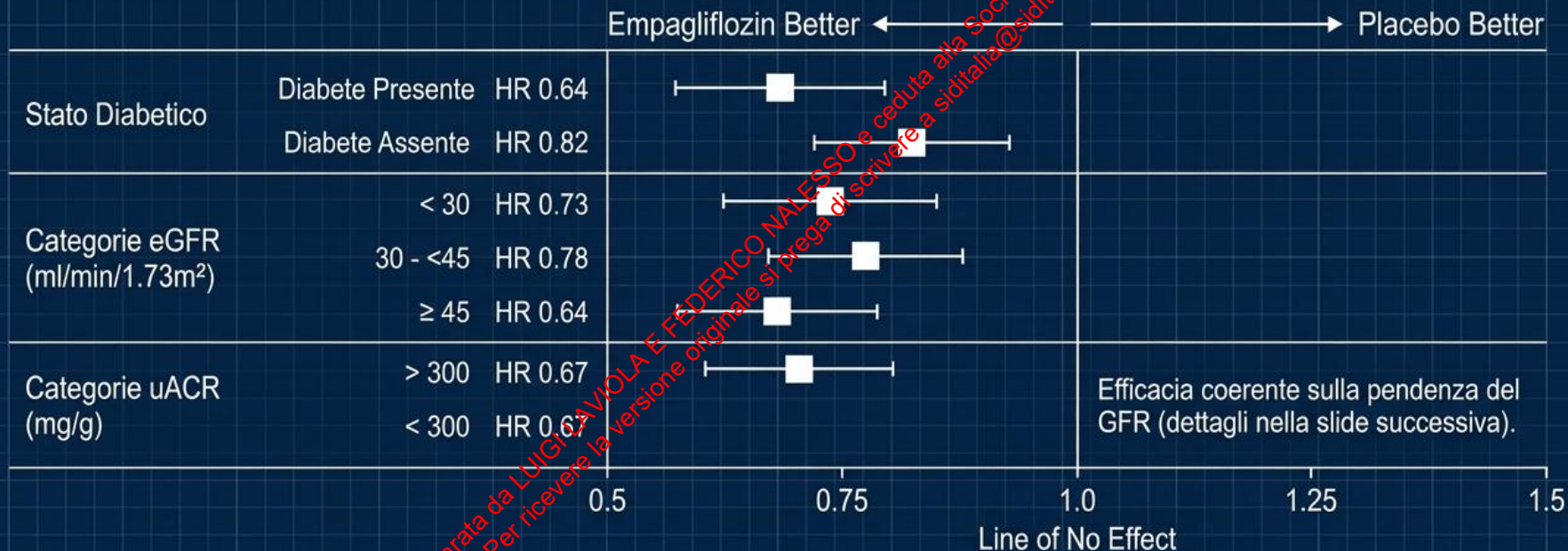
Impatto Clinico Assoluto

Eventi verificatisi nel **13,1%** (Empagliflozin)
vs **16,9%** (Placebo). Una riduzione del rischio
assoluto del **3,8%** in soli 2 anni.

Dimostrazione di Efficacia: Divergenza Precoce e Sostenuta



Efficacia Coerente in Tutte le Sottopopolazioni Cliniche



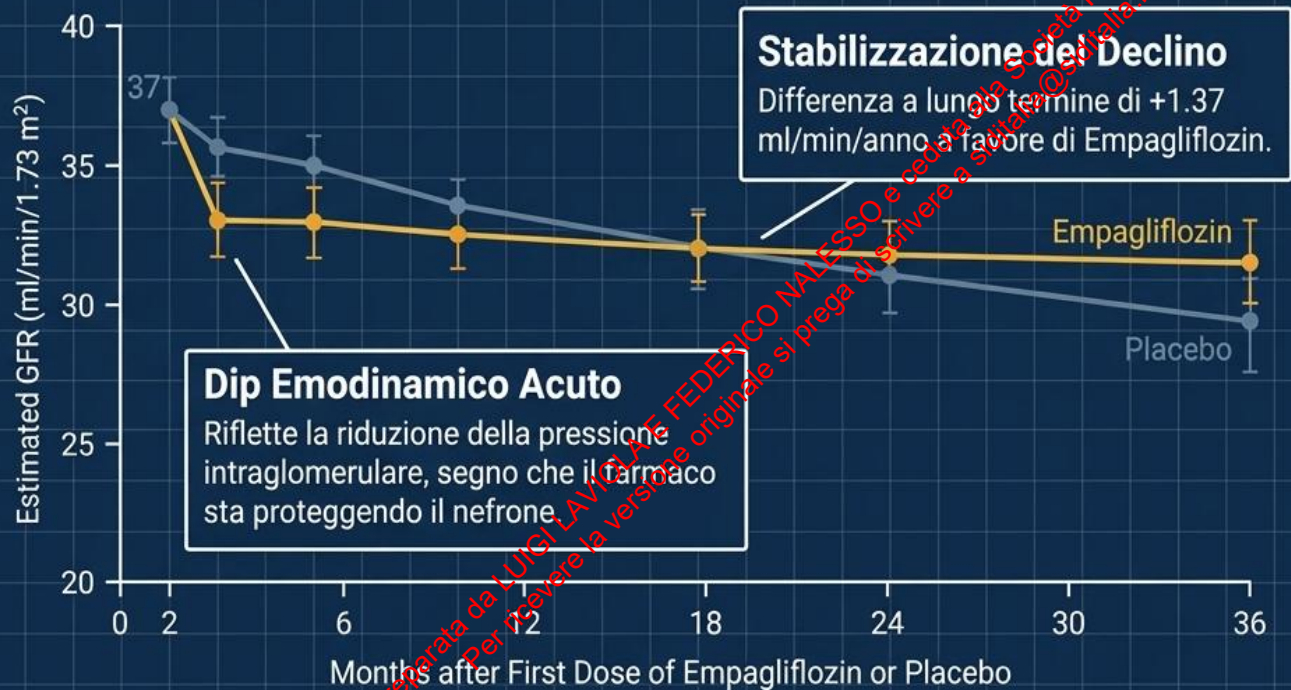
Il beneficio non è guidato da un singolo sottogruppo. Empagliflozin offre una protezione omogenea indipendentemente dalla causa sottostante o dal GFR iniziale.

Efficacia per Fenotipo: A Chi Giova di Più?

Beneficio consistente attraverso i sottogruppi, indipendentemente dallo stato diabetico.



Il Profilo Emodinamico: Stabilizzazione a Lungo Termine dell'eGFR



Non sospendere la terapia a causa del calo iniziale dell'eGFR.

Il declino a lungo termine rallenta significativamente, specialmente nei pazienti con bassa albuminuria dove la progressione è più lenta.

	Empagliflozin	Placebo	Difference (95% CI)
Total	-2.16±0.08	-2.92±0.08	0.75 (0.54-0.96)
Long-Term	-1.37±0.08	-2.75±0.08	1.37 (1.16-1.59)

Oltre il Rene: Impatto Sistemico e Ospedaliero

Empagliflozin riduce significativamente il carico globale della malattia.

1

Ospedalizzazioni Totali

-14%↑

(HR 0.86, P=0.003)

Riduzione delle ospedalizzazioni per qualsiasi causa. Un impatto drammatico sulla qualità di vita e sui costi sanitari.

2

End-Stage Kidney Disease (ESKD)

-27%↑

(HR 0.73)

Riduzione del rischio combinato di insufficienza renale terminale o morte CV.

3

Progressione CKD Isolata

-29%↑

(HR 0.71)

Rallentamento della pura progressione della malattia renale indipendentemente dagli eventi cardiovascolari.

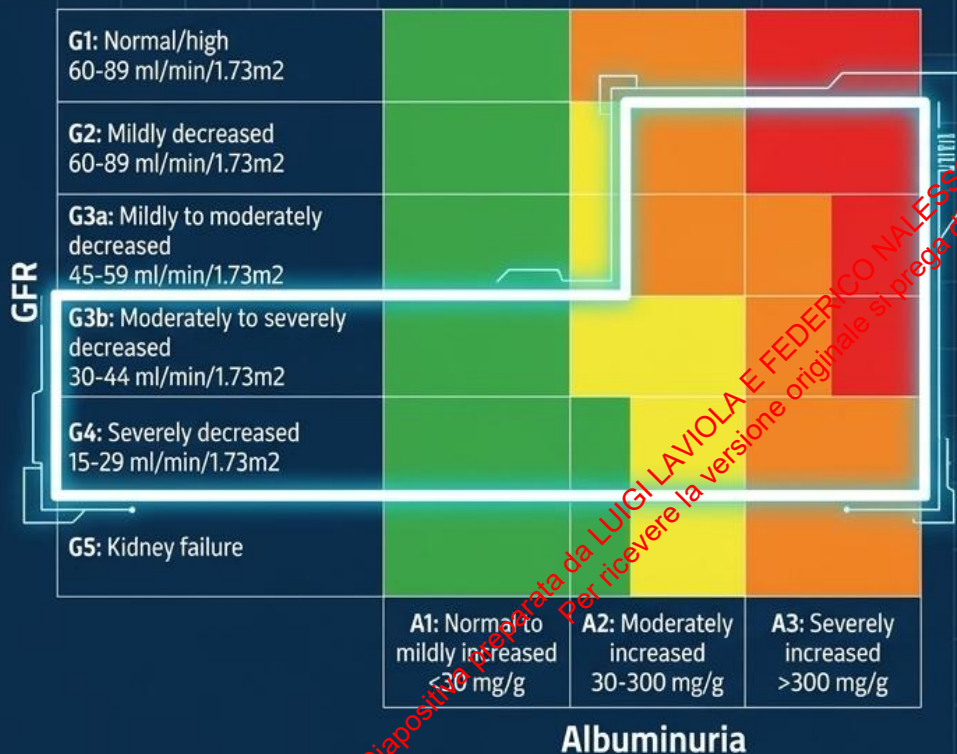
Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA E FEDERICO NALESSE e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Il Perimetro di Sicurezza

Un profilo di tollerabilità eccellente con aree di attenzione molto specifiche

1	2	3
 Rischi Ridotti	 Rischi Equivalenti (Rassicurazione)	 Area di Attenzione
• Danno Renale Acuto Grave (HR 0.78: meno frequente con Empa) • Iperkaliemia Grave (HR 0.83)	• Infezioni Urinarie Gravi: 1.6% Empa vs 1.6% Placebo (Sia un mito comune) • Ipoglicemia Severa: 1.2% vs 1.2% (Nessun rischio aggiuntivo, anche nei diabetici)	• Chetoacidosi: Evento raro ma sbilanciato (6 casi con Empa vs 1 caso con Placebo). Richiede educazione del paziente.

Sintesi Clinica: Chi Trattare Secondo KDIGO ed EMPA-KIDNEY?



Zona Evidenziata:

- **Pazienti con eGFR 20-45 (G4, G3b):**
Indipendentemente dal livello di albuminuria (A1-A3).
- **Pazienti con eGFR 45-90 (G3a, G2):**
Con ACR ≥ 200 mg/g (Metà superiore A2, A3).

Le Linee Guida KDIGO 2024 e le evidenze del trial si allineano perfettamente: la gestione attiva della CKD non è più limitata ai diabetici o a chi presenta macroalbuminuria. Il "Progetto Clinico" richiede uno screening universale precoce e un intervento terapeutico ampio per stabilizzare la funzione renale e prevenire il collasso cardiovascolare.

Clinical Playbook: Applicazione Pratica

Come integrare i dati di EMPA-KIDNEY nella pratica clinica quotidiana.

1. Il Target (Chi Trattare)



Pazienti con CKD (eGFR 20-45, o >45 con macroalbuminuria).

Svolta clinica: Non limitare l'uso ai diabetici; i benefici sono evidenti indipendentemente dalla glicemia.

2. La Gestione (Cosa Aspettarsi)



Monitorare ma non allarmarsi per il calo iniziale dell'eGFR (Dip emodinamico).

- **Nessun aumento** del rischio di ipoglicemia o infezioni urinarie gravi.

3. Il Risultato (L'Impatto)



Oltre 25% di riduzione del rischio di progressione della malattia.

- **Meno ospedalizzazioni** complessive, alleggerendo il carico sul sistema sanitario.

*Una nuova pietra miliare nella
terapia universale della CKD.*

Conclusioni finali

- Nel paziente diabetico, la CKD va cercata attivamente con eGFR e uACR.
- Creatinina normale e stick negativo non escludono rischio renale.
- La classificazione CGA è il linguaggio comune tra nefrologo, diabetologo e cardiologo.
- Albuminuria, declino eGFR e KFRE guidano prognosi, follow-up e referral.
- Non tutta la CKD nel diabetico è DKD: cercare sempre red flags di nefropatia non diabetica.
- La protezione renale oggi è multifattoriale: RAASi, SGLT2i, finerenone, GLP-1 RA/tirzepatide quando indicati.
- Il dip iniziale dell'eGFR con SGLT2i è spesso fisiologico e non deve portare a sospensioni inappropriate.
- Il nefrologo deve intervenire precocemente per cambiare la traiettoria della malattia, non solo per preparare alla dialisi.

REFERENCES

Le **fonti scientifiche a supporto**
di questa presentazione



Diapositiva preparata da LUIGI LA VIOLA E FEDERICO NALESSO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Consensus e Linee Guida KDIGO (Gestione del Diabete nella MRC - 2022)

de Boer, I.H., et al. "Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the ADA and KDIGO". *Diabetes Care*, 2022.

de Boer, I.H., et al. "Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the ADA and KDIGO". *Kidney International*, 2022.

KDIGO. "2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease". *Kidney International*, 2022.

Rossing, P., et al. "Executive Summary of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease". *Kidney International*, 2022.

KDIGO. "Data Supplement: KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in CKD", 2022.

KDIGO. "2022 Diabetes Management in CKD Guideline: Central Illustration".

KDIGO. "Top 10 Takeaways for Clinicians from the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in CKD".

KDIGO. "Top 10 Takeaways for Patients from the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in CKD".

KDIGO. "KDIGO 2022 Diabetes in CKD Guideline Slide Set Update" [Presentazione PowerPoint].

Linee Guida KDIGO (Valutazione e Gestione della MRC - 2024)

KDIGO. "2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease". *Kidney International*, 2024.

Levin, A., et al. "Executive Summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease". *Kidney International*, 2024.

KDIGO. "Data Supplement: KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD", 2024.

KDIGO. "Top 10 Takeaways for Nephrologists (Evaluation): KDIGO 2024 CKD Guideline".

KDIGO. "Top 10 Takeaways for Nephrologists (Management): KDIGO 2024 CKD Guideline".

KDIGO. "Top 10 Takeaways for PCPs (Evaluation): KDIGO 2024 CKD Guideline".

KDIGO. "Top 10 Takeaways for PCPs (Management): KDIGO 2024 CKD Guideline".

KDIGO. "Key Takeaways for People Living with CKD: KDIGO 2024 CKD Guideline".

KDIGO. "KDIGO 2024 CKD Guideline Slide Set" [Presentazione PowerPoint].

Linee Guida KDIGO (Gestione dei Lipidi - 2013)

KDIGO. "Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease". *Kidney International Supplements*, 2013.

KDIGO. "Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease (Part 2)". *Kidney International Supplements*, 2013.

KDIGO. "Appendices 1 & 2: KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD", 2013.

KDIGO. "Supplemental Tables: KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD", 2013.

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA E FEDERICO NALESO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a sidi@siditalia.it

Trial Clinico EMPA-KIDNEY (New England Journal of Medicine - 2023)

The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. "Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease". *N Engl J Med*, 388:117-127, 2023. 24. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. "Supplementary Appendix to: Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease". *N Engl J Med*, 2023. 25.

The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. "Trial Protocol and Data Analysis Plan: Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease". *N Engl J Med*, 2023. 26. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. "Disclosure Forms: Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease". *N Engl J Med*, 2023. 27.

The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. "Data Sharing Statement 1: Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease". *N Engl J Med*, 2023. 28. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. "Data Sharing Statement 2: Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease". *N Engl J Med*, 2023. 2

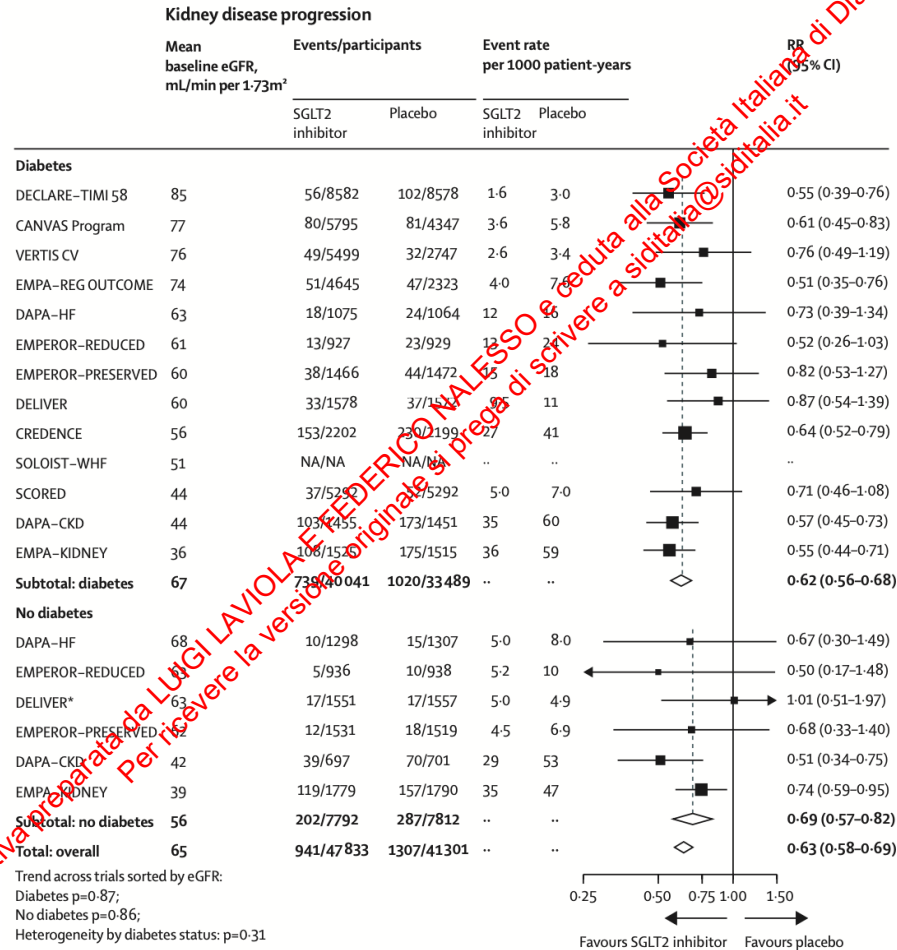
The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. "Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease - Slide Set" [Presentazione PowerPoint]. *N Engl J Med*, 2023.

Importanza dell'intervento precoce: evidenze dalla letteratura

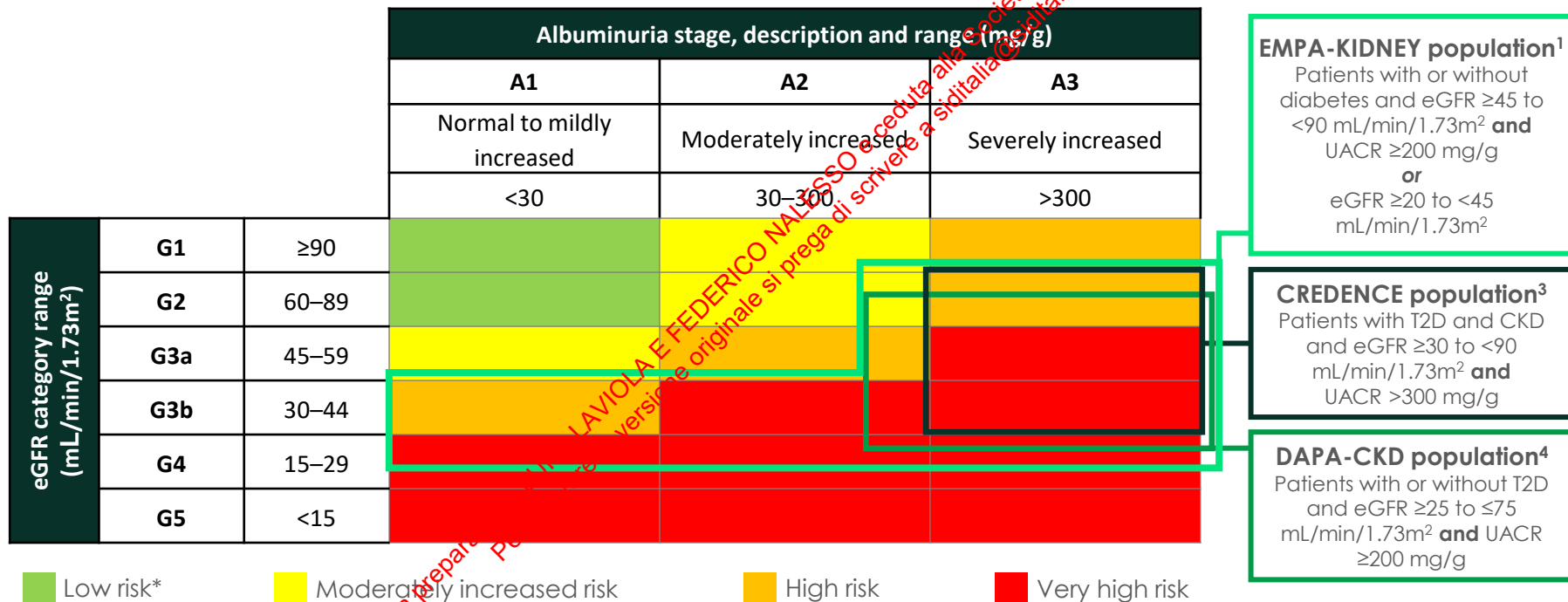
Prof. Laviola

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA, FEDERICA NALESSO ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Effect of SGLT-2i on kidney outcomes in RCT



CKD population enrolled in kidney outcome trials with SGLT2i



*If no other markers of kidney disease, no CKD.

CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; UACR, urine albumin-to-creatinine ratio; T2D, type 2 diabetes.

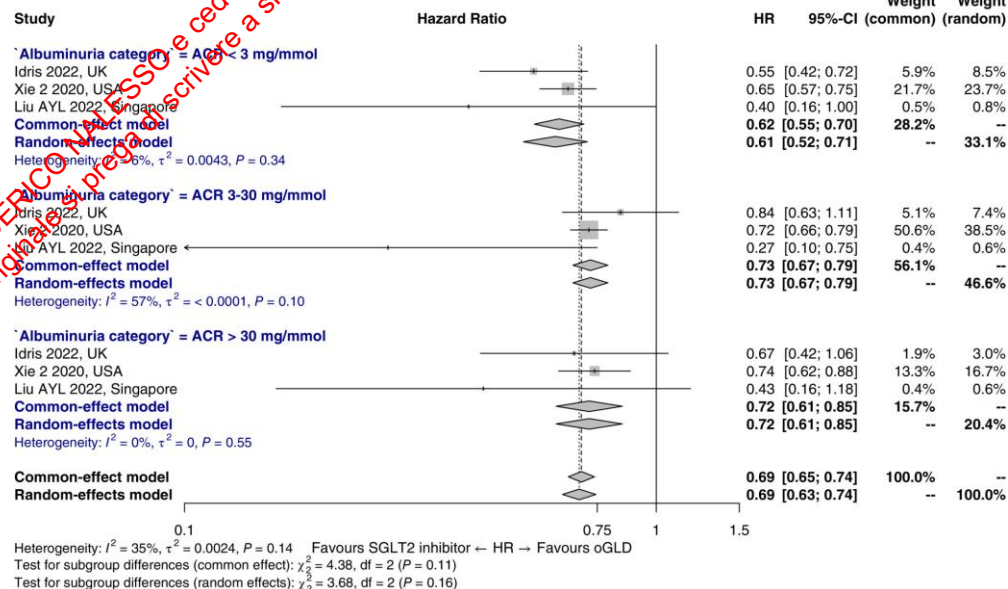
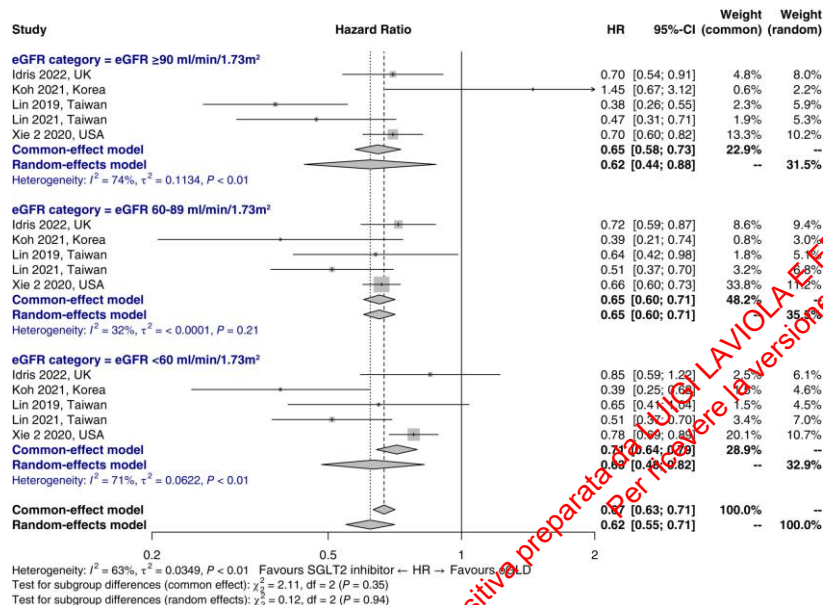
Qualche domanda...

- Che tipo di popolazione è stata studiata nei trial con outcome renale?
- È possibile stimare il rischio di riduzione acuta di eGFR (*acute dip*) dopo inizio della terapia con SGLT2i? E che succede a chi ha un dip più marcato?
- Quali sono gli effetti di protezione renale in una popolazione con un range di rischio più ampio?

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA E FEDERICO NALESSO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Effect of SGLT-2i on kidney outcomes in RWS

- Meta-analysis of 34 RWS including > 1 mln individuals
- Outcome measures used to assess kidney disease progression varied across studies: the most-reported outcome was a composite of kidney failure (n = 21), comprising kidney transplantation, maintenance dialysis, renal death, sustained eGFR <15 mL/min/1.73 m², or sustained decline in kidney function (defined as $\geq 40\%$, $\geq 50\%$ or $\geq 57\%$ from baseline).





DARWIN-Renal

Key patient characteristics

Largely a primary
renal prevention
population
6% CKD
15% albuminuria

Age	61 years
Sex	61% males
Diabetes duration	10 years
BMI	31 kg/m ²
Systolic blood pressure	137 mm Hg
Diastolic blood pressure	79 mm Hg
Fasting glucose	169 mg/dl
HbA1c	8.2%
eGFR	87.5 ml/min/1,73 m ²
CKD	6.4%
Micro-/macroalbuminuria	15%
Microangiopathy	34%
Macroangiopathy	30%

Background therapy

Metformin	84%
Basal insulin	29%
Bolus insulin	9%
Sulphonylurea	10%
GLP-1RA	3.2%
Pioglitazone	2.4%
DPP-4i	1.7%

Comparators

DPP-4i	38.9%
GLP-1RA	31.0%
Sulphonylureas	16.2%
Pioglitazone	7.0%
Metformin	5.1%
Acarbose	3.9%



DARWIN-Renal

Summary of class effect

10,918 new users of SGLT2i vs 10,918 new users of comparators

B) All SGLT2 inhibitors

Endpoint

Composite renal

*Sustained >40% eGFR reduction or
End-stage kidney disease or
Dialysis*

New-onset CKD

Worsening CKD class

Sustained >40% eGFR reduction

Sustained >57% eGFR reduction

End-stage kidney disease

Dialysis

Crude rates / 1000 PYE

SGLT2i

Controls

Adjusted
hazard ratio
(95% C.I.)

p-value

16.4

25.2

0.71 (0.60 - 0.84)

<0.001

28.4

39.6

0.76 (0.68 - 0.85)

<0.001

237.0

254.1

0.92 (0.88 - 0.96)

<0.001

16.5

25.2

0.72 (0.61 - 0.84)

<0.001

4.4

8.5

0.58 (0.43 - 0.78)

<0.001

0.2

0.9

0.25 (0.07 - 0.86)

0.042

0.1

0.2

0.51 (0.10 - 2.55)

0.436

Hazard ratio (95% C.I.)

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA E FEDERICO NALESSO e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a asiditalia@siditalia.it

EMPAREG OUTCOME
DMT2 + CVD

EMPEROR Reduced
HFrEF

Effects of empagliflozin on conventional and exploratory acute and chronic kidney outcomes: an individual participant-level meta-analysis

William G Herrington*, Zhaojing J Che*, Rebecca Sardell, Alistair Roddick, Parminder K Judge, Christoph Wanner, Sibylle J Hauske†, Stefan Anker, Javed Butler, Gerasimos Filippatos, Milton Packer, Faiez Dandash, Dominik Steubl, Martina Brueckmann, Jennifer B Green, Jonathan R Emberson, Martin J Landray, Colin Baigent, Richard Haynes*, Natalie Staplin*

EMPEROR Preserved
HFpEF

EMPA KIDNEY
CKD

Empa pooled analysis - Aims



To explore effects of empagliflozin on a range of kidney outcomes in specific subgroups of patients, including trial participants at lower risk of CKD progression, and at risk of large acute eGFR dips on initiation of treatment

This meta-analysis combined trials to enable better powered assessment of categorical outcomes, including kidney failure

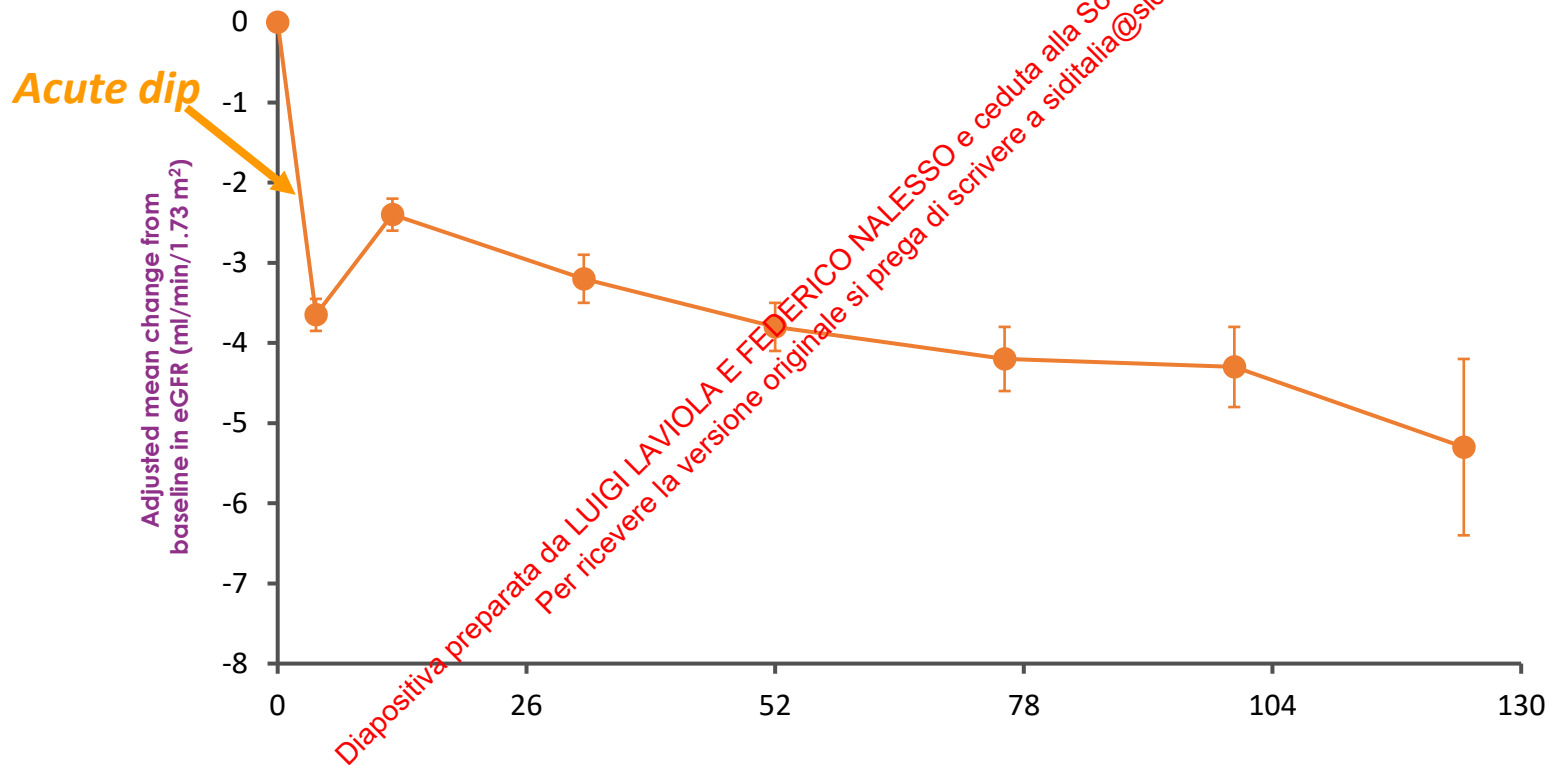
Total of four trials included	N=23,340
EMPA-REG OUTCOME [*]	N=7020
EMPEROR-Reduced [†]	N=3726
EMPEROR-Preserved [‡]	N=5985
EMPA-KIDNEY [‡]	N=6609

^{*}EMPA-REG OUTCOME in type 2 diabetes mellitus and prior atherosclerotic cardiovascular disease; [†]EMPEROR-Reduced and EMPEROR-Preserved in heart failure populations; [‡]EMPA-KIDNEY in CKD at risk of progression. The EMPA-MI trial was excluded as safety laboratory parameters including eGFR were not planned to be collected after randomisation. CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; SGLT2, sodium-glucose co-transporter-2

Renal Profile of Participants

	EMPA-REG OUTCOME (n=7020)	EMPEROR-Reduced (n=3726)	EMPEROR-Preserved (n=5985)	EMPA-KIDNEY (n=6609)	Overall (n=23 340)
eGFR, mL/min per 1.73 m ²	75.6 (19.8)	62.0 (21.6)	69.6 (19.8)	37.3 (14.4)	58.8 (23.9)
<30	31 (0.4%)	204 (5.5%)	309 (5.2%)	2282 (34.5%)	2826 (12.1%)
≥30 to <45	513 (7.3%)	693 (18.6%)	1114 (18.6%)	2928 (44.3%)	5248 (22.5%)
≥45 to <60	1066 (15.2%)	900 (24.2%)	1562 (26.1%)	888 (13.4%)	4416 (18.9%)
≥60	5408 (77.0%)	1927 (51.0%)	2998 (50.1%)	511 (7.7%)	10 844 (46.5%)
Data missing	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	6 (<0.1%)
Geometric mean uACR, mg/g	26 (25–27)	30 (28–31)	28 (27–29)	222 (212–233)	50 (48–51)
Median uACR, mg/g	18 (7–72)	22 (8–81)	21 (8–71)	329 (49–1069)	34 (9–236)
<30	4171 (59.4%)	2076 (55.7%)	3472 (58.0%)	1328 (20.1%)	11 047 (47.3%)
≥30 to <300	2013 (28.7%)	1235 (33.1%)	1858 (31.0%)	1864 (28.2%)	6970 (29.9%)
≥300 to <1000	478 (6.8%)	243 (6.5%)	374 (6.2%)	1664 (25.2%)	2759 (11.8%)
≥1000	289 (4.1%)	153 (4.1%)	256 (4.3%)	1753 (26.5%)	2453 (10.5%)
Data missing	67 (1.0%)	19 (0.5%)	25 (0.4%)	0	111 (0.5%)

Rate of kidney function decline



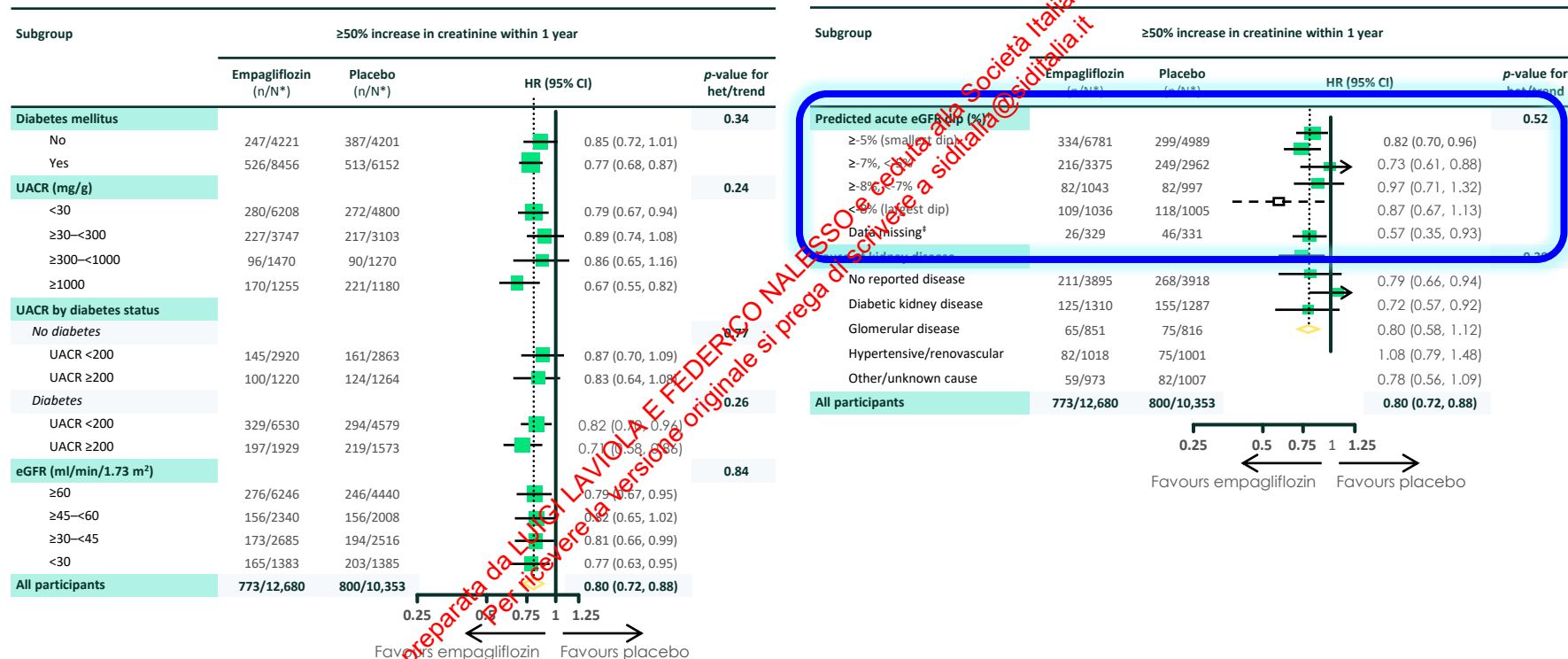
Clinical predictors of larger acute dip

- Older age
- Higher eGFR
- Higher level of albuminuria
- RASi and diuretic use
- Higher systolic blood pressure
- Lower hematocrit
- Lower BMI

Mean acute dip = 4,9%
Acute dip of more than 14% in
25% of empa vs 12% of controls

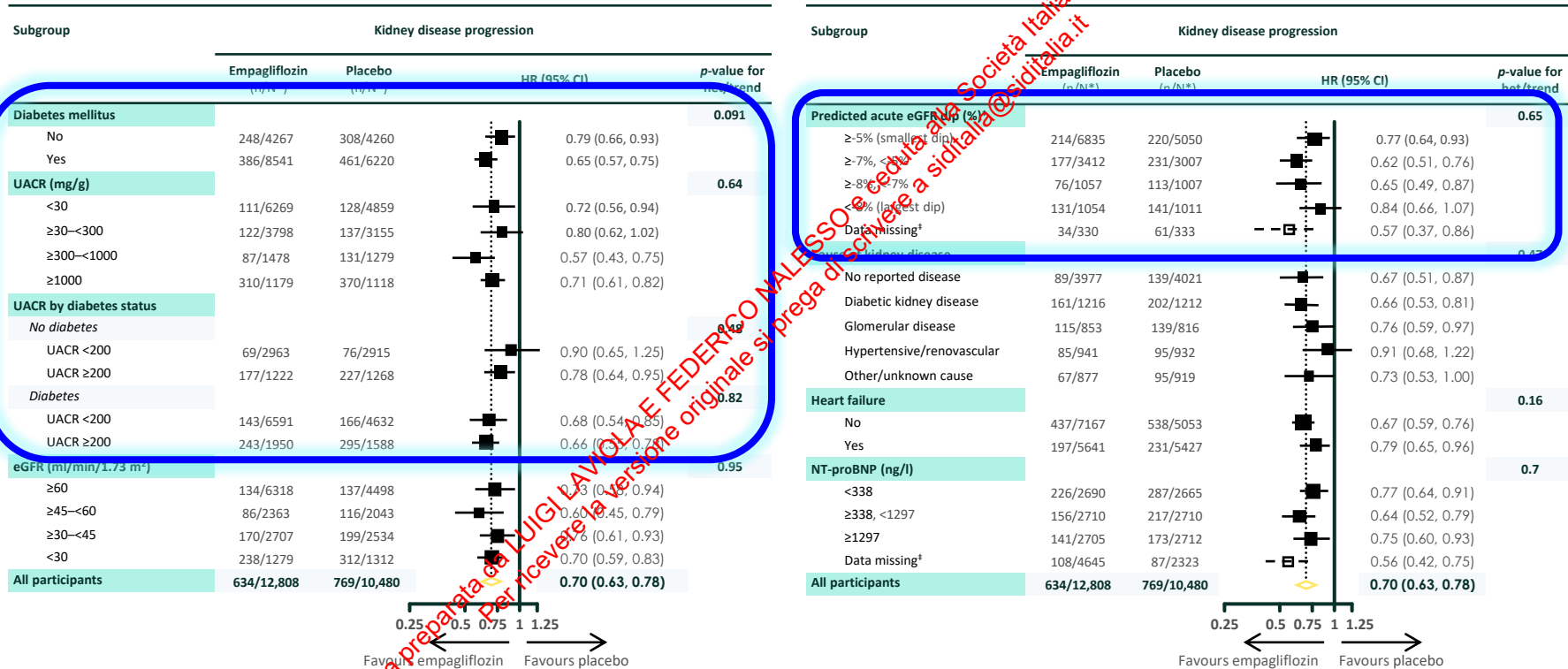
Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA E FEDERICO NALESSO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Risk of acute kidney injury (50% increase in serum creatinine)



*Subgroup specific analysis excluded if subgroup included <10 (with these outcomes only presented in the overall row). †Predicted acute eGFR dips are the estimated % change in eGFR between 0 and 4 weeks in the EMPEROR-REG OUTCOME, EMPEROR-Preserved, EMPEROR-Reduced trials and 2 months in the EMPA-KIDNEY trial. ‡Data missing rows which count the participants with missing values for predicted acute eGFR dip were excluded from the trend tests. eGFR, estimated glomerular filtration rate; UACR, urine albumin-to-creatinine ratio

Risk of chronic kidney disease progression



Kidney disease progression defined as kidney failure or a sustained decrease from baseline in eGFR of at least 40% (see publication for further details). *Subgroup specific analysis excluded if subgroup included <10 (with these outcomes only presented in the overall row). †Predicted acute eGFR dips are the estimated % changes in eGFR between 0 and 4 weeks in the EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Preserved, EMPEROR-Reduced trials and 2 months in the EMPA-KIDNEY trial. ‡Data missing rows which couple participants with missing values for predicted acute eGFR dip and NT-proBNP were excluded from the trend tests. eGFR, estimated glomerular filtration rate; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; UACR, urine albumin-to-creatinine ratio.

Kidney and CV Outcomes

	Additional definition details	Number of participants with outcome	Effect of empagliflozin, hazard ratio or relative difference in slope, % (95% CI)	
Acute kidney injury outcomes: categorical				
≥50% increase in creatinine in consecutive follow-up samples within 1 year	Based on serial follow-up creatinine values (ie, excludes acute eGFR dip)	1573	0.80 (0.72–0.89)	- 20%
Acute kidney injury	Adverse event reports using MedDRA Preferred Term of acute kidney injury	694	0.73 (0.63–0.84)	- 27%
Chronic kidney disease outcomes: categorical and continuous				
Kidney disease progression	Composite of kidney failure or a sustained decrease in eGFR of at least 40% from baseline	1403	0.70 (0.63–0.78)	- 30%
Kidney failure	Initiation of maintenance dialysis or receipt of a kidney transplant, a sustained decrease in eGFR to less than 15 mL/min per 1.73 m ² (or <10 mL/min per 1.73 m ² in EMPA-KIDNEY or when baseline eGFR was <30 mL/min per 1.73 m ²) or death from kidney failure	490	0.66 (0.55–0.78)	- 34%
Off-treatment dip-free slope (exploratory post hoc)	Change in eGFR over time from baseline to systematically measured off-treatment eGFR collected after treatment discontinuation	10 630*	64% slower (54–73)	
Total slope	Change in eGFR over time from baseline to final follow-up (ie, includes acute dip and chronic slope)	23 340	42% slower (37–47)	
Chronic slope	Change in eGFR over time from first follow-up measurement to final follow-up (ie, excludes effect of acute dip)	23 165†	64% slower (59–69)	
Cardiovascular and cardiorenal outcomes: categorical				
Cardiovascular death or hospitalisation for heart failure	..	2520	0.75 (0.69–0.81)	- 25%
Hospitalisation for heart failure	..	1614	0.70 (0.64–0.77)	- 30%
Cardiovascular death, or hospitalisation for heart failure or kidney disease progression (post-hoc composite)	..	3646	0.73 (0.68–0.78)	- 27%

ENPOWER - sintesi

- La pooled meta-analysis ha consentito di valutare gli effetti renali di empagliflozin in una popolazione di oltre 23.000 persone
- La popolazione valutata mostra un ampio range di compromissione renale e rappresenta le indicazioni attualmente previste per l'uso di SGLT2i
- I dati confermano la protezione renale per AKI e per progressione del danno renale, con informazioni solide su end-point categorici e dinamici (*slope*)
- Gli effetti benefici appaiono indipendenti dalla presenza di comorbidità (diabete, scompenso cardiaco), dall'eziologia e dal livello di compromissione renale, e dall'entità del dip iniziale di eGFR.

Conclusioni

Diabetes, Cardiorenal, and/or Metabolic (DCRM) Diseases Recommendations 2.0

DCRM 2.0: Multispecialty practice recommendations for the management of diabetes, cardiorenal, and metabolic diseases

Handelsman Y et al. Metabolism. 2024 Oct;159:155931.

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA E FEDERICO NALES
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it
e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.

CKD Prevention and Management

Prevention

Risk Assessment

CKD associated with:

- | | |
|--|----------------|
| ↑ Mortality | ↑ ESKD |
| ↑ ASCVD (increased risk if UACR ≥ 30 mg/g / ≥ 3 mg/mmol) | ↑ Hypertension |
| ↑ HF | ↑ Arrhythmia |
| | ↑ Hypoglycemia |

Lifestyle Therapy *Plus* Goal-Directed Pharmacotherapy

- BP control (<130/80 mm Hg)
- Glucose control (A1C <7.0% / <53 mmol/mol)
- Lipid control (max dose statin $\pm$ other lipid-lowering agents)
- Albuminuria reduction (RASi + SGLT2i)

A1C = hemoglobin A1C (HbA1c); ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; BP = blood pressure; CKD = chronic kidney disease; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ESKD = end-stage kidney disease; HF = heart failure; GLP-1 RA = glucagon-like peptide 1 receptor agonist with proven benefit; MRA = mineralocorticoid receptor agonist; RASi = renin angiotensin system inhibitor; SGLT2i = sodium glucose cotransporter 2 inhibitor; UACR = urine albumin-creatinine ratio.

Management

Screening and Diagnosis

Assess:

- UACR
- and –
- eGFR

Diagnose CKD if:

- Persistent UACR ≥ 30 mg/g / ≥ 3 mg/mmol
- and/or –
- Persistent eGFR <60 mL/min/1.73 m²

CKD with diabetes

Max tolerated RASi^a + SGLT2i + Nonsteroidal MRA + GLP-1 RA

CKD without diabetes

Max tolerated RASi^a + SGLT2i

^a Avoid down-titration or cessation if hyperkalemic.

Grazie per l'attenzione!!!

Luigi Laviola

DEPARTMENT OF PRECISION AND REGENERATIVE MEDICINE AND IONIAN AREA
SECTION OF INTERNAL MEDICINE, ENDOCRINOLOGY, ANDROLOGY
AND METABOLIC DISEASES



Federico Nalesso

UOC DI NEFROLOGIA
AZIENDA OSPEDALE — UNIVERSITÀ PADOVA

