



Ospedale San Raffaele
U.O. di Nefrologia e Dialisi



Biopsia renale nel paziente diabetico: Se, chi e quando pungere



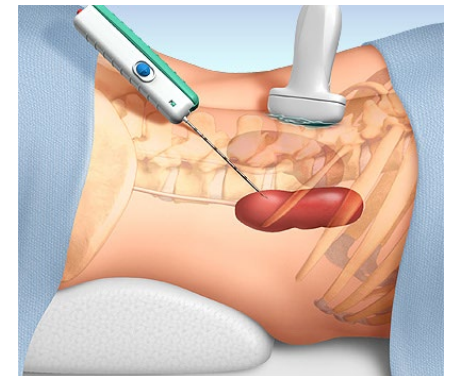
Dott. Giorgio Slaviero

Diapositiva preparata da GIORGIO SLAVIERO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

BIOPSIA RENALE: Storia

- Descritta **per la prima volta nei primi anni '50** da Iversen, Brun e Alwall. Eseguite biopsie con il paziente in posizione seduta mediante l'uso di un ago di aspirazione e urografia endovenosa come guida.
Diagnosi tissutale adeguata raggiunta in < 40% casi.
- **1954:** Kark e Mührcke hanno descritto una tecnica modificata, utilizzando **l'ago di Vim-Silverman modificato da Franklin**, con il paziente in posizione prona e un ago esplorativo utilizzato per localizzare il rene prima dell'inserimento dell'ago da biopsia.
Diagnosi tissutale adeguata raggiunta in 95% casi
- Da allora, la procedura di biopsia renale è rimasta sostanzialmente invariata, sebbene **l'uso dell'ecografia** in tempo reale e il perfezionamento del design dell'ago per la biopsia hanno offerto miglioramenti significativi.

La biopsia renale ora fornisce una diagnosi > 95% con pericolo di vita < 0,1%



BIOPSIA RENALE: Tecnica

La biopsia renale viene eseguita da nefrologi sotto guida ecografica

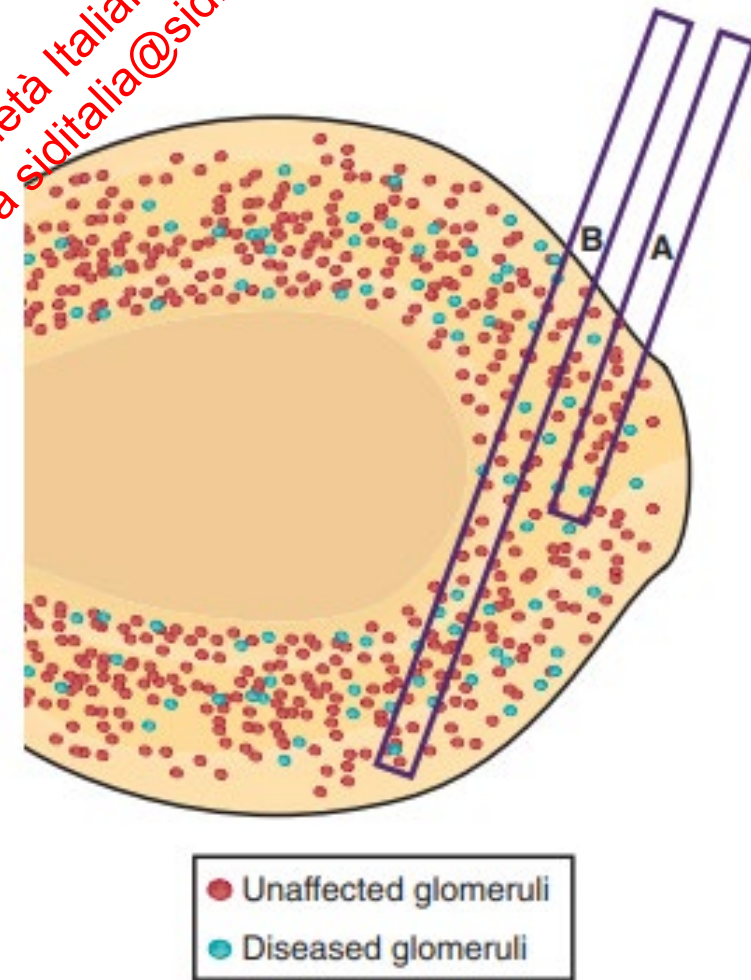
- Aghi calibro 16 gauge (compromesso tra la maggiore resa tissutale degli aghi più grandi e un minor numero di complicanze emorragiche degli aghi più piccoli)
- Si utilizza l'ecografia per localizzare il polo inferiore del rene dove verrà eseguita la biopsia (di solito il rene sinistro)
- Il paziente è in posizione prona con un cuscino sotto l'addome a livello dell'ombelico per raddrizzare la zona lombare
- La cute è sterilizzata con betadine o clorossidina. Si infila anestetico locale (lidocaina al 2%) nel punto dove verrà eseguita la biopsia; ulteriore anestetico viene infiltrato lungo il tragitto previsto
- Durante la procedura il paziente viene istruito a collaborare controllando gli atti respiratori
- Al termine della procedura e della manovra compressiva, viene eseguita una valutazione ecografica per l'identificazione di eventuali complicanze precoci



BIOPSIA RENALE: idoneità del materiale

Nella valutazione di una biopsia renale, il **numero di glomeruli** nel campione è il principale fattore determinante per il potere diagnostico

Un tipico campione di biopsia renale sarà utile dal punto di vista diagnostico se conterrà **> 10-15** glomeruli



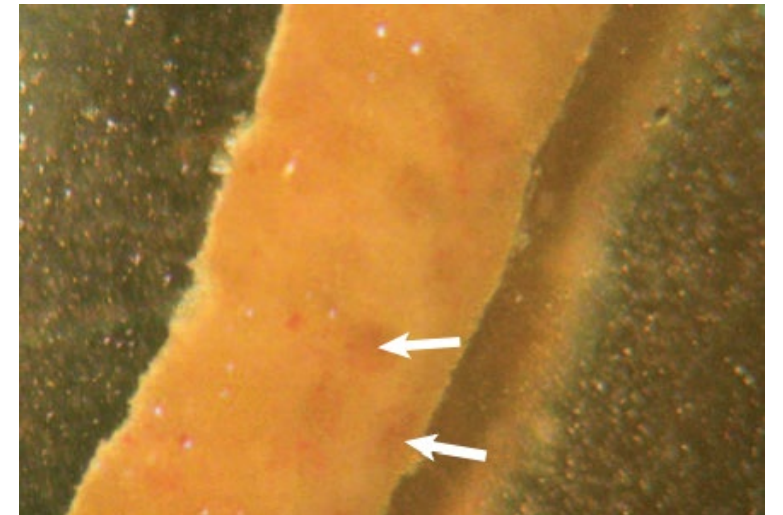
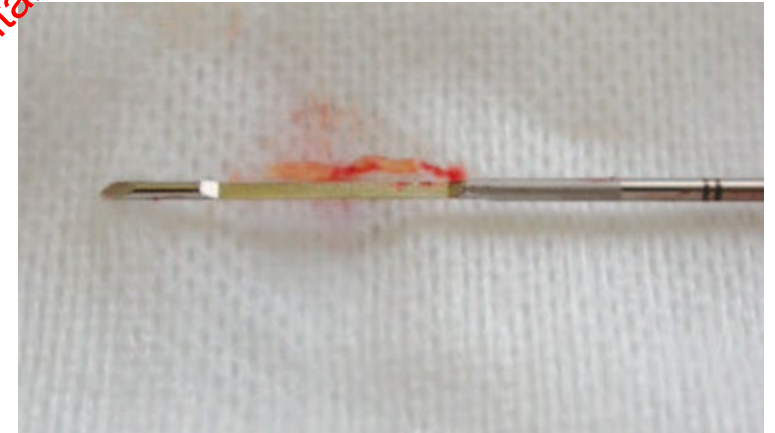
Diapositiva preparata da GIORGIO SLAVIERO e ceduta alla Società Italiana di Dietetologia
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

BIOPSIA RENALE

Spesso si eseguono 2 biopsie per ottenere tessuto aggiuntivo

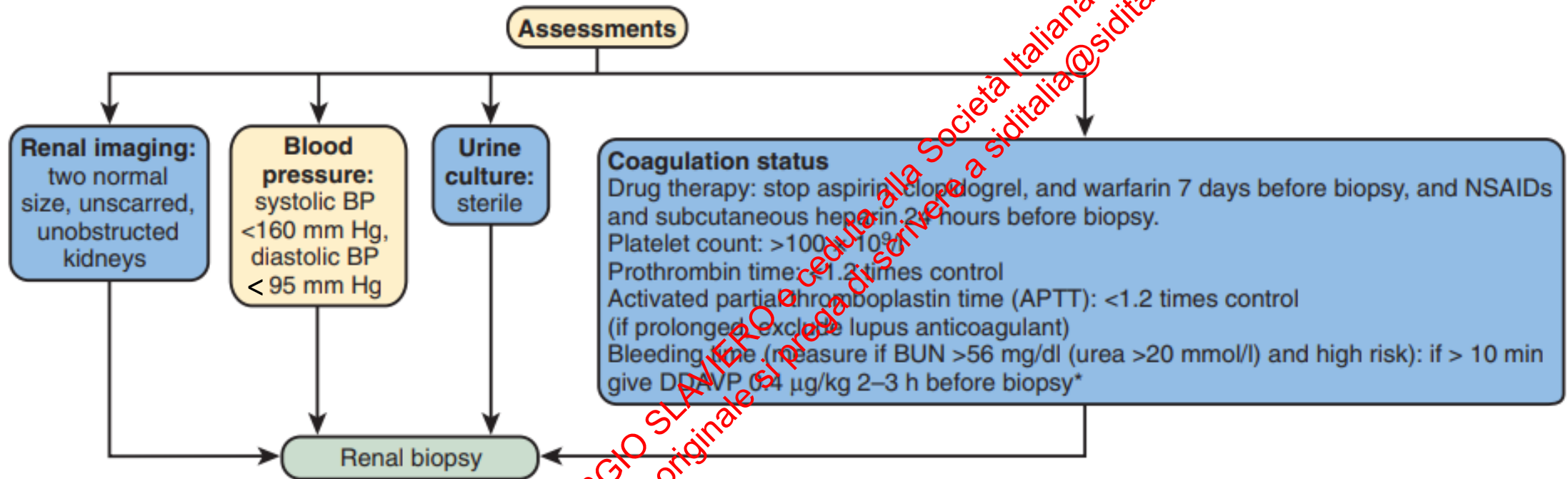
Il tessuto renale prelevato è diviso in tre campioni:

1. Fissato in formalina per la microscopia ottica
2. Congelato in azoto liquido per l'immunofluorescenza
3. In gluteraldeide per la microscopia elettronica



Diapositiva preparata da GIORGIO SLAMERO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

BIOPSIA RENALE: Valutazione PRE-biopsia



Viene misurato il tempo di sanguinamento pre-bioptico e se > 10 minuti, viene somministrata desmopressina (DDAVP) 0,4 µg/kg ev, 2-3 ore prima della biopsia.

Quando la biopsia renale è urgente può essere utilizzata la trasfusione di piastrine per correggerne la disfunzione indotta da eventuale terapia antiaggregante.

BIOPSIA RENALE: Effetti collaterali

EFFETTI COLLATERALI	%
Ematuria microscopica	Molto frequente
Ematuria macroscopica transitoria	3-10%
Ematoma perirenale	60-80%
Dolore lombare o addominale	4%
Sanguinamento abbastanza grave da provocare calo della PA	1-2 %
Sanguinamento con conseguente necessità di trasfusioni di sangue	0,1-0,3%
Creazione di fistole artero-venose (in genere si chiude da sola in un tempo che può essere anche di 1-2 anni, senza recare però disturbi)	5-6%
Necessità di embolizzazione di un vaso renale a causa di emorragia	0,06%
Mortalità connessa alla procedura	< 0,1%

BIOPSIA RENALE: Controindicazioni

CONTROINDICAZIONI ASSOLUTE	CONTROINDICAZIONI RELATIVE
Impossibilità di cooperazione da parte del paziente	Ipertensione arteriosa severa non controllata. Sono suggeriti valori di PAS<160; PAD<95 e PAM<120.
Disturbi dell'emostasi non correggibili	IRC avanzata: • Reni di ridotte dimensioni (rischio di complicanze è aumentato se reni con diametro < 9 cm) • Insufficienza funzionale renale avanzata (aumentato rischio emorragico se creatinina >2 mg/dl e/o uremia)
Disturbi anatomici renali e vascolari (rene a ferro di cavallo, aneurismi vascolari, ecc.)	Monorene
Organo non correttamente visualizzabile (es obesità grave)	Infezione renale o perirenale Infezione cutanea nella sede della biopsia
	Rene multicistico
	Idronefrosi
	Gravidanza: rischi assimilabili a quella della popolazione generale, tuttavia, per il potenziale rischio materno-fetale, va riservata ai casi indispensabili ed indifferibili

Diapositiva preparata da GIORGIO SLAVIERO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

BIOPSIA RENALE: Indicazioni

Nephrotic Syndrome

- Routinely indicated in adults
- In prepubertal children, indicated only if clinical features atypical of minimal change disease present

Acute Kidney Injury

- Indicated if obstruction, reduced renal perfusion, and acute tubular necrosis have been ruled out

Systemic Disease With Renal Dysfunction

- Indicated in patients with small-vessel vasculitis, anti-glomerular basement membrane disease, and systemic lupus

Non-Nephrotic Proteinuria

- May be indicated if proteinuria is greater than 1 g/24 hr

Isolated Microscopic Hematuria

- Indicated only in unusual circumstances

Unexplained Chronic Kidney Disease

- May be diagnostic (e.g., identify immunoglobulin A nephropathy even in "end-stage kidney")

Familial Renal Disease

- Biopsy of one affected member may give diagnosis and minimize further investigation of family members

Renal Transplant Dysfunction

- Indicated if ureteral obstruction, urinary sepsis, renal artery stenosis, and toxic calcineurin inhibitor levels are not present

E nel paziente diabetico?

ESRD E DIABETE

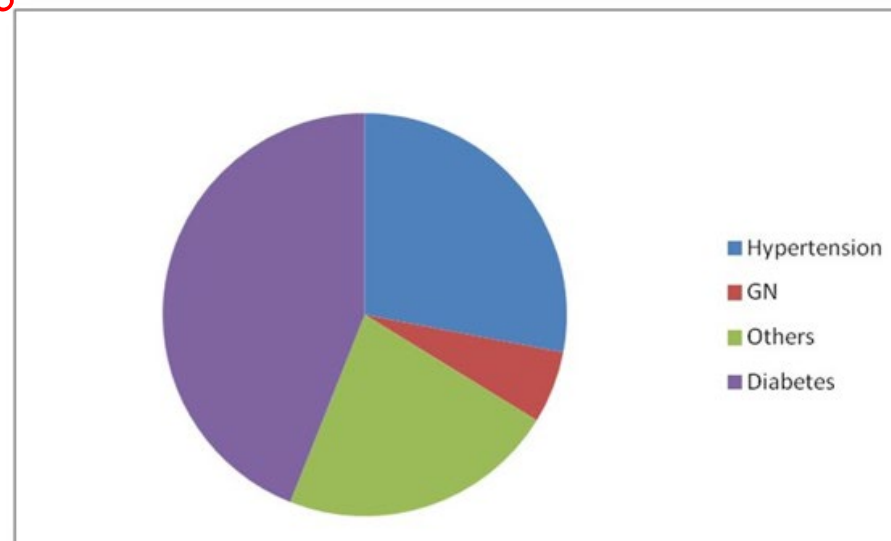
La diffusione del DM nel mondo sta assumendo caratteri di una vera e propria epidemia

La malattia renale diabetica è la principale causa di ESRD in occidente

Può svilupparsi sia nel corso di DM di tipo 1 che tipo 2 (80% dei pazienti diabetici sottoposti a terapia dialitica è rappresentato da DM di tipo 2)

Il 30-40% dei pazienti con diabete sviluppano la nefropatia diabetica (ND) dopo 20 anni

Causes of ESRD Incident Patients



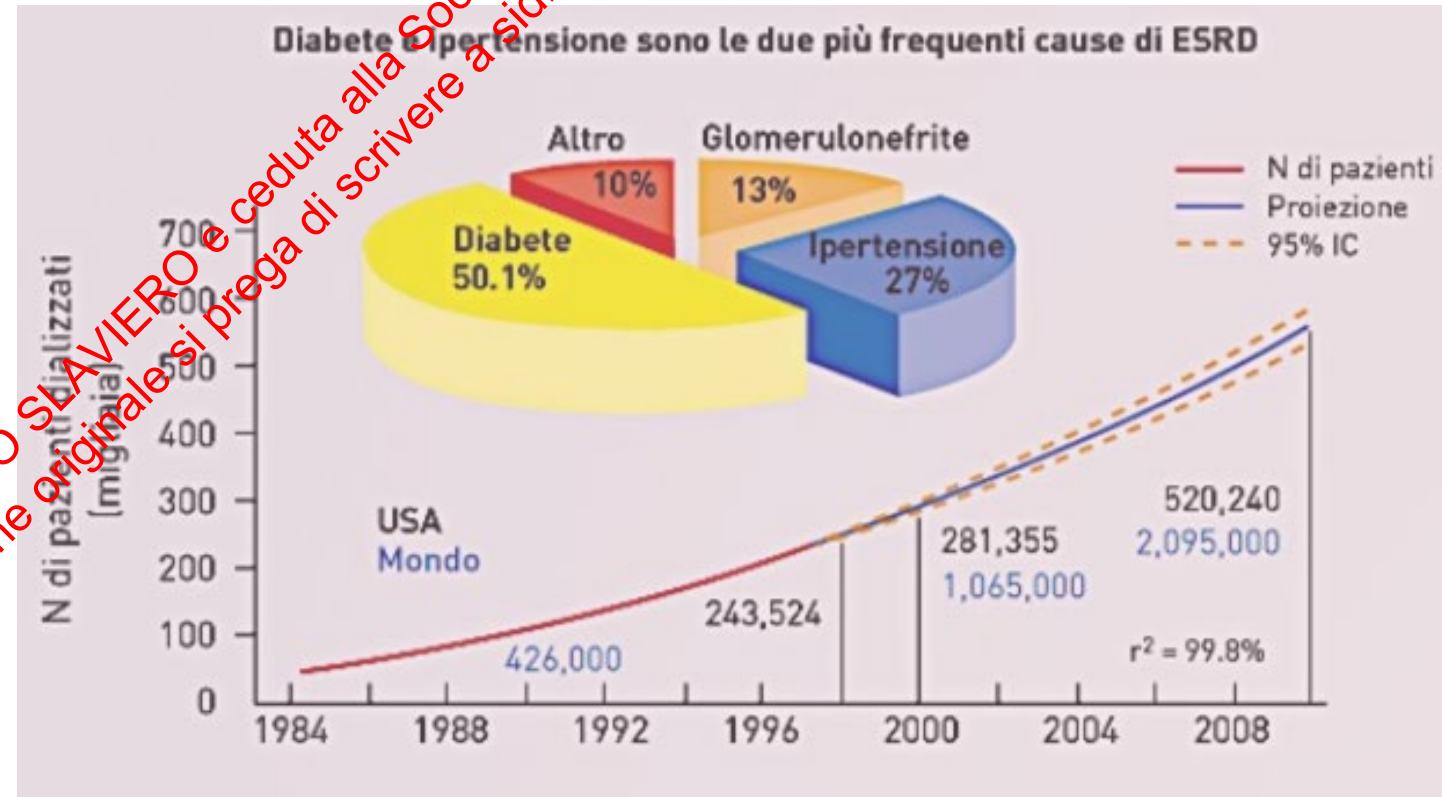
USRDS 2011 Annual Data Report. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2011.

ESRD E DIABETE

La velocità media di riduzione del GFR nella fase conclamata della nefropatia è simile:
nel DM di tipo 1 (8-10 ml/min per anno)
nel DM di tipo 2 (4-7 ml/min per anno)

La prevalenza della ND in pazienti diabetici varia tra diversi gruppi razziali ed etnici

Probabilmente contribuiscono **fattori poligenetici**: il rischio di ND non mostra una semplice ereditarietà mendeliana e più geni sono presumibilmente coinvolti (geni ACE?, geni di predisposizione all'ipertensione?, geni per apoptosi podocitaria?)



TRADIZIONALMENTE LA DIAGNOSI DI NEFROPATIA DIABETICA È CLINICA

DEFINIZIONE: Alterazione della funzione renale causata dal diabete caratterizzata da albuminuria e progressiva perdita della funzione renale fino all'uremia terminale in assenza di infezioni delle vie urinarie, di altre malattie renali o di scompenso cardiaco

Caratteristiche diagnostiche in pazienti con:

- Diabete di lunga durata (>10 anni)
- Proteinuria (>0,5g/die)
- Coinvolgimento piccoli vasi (Retinopatia e/o ipertensione)
- In assenza di altre malattie renali già diagnosticate o presumibili)

La ND è una tipica complicanza microvascolare del diabete caratterizzata da:

- Stretta relazione con il controllo glicemico
- Interessamento prevalentemente glomerulare che culmina con la glomerulosclerosi nodulare diffusa di Kimmelstiel-Wilson
- Proteinuria anche marcata con un elevato rischio di progressione verso ESRD

TRADIZIONALMENTE LA DIAGNOSI DI NEFROPATIA DIABETICA È CLINICA

Il termine "nefropatia diabetica" (ND) era originariamente una definizione che indicava una specifica glomerulopatia caratterizzata **istologicamente** da un ispessimento della membrana basale glomerulare, da espansione mesangiale e da sclerosi glomerulare nodulare (più o meno diffusa) in combinazioni variabili

Nel 1995 il termine "malattia renale diabetica" è stato introdotto per la prima volta dal Dr. Krolewski per indicare una malattia renale **clinicamente** diagnosticata nei pazienti con diabete

Successivamente, la National Kidney Foundation ha adottato nel 2007 il termine "malattia renale diabetica" nelle sue linee guida definendola come una malattia renale presuntiva dovuta al diabete. In particolare, ha anche descritto che il termine "nefropatia diabetica" dovrebbe essere riservato ai casi di malattia renale nel diabetico comprovati dalla biopsia

DEFINIZIONI

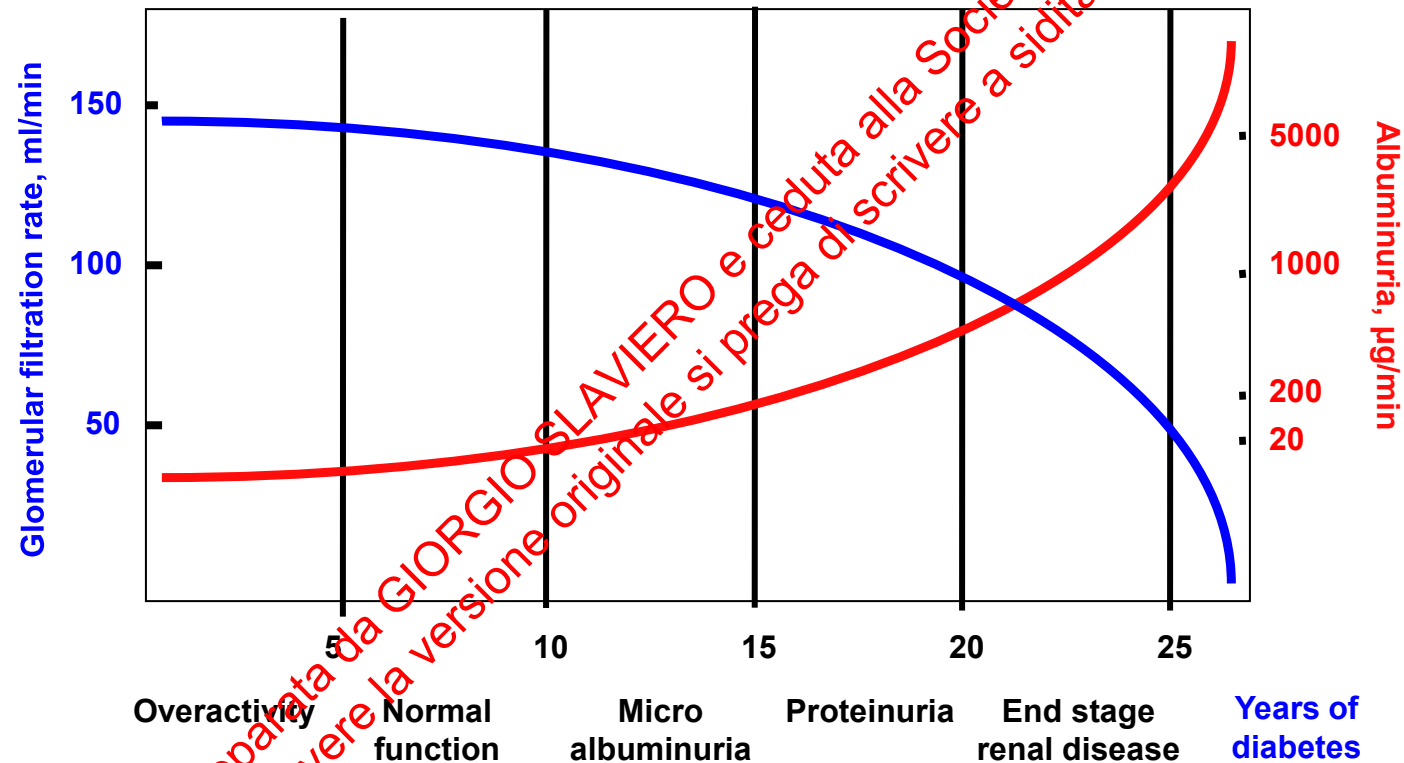
Definition	Comments
Diabetic nephropathy (DN)	Classic definition of a chronic kidney disease with a progressive increase in proteinuria and hypertension, up to end-stage kidney disease. Microvascular lesions coexist [8].
Diabetic kidney disease (DKD)	Presently the preferred definition of diabetic nephropathy. Although more widely used, it is commonly used as a synonym of DN or chronic kidney disease attributable to diabetes mellitus (as in this paper) [9].
Nephropathy in a diabetic patient	General term encompassing all types of CKD in a diabetic patient, including nephroangiosclerosis, obstructive nephropathy, etc.

STORIA NATURALE DI NEFROPATIA DIABETICA

STADI CLINICI	Albuminuria (A/C ratio)	Pressione Arteriosa	eGFR	Alterazioni strutturali
STADIO I Iperfiltrazione	<30 mg/g	Normale	Aumentato (tipico del DM tipo 1)	Ipertrofia glomerulare ↑ Pressione intraglomerulare
STADIO II Nefropatia silente	< 30 mg/g	Normale	Normale o aumentato	↑ spessore GBM ↑ Volume mesangiale
STADIO III Nefropatia Incipiente	30-299 mg/g	Normale ma in aumento	Normale o aumentato	↑↑ spessore GBM ↑↑ Volume mesangiale
STADIO IV Nefropatia Conclamata	>300 mg/g	Aumentata	Normale o in riduzione	↑↑↑ Spessore GBM ↑↑↑ Volume mesangiale Obliterazione glomerulare Iperatrofia glomeruli residui
STADIO V ESRD	>300mg/g	Aumentata	Ridotto	Obliterazione glomerulare progressiva

Diapositiva preparata da GIORGIO SLAVERO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

STORIA NATURALE DI NEFROPATIA DIABETICA



COSA ASPETTARCI DA UNA BIOPSIA RENALE IN UN PAZIENTE DIABETICO?

SPECIAL ARTICLE www.jasn.org

Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy

Thijs W. Cohen Tervaert,* Antien L. Mooyaart,* Kerstin Amann,[†] Arthur H. Cohen,[‡]

Table 1. Glomerular classification of DN

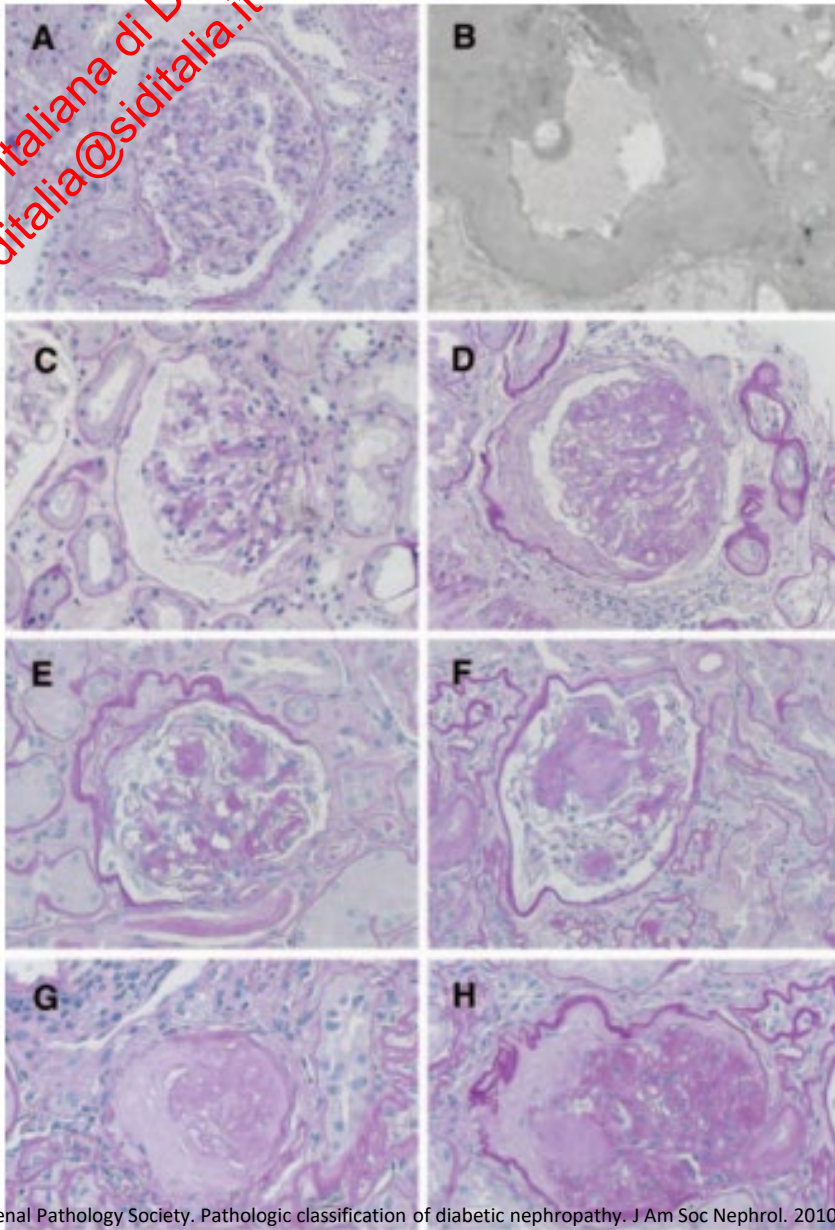
Class	Description	Inclusion Criteria
I	Mild or nonspecific LM changes and EM-proven GBM thickening	Biopsy does not meet any of the criteria mentioned below for class II, III, or IV GBM > 395 nm in female and >430 nm in male individuals 9 years of age and older ^a
IIa	Mild mesangial expansion	Biopsy does not meet criteria for class III or IV Mild mesangial expansion in >25% of the observed mesangium
IIb	Severe mesangial expansion	Biopsy does not meet criteria for class III or IV Severe mesangial expansion in >25% of the observed mesangium
III	Nodular sclerosis (Kimmelstiel–Wilson lesion)	Biopsy does not meet criteria for class IV At least one convincing Kimmelstiel–Wilson lesion
IV	Advanced diabetic glomerulosclerosis	Global glomerular sclerosis in >50% of glomeruli Lesions from classes I through III

I

IIa-IIb

III

IV



COSA ASPETTARCI DA UNA BIOPSIA RENALE IN UN PAZIENTE DIABETICO?

SPECIAL ARTICLE www.jasn.org

Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy

Thijs W. Cohen Tervaert,* Antien L. Mooyaart,* Kerstin Amann,† Arthur H. Cohen,‡

Table 2. Interstitial and vascular lesions of DN

Lesion	Criteria	Score
Interstitial lesions		
IFTA	No IFTA	0
(Interstitial fibrosis and tubular atrophy)	<25%	1
	25% to 50%	2
	>50%	3
interstitial inflammation	Absent	0
	Infiltration only in relation to IFTA	1
	Infiltration in areas without IFTA	2
Vascular lesions		
arteriolar hyalinosis	Absent	0
	At least one area of arteriolar hyalinosis	1
	More than one area of arteriolar hyalinosis	2
presence of large vessels	–	Yes/no
arteriosclerosis (score worst artery)	No intimal thickening	0
	Intimal thickening less than thickness of media	1
	Intimal thickening greater than thickness of media	2

Questa classificazione ha considerato sia pazienti con DM di tipo 1 e di tipo 2

Le lesioni glomerulari sono considerate il reperto istologico predominante

Le lesioni tubulo-interstiziali e vascolari sono invece considerate come aggiunte complementari alla prognosi clinica

Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, Ferrario F, Fogo AB, Haas M, de Heer E, Joh K, Noël LH, Radhakrishnan J, Seshan SV, Bajema IM, Bruijn JA; Renal Pathology Society. Pathologic classification of diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2010 Apr

COSA ASPETTARCI DA UNA BIOPSIA RENALE IN UN PAZIENTE DIABETICO?

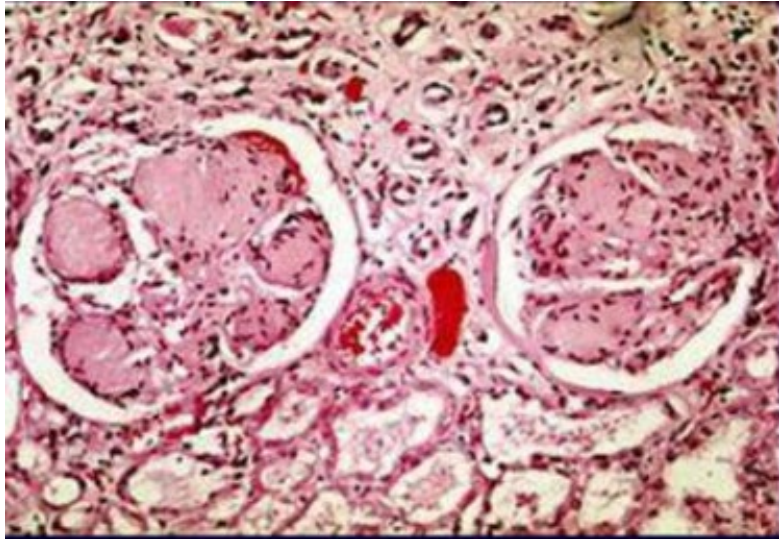
LIMITI DELLA CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA:

- La classificazione si basa su biopsie renali eseguite per indicazioni cliniche (pz con rapida progressione insufficienza renale o con presentazioni cliniche atipiche di malattia renale diabetica) e non forniscono informazioni sulla struttura renale per la maggioranza dei pz diabetici
- Considera la ND nel DM tipo 1 e nel tipo 2 come se fosse la stessa malattia, ma spesso non è così (le caratteristiche istologiche di ND differiscono tra DM di tipo 1 e il tipo 2):
 - **Nel DM di tipo 1**, la lesione glomerulare è sempre presente, con peggioramento della glomerulopatia in fase avanzata quando si trovano anche le lesioni vascolari/tubulointerstiziali
 - **Nel DM di tipo 2** può essere fuorviante: il grado di proteinuria e di disfunzione renale può essere indipendente dalla gravità della ND e le lesioni vascolari/tubulointerstiziali possono essere predominanti

DIFFERENZE CLINICHE TRA DM TIPO 1 E TIPO 2 NEI PAZIENTI CON MALATTIA RENALE DIABETICA

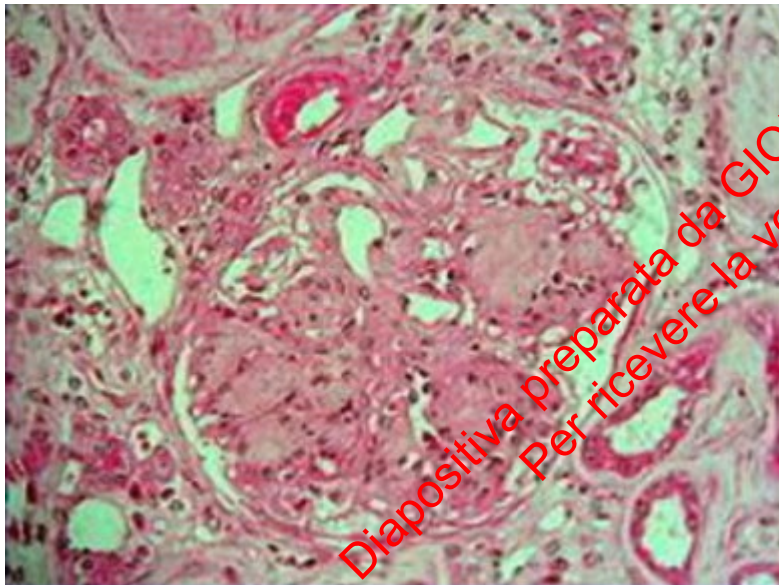
Clinical Criteria	Type 1 Diabetic Patients	Type 2 Diabetic Patients
Duration of diabetes mellitus	Clearly identified in most cases	Unclear in most patients due to the frequent lag between onset and diagnosis
Glycemic control	Known since the start of specific therapy (insulin)	Unknown in the period preceding the diagnosis
Onset of hypertension	Usually after diagnosis	Frequently preceding diagnosis
Retinopathy	Usually present at CKD diagnosis	Cataract may be more prevalent
Microscopic hematuria	Rare, non-typical	Frequent (hypertension, other causes in elderly patients)
Peripheral neuropathy	Usually identifiable at CKD diagnosis in its typical form	Carpal tunnel syndrome may be more typical

DIFFERENZE ISTOLOGICHE TRA DM TIPO 1 E TIPO 2



DIABETE MELLITO DI TIPO I:

- Ispessimento della membrana basale glomerulare
- Perdita dei podociti
- Ipertrofia glomerulare e tubulare
- Espansione matrice mesangiale
- Glomerulosclerosi nodulare focale o diffusa
- Fibrosi tubulo-interstiziale tardiva



DIABETE MELLITO DI TIPO II:

Quadro più eterogeneo e sono prevalenti lesioni vascolari e/o tubulo-interstiziali

Lesioni glomerulari tipiche in:

- 1/3 dei microalbuminurici
- 1/2 dei macroalbuminurici

Diapositiva preparata da GIORGIO SLAVIERO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a slaviera@siditalia.it

LESIONI ISTOLOGICHE DIABETE MELLITO tipo 1

- **L'ispessimento della membrana basale glomerulare (GBM)** rappresenta la prima lesione renale rilevabile nel DM di tipo I già 2 anni dopo l'insorgenza del diabete (Casi pediatrici: segno di diabete o segno precoce di nefropatia?)
- **L'espansione mesangiale** di solito si manifesta più tardi e non correla così strettamente con la durata del diabete come l'ispessimento della GBM. Queste alterazioni sono sempre presenti negli stadi avanzati della ND e sono state associate alla comparsa di albuminuria/proteinuria
- **I noduli di Kimmestiel-Wilson** sono lesioni nodulari derivante da un marcato accumulo di matrice mesangiale che comprimono i capillari glomerulari. Si possono osservare in vari stadi clinici di malattia e sono una caratteristica predominante negli stadi avanzati. (Differenza tra dato qualitativo e quantitativo nel determinismo di malattia?)
- **La ialinosi arteriolare** è una lesione essudativa, in cui i componenti del plasma (immunoglobuline, fibrinogeno, complemento e albumina) sostituiscono le cellule lisce vascolari. Coinvolge sia le arteriole afferenti che efferenti e di solito si sviluppa dopo pochi anni di diabete

**Conosciamo lo sviluppo istologico temporale della nefropatia diabetica del DM tipo I
(è l'unica nefropatia nel quale la biopsia può datare l'inizio del danno renale) NON nel DM tipo II**

QUESTIONE APERTA

Le lesioni istologiche hanno significato esclusivo di nefropatia o possono anche essere lesioni legate al diabete?

La risposta è difficile perché la biopsia renale nel paziente diabetico non è diffusa in maniera estesa al di fuori dell'ambito clinico (Rapporto rischio/beneficio della procedura)



Diapositiva preparata da GIORGIO LAVIERO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

BIOPSIA RENALE NEL PAZIENTE DIABETICO

SE, CHI, QUANDO?

1) SCOPO CLINICO:

- Diagnosticare casi di malattia renale nel paziente diabetico diversi dalla nefropatia diabetica classica

2) SCOPO DI RICERCA:

- Definire in modo preciso l'evoluzione della malattia renale diabetica dai segni istologici iniziali fino a quelli più avanzati (DM tipo I e tipo II)
- Stabilire la correlazione delle alterazioni morfologiche/strutturali con la diagnosi e la progressione di malattia renale
- Identificare fenotipi che rispondono meglio a terapie classiche ed emergenti per rallentare la progressione di malattia

1. SCOPO CLINICO: Ricercare non-diabetic renal disease (NDRD)

Renal biopsy in patients with diabetes: a pooled meta-analysis of 48 studies

Marco Fiorentino¹, Davide Bolignano^{2,3}, Vladimir Tesar⁴, Anna Pisano², Wim Van Biesen³,

N° 4876 biopsie in pazienti diabetici:

- **Prevalenza nefropatia diabetica da 6,5 a 94%**
- **Prevalenza non-diabetic renal disease da 3 a 82,9%**
- **Prevalenza di forme miste da 4 a 45,5%**

CONCLUSIONI:

- **Le NDRD sono altamente prevalenti nei pazienti diabetici**
- **Le ampie differenze di prevalenza sono legate ai criteri di selezione delle casistiche**
- **Il solo giudizio clinico può portare a diagnosi errate e ritardare l'inizio di terapie adeguate**

1. SCOPO CLINICO: Ricercare non-diabetic renal disease (NDRD)

Come selezionare i pazienti che potrebbero trarre beneficio da una biopsia renale?

Pazienti con presenza di una o più delle seguenti caratteristiche:

- Rapida insorgenza/progressione dell'albuminuria o insorgenza improvvisa della sindrome nefrosica:
 - Durata della malattia diabetica minore di 5 anni (nel diabete di tipo 1)
 - Assenza di retinopatia diabetica (in particolare nel diabete tipo 1)
- Rapido declino della funzione renale con o senza albuminuria
- Presenza di ematuria (eritrociti dismorfici)
- Sedimento urinario "attivo"
- Sospetto clinico di altre nefropatie (ad es. vasculite, amiloidosi)
- Positività per marcatori di altre malattie sistemiche (es. ANCA, ANA, dsDNA, bassi fattori del complemento, crioglobuline)

1. SCOPO CLINICO: Ricercare non-diabetic renal disease (NDRD)

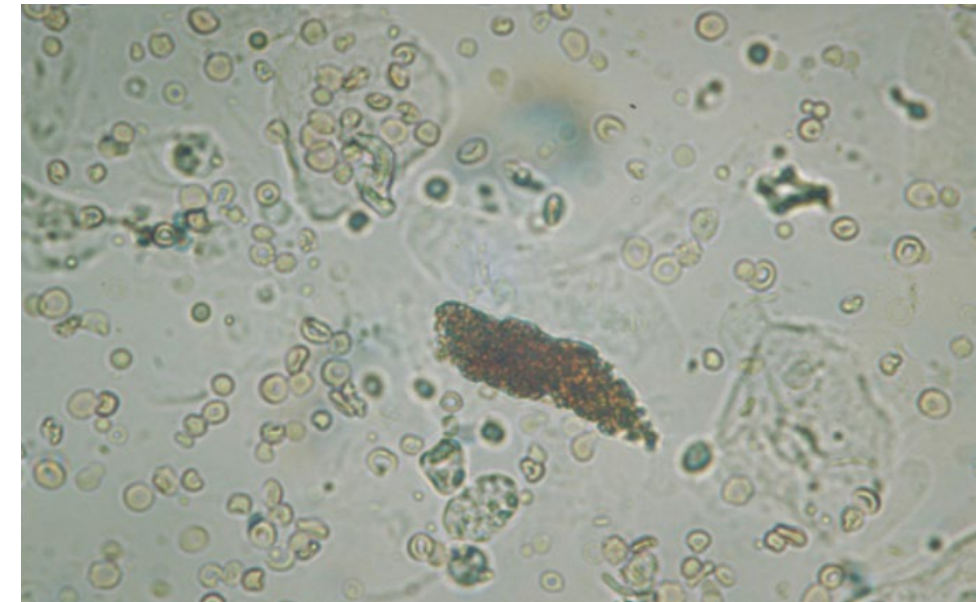
Indicazioni per la biopsia renale in un paziente diabetico con probabili altri reperti istologici rispetto alla nefropatia diabetica

Indicazione alla biopsia renale	Principali reperti istologici attesi	%
1. Microematuria	Nefropatia da IgA (nei giovani pazienti di origine asiatica e mediterranea)	5,6

Prevalenza di microematuria nel paziente diabetico variabile tra l'11% e 76%

La presenza di microematuria associata ad eritrociti dismorfici nel sedimento urinario correla con una superiore probabilità di NDRD rispetto alla microematuria isolata (specificità del 94%)

A tale scopo la ricerca degli eritrociti dismorfici nel sedimento urinario può essere più utile della microematuria per indicare NDRD



1. SCOPO CLINICO: Ricercare non-diabetic renal disease (NDRD)

Indicazioni per la biopsia renale in un paziente diabetico con probabili altri reperti istologici rispetto alla nefropatia diabetica

Indicazione alla biopsia renale	Principali reperti istologici attesi	%
2. Rapida insorgenza della sindrome nefrosica	• Nefropatia membranosa (specialmente in pazienti anziani)	• 10,8 %
	• Nefropatie correlate alla gammopatia monoclonale	• 2,3%
3. Progressiva insorgenza della sindrome nefrosica	• Glomerulopatia correlata all'obesità (può essere difficile da distinguere da ND)	• 2 %
	• Glomerulosclerosi focale-segmentale nelle sue forme secondarie	• 2%
	• Nefroangiosclerosi / coinvolgimento vascolare	• 5%

1. SCOPO CLINICO: Ricercare non-diabetic renal disease (NDRD)

Indicazioni per la biopsia renale in un paziente diabetico con probabili altri reperti istologici rispetto alla nefropatia diabetica

Indicazione alla biopsia renale	Principali reperti istologici attesi	%
4. Rapida riduzione della funzione renale con proteinuria rilevante	• Glomerulonefrite rapidamente progressiva • Malattia aterosclerotica	• 0,8 % • 0,8 %
5. Rapida riduzione o graduale della funzione renale con scarsa proteinuria	• Tutte le forme di danno renale acuto • Nefropatia vascolare • Nefropatia interstiziale	• 5 % • 4,7 %

1. SCOPO CLINICO: Ricercare non-diabetic renal disease (NDRD)

Indicazioni per la biopsia renale in un paziente diabetico con probabili altri reperti istologici rispetto alla nefropatia diabetica

Indicazione alla biopsia renale	Principali reperti istologici attesi	%
6. Malattia renale cronica non proteinurica	Nefroangiosclerosi classica, in particolare nei pazienti ipertesi o nei pazienti con una storia di tabagismo	5 %

Diapositiva preparata da GIORGIO S. ALLERO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Table 2 Histological diagnoses from renal biopsies performed in 784 patients with type 2 diabetes (Italian Registry of Renal Biopsy, RIBR).

Histology	N. Patients	%
Kimmesteil Wilson DN	312	39.8
Idiopathic membranous nephropathy	85	10.8
IgA nephropathy	44	5.6
Nefroangiosclerosis	39	5.0
Tubule-interstitial nephritis	37	4.7
Primary FSGS	31	4.0
Minimal change GN	27	3.5
ESKD	18	2.3
Micropolyangitis	17	2.2
FSGS secondary to obesity	16	2.0
AA (secondary) amyloidosis	12	1.5
AL (secondary to multiple myeloma) amyloidosis	11	1.4
Focal segmental proliferative GN	11	1.4
Cast Nephropathy in multiple mieloma	11	1.4
Type 1 MPGN	9	1.1
Mesangial proliferative GN	8	1.0
Light chains disease	7	0.9
Granulomatosis with polyangitis	6	0.8
Rapidly progressive GN with crescents	6	0.8
Ischaemic nephropathy	6	0.8
Various diagnosis (less than 5)	6	0.8
Not diagnostic	5	0.6

DN, diabetic nephropathy; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; GN, glomerulonephritis; ESKD, end-stage kidney disease; MPGN, membranous proliferative glomerulonephritis.

Diagnosi istologiche in 784 pz con DM tipo II

La ND è stata diagnosticata in circa il 40% dei 784 pazienti con DM tipo 2

Le principali altre nefropatie diagnosticate sono:

- 1. Nefropatia membranosa idiopatica (10,8%)**
- 2. Nefropatia da IgA (5,6%)**
- 3. Glomerulosclerosi focale segmentaria primitiva 4%**

2. SCOPO RICERCA: è ancora necessario fare ricerca?

- La **prevalenza** istologica di nefropatia diabetica tra i diabetici varia ampiamente a seconda delle casistiche per scarsa indicazione alla biopsia renale
- L'incremento dell'**albuminuria** è ampiamente accettato come primo segno clinico di ND, ma non correla sempre con i segni istologici
- Da qui la necessità di ampliare le **indicazioni** alla biopsia renale per migliorare le conoscenze sulle correlazioni isto-morfologiche e cliniche della complicanza

2. SCOPO RICERCA: è ancora necessario fare ricerca?

An autopsy study suggests that diabetic nephropathy is underdiagnosed



see commentary on page 24

Celine Q.F. Klessens¹, Tess D. Woutman¹, Kimberley A.M. Veraar¹, Maud Zandbergen¹, Elisabeth J.J. Valk¹,

Autopsie in una coorte di 168 pz con DM di tipo 1 o 2.

Scopo: determinare la prevalenza di ND istologicamente provata in pazienti con o senza manifestazioni cliniche di malattia renale.

106 / 168 presentavano alterazioni istopatologiche caratteristiche di ND (con classi istologiche differenti):

- 65 / 106 Avevano diagnosi clinica di ND in vita
- 21 / 106 Non avevano dati sufficienti per un giudizio clinico
- 20 / 106 Dei casi di ND **non presentavano manifestazioni cliniche** durante la loro vita

CONCLUSIONI AUTORE:

La DN è sotto-diagnosticata e le lesioni possono svilupparsi prima dei segni clinici

2. SCOPO RICERCA: è ancora necessario fare ricerca?

- Prevalenza istologica di ND è 63% (106/168) della popolazione esaminata
- Il 19% (20/106) dei pazienti con ND NON avevano un incremento dell'albuminuria

Nel momento in cui è presente albuminuria, i reni di alcuni pazienti diabetici sono già stati sottoposti a danni glomerulari/tubulo-interstiziali

IPOTESI ALTERNATIVA:

- Si può ipotizzare che la microalbuminuria non è un marker precoce per la ND
- C'è bisogno di nuovi biomarcatori della nefropatia diabetica
- In alcuni casi le lesioni istologiche potrebbero essere segno di danno da diabete e non di nefropatia

Histological evidence of diabetic kidney disease precede clinical diagnosis

Giorgia Comai^{1,¶}, Deborah Malvi^{2,¶}, Andrea Angeletti¹, Francesco Vasuri², Sabrina Valente³, Francesca Ambrosi², Irene Capelli¹, Matteo Ravaioli⁴, Gianandrea Pasquinelli⁵, Antonietta D'Errico², Alessia Fornoni⁵, Gaetano La Manna^{1,*}

Coorte di 42 donatori diabetici (principalmente DM di tipo 2) deceduti

Utilizzando le biopsie renali ottenute al momento della donazione (per l'assegnazione di rene singolo o doppio in base al punteggio di Karpinski)

Tutti i 42 donatori presentavano:

- Proteinuria nel range normalità
- eGFR stimato >60 ml/min/1,73 m²

Scopo: determinare la prevalenza di lesioni istologiche attribuibili al diabete

Baseline characteristics	Mean ± SEM (%)
Sex (M/F)	17/18
Age (yrs)	69.7 ± 1.3
T1D/T2D	1/34
Proteinuria (mg/dl)	11.02 ± 3.2
Creatinine (mg/dl)	0.98 ± 0.07
CKD Class	Class I: 7 (20) Class II: 28 (80)
Retinopathy	0
Hypertension	24 (68.6)
Dislipidemia	21 (60)
Renal Longitudinal Size (cm)	11.63 ± 0.15
Diabetic Therapy	Insulin: 4 (11.4) OAD: 14 (40) LC: 6 (17.1) N/A: 11 (31.4)
Anti-Hypertensive Therapy	18 (51.4)
RAASi	8 (22.8)

Lesioni istologiche riscontrate:

	Number of patients (%)
DKD histological class	Class 0: 3 (8.6) Class I: 3 (8.6) Class IIa: 22 (62.8) Class IIb: 3 (8.6) Class III: 4 (11.4)
Total Karpinski score (mean±SD)	1.9±1.0
Percentage of global glomerulosclerosis (%mean ±SD)	11.4±8.3
Thickening TBM	7 (20)
Myointimal thickening	Absent: 6 (17.1) Mild: 10 (28.6) Severe: 16 (45.7) N/A: 3 (8.6)
Increase in MM	Absent: 5 (14.3) Mild: 20 (57.1) Moderate: 6 (17.1) Severe: 4 (11.4)
Nodules	4 (11.4)
Microaneurisms	1 (2.8)
Capsular Hyalins drops	2 (5.7)
Hyalinosis GBM	3 (8.6)
Vascular hyalinosis	Absent: 8 (22.9) Focal: 6 (17.1) Multifocal: 21 (60)
IFTA	Absent: 2 (5.7) Mild (<25%): 22 (62.9) Moderate (25–50 %): 10 (28.6) N/A: 1 (2.8)

DKD, diabetic kidney disease; GBM, glomerular basement membrane; IFTA, inflammatory fibrosis/tubular atrophy; MM, mesangial matrix; N/A, not available; SD, standard deviation; TBM, tubule basement

Per 35 pazienti era disponibile una biopsia renale:

32 biopsie (91,4%) presentavano lesioni istopatologiche di malattia renale diabetica e comprendente tutte le classi istologiche

Conclusioni autore:

Riscontro di una percentuale molto alta di malattia renale diabetica istologicamente provata in pazienti con DM senza manifestazioni cliniche renali (assenza di proteinuria significativa) e nelle prime fasi di CKD (eGFR > 60 ml/min/1,73 m²)

- È ragionevole pensare che, quando si verifica proteinuria, i reni dei pazienti diabetici possono già manifestare lesioni glomerulari da lievi a gravi
- L'identificazione precoce di questo gruppo sotto-diagnosticato di ND è cruciale per fornire tempestivamente uno specifico regime terapeutico
- L'obiettivo potrebbe essere quello di eseguire una biopsia renale almeno nei soggetti diabetico con CKD Classe II.

IPOTESI ALTERNATIVA:

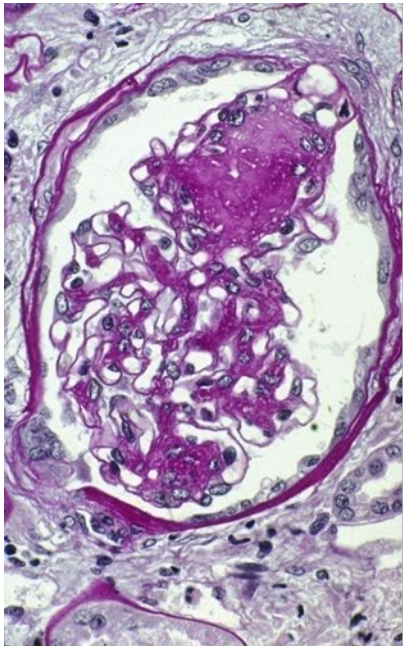
- Le lesioni istologiche (più lievi?) potrebbero essere segno di danno da diabete e non di nefropatia
- Da sottolineare che l'alta prevalenza di lesioni istologiche contrasta con la prevalenza clinica riconosciuta di nefropatia diabetica (pur con la limitazione della casistica)

2. SCOPO RICERCA: Reversibilità delle lesioni istologiche di nefropatia diabetica dopo trapianto di pancreas

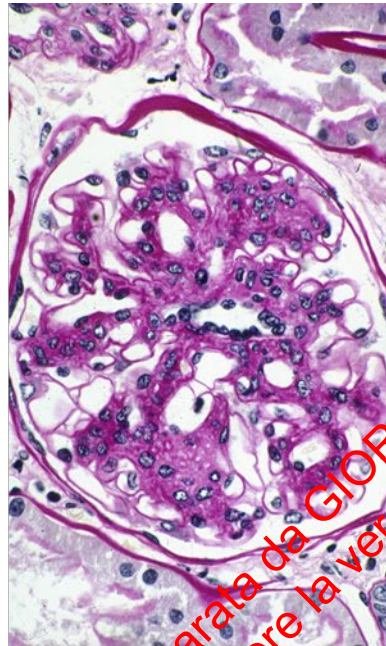
Invited Review

Is diabetic nephropathy reversible?

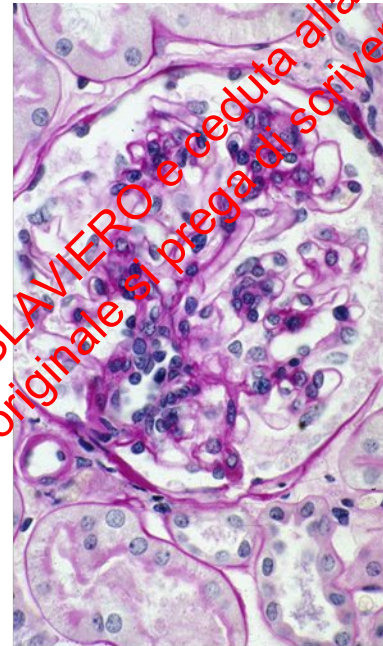
Paola Fioretto^{a,*}, Isabella Barzon^a, Michael Mauer^b



baseline



5 years



10 years

Studi sui riceventi di trapianto di pancreas: le lesioni istologiche di ND possono essere reversibili

Questo studio ha dimostrato che il rene possiede potenziali meccanismi di guarigione intrinseci, ma tardivi, che portano all'inversione delle lesioni dopo la rimozione dello stimolo iperglicemico

2. SCOPO DI RICERCA: DIVERSI FENOTIPI ?

Nell'ultimo decennio è diventato evidente che esistono diversi fenotipi di espressione della malattia renale diabetica.

- **La comprensione più approfondita del legame tra le diverse lesioni istopatologiche e la progressione del danno renale nel diabete potrebbe essere utile per stratificare il rischio di malattia e guidare potenziali strategie di intervento**
- **Le lesioni strutturali renali nel diabete si sviluppano e progrediscono nel corso di molti anni nel silenzio clinico. Quando si verificano microalbuminuria o riduzione del eGFR, le anomalie nell'istologia renale sono già ben accertate**
- **Il riconoscimento precoce di ND nei diversi fenotipi dovrebbe essere promosso (lesioni istologiche di gravità crescente diventano progressivamente meno suscettibili al trattamento)**

2. RICERCA: Studi sul DM tipo I

L'ispessimento del GBM e l'espansione mesangiale sono fortemente correlati

Ma alcuni pazienti hanno un ispessimento della GBM non proporzionato all'espansione mesangiale

Studi di coorte hanno valutato biopsie renali nei pz con DM di tipo 1 e hanno mostrato una grande variabilità nella gravità delle lesioni glomerulari tra i diversi stadi della malattia:

- TUTTI i pazienti con microalbuminuria presentavano una struttura glomerulare anormale
- MA alcuni pazienti normoalbuminurici avevano lesioni glomerulari simili a quelle dei pz microalbuminurici
- INOLTRE, un particolare sottogruppo di pazienti con normoalbuminuria ha mostrato una glomerulopatia avanzata con una concomitante riduzione del eGFR

Nonostante la variabilità nella gravità delle lesioni glomerulari nel DM tipo 1:

- Il tasso di escrezione di albumina correla significativamente con l'ispessimento della GBM e con l'espansione mesangiale
- Il driver più importante della perdita di eGFR è l'espansione mesangiale

2. RICERCA: Studi sul DM tipo II

Nel DM di tipo 2 la situazione è più complessa: sia nei pz microalbuminurici che proteinurici è stata osservata eterogeneità delle lesioni renali.

Fioretto P, Mauer M, Brocco E, Velussi M, Frigato F, Muollo B, Sambataro M, Abaterusso C, Baggio B, Crepaldi G, Nosadini R. Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. Diabetologia. 1996 Dec

Basato sui reperti istologici, sono stati descritti tre differenti categorie di cambiamenti strutturali nei pazienti diabetici di tipo 2 sottoposti a biopsie renali per motivi di ricerca (N. 34 pazienti):

Caratteristiche 34 pazienti microalbuminurici:

- 26 maschi vs 8 femmine
- Età: 58 (+/- 7) anni
- Durata nota del diabete: 11 (+/- 6) anni
- HbA1c: 8,5 (+/- 1,6%)
- L'ipertensione sistemica era presente in tutti tranne 3 pazienti
- eGFR: 101 (+/- 27) ml/min
- Velocità di escrezione dell'albumina (AER) 44 (20-199) microgrammi/min

2. RICERCA: Studi sul DM tipo II

Fioretto P, Mauer M, Brocco E, Velussi M, Frigato F, Muollo B, Sambataro M, Abaterusso C, Baggio B, Crepaldi G, Nosadini R. Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. Diabetologia. 1996 Dec

CLASSIFICAZIONE PROPOSTA:

I. Struttura renale normale o quasi normale.

Questo modello è presente nel 35% dei pazienti microalbuminurici e il 10% dei pazienti proteinurici

II. Alterazioni tipiche della nefropatia diabetica. Alterazioni glomerulari prevalenti, associate in parallelo a lesioni tubulo-interstiziali e arteriolari. Questo modello è presente nel 30% dei pazienti microalbuminurici e 50% dei pazienti proteinurici

III. Quadro atipico delle lesioni renali. Caratterizzato da coinvolgimento glomerulare relativamente lieve e lesioni tubulointerstiziali e/o vascolari gravi (ialinosi arteriolare e aterosclerotica , glomerulosclerosi con atrofia tubulare globale)

2. RICERCA: Studi sul DM tipo II

Renal structure in type 2 diabetes: facts and misconceptions

Angelo Di Vincenzo¹ · Silvia Bettini¹ · Lucia Russo¹ · Sara Mazzocut¹ · Michael Maurer · Pamela Fioretto¹

Received: 22 June 2020 / Accepted: 2 July 2020 / Published online: 12 July 2020

Non è chiaro se questa variabilità nei modelli di danno nel DM di tipo 2 è dovuto a fattori concomitanti (ipertensione arteriosa, aterosclerosi o invecchiamento) o se l'eterogeneità delle lesioni renali riflette una fisiopatologia variabile nel DM di tipo 2.

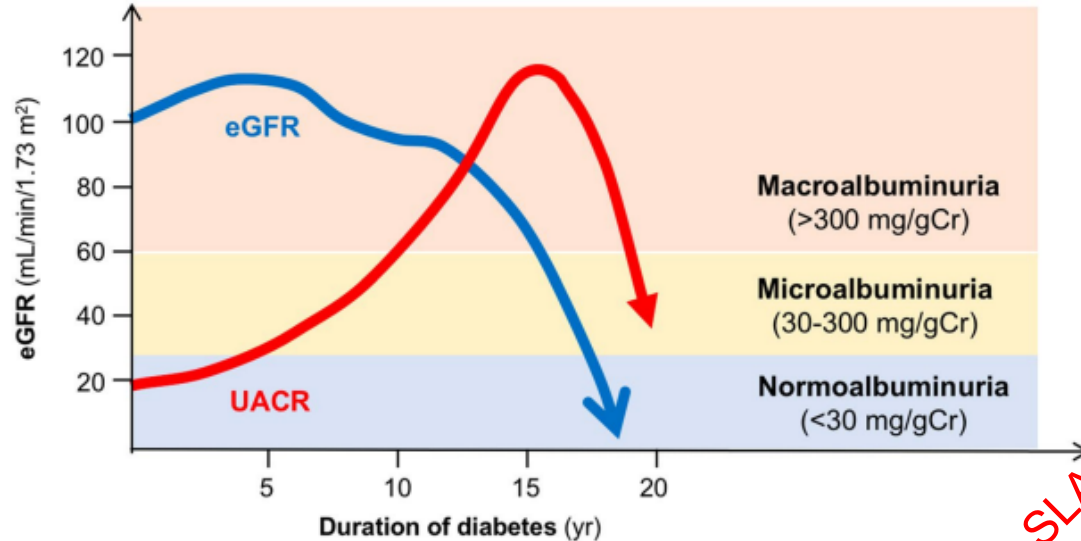
Notare che:

- Pazienti nella **categoria II** (tipiche lesioni glomerulari) di solito hanno una lunga storia di diabete, un peggior controllo metabolico e hanno tutti retinopatia diabetica (proliferante solo nel 50%)
- Una retinopatia background è stata osservata nel 50% dei pazienti **categoria I** e nel 57% dei pazienti **categoria III** (nessuno di questi presentava retinopatia proliferante)
- Pertanto, meccanismi fisiopatologici simili, responsabili per entrambe le lesioni retiniche e glomerulari, potrebbero spiegare lo sviluppo delle lesioni renali caratteristiche della **categoria II**

In sintesi, i pazienti con DM tipo 2 microalbuminurici sono strutturalmente eterogenei con meno di un terzo con nefropatia diabetica "tipica"

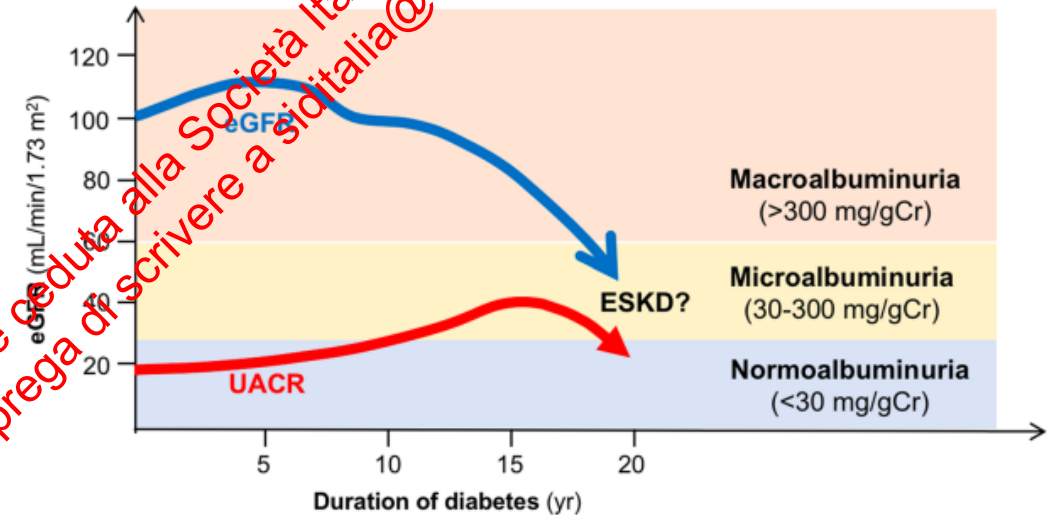
2. RICERCA: Nonproteinuric diabetic kidney disease

Una percentuale sostanziale di pazienti sia con DM di tipo 1 che di tipo 2 hanno una perdita della funzione renale con normoalbuminuria



Malattia renale diabetica proteinurica

Sviluppo proteinuria prima della perdita della funzionalità renale



Malattia renale diabetica non proteinurica

Non sempre si sviluppa proteinuria prima della perdita della funzione renale.

Prevalenza della malattia renale diabetica non proteinurica:

- 20% tra i pazienti con DM di tipo 1
- 40% tra i pazienti con DM di tipo 2

2. RICERCA: Nonproteinuric diabetic kidney disease

La malattia renale diabetica è ora nota per essere clinicamente eterogenea.

Nonostante il crescente riconoscimento della prevalenza di malattia renale diabetica non proteinurica, i quadri clinici, le caratteristiche patologiche, la prognosi e la mortalità di questo fenotipo non sono state completamente studiate

Nonproteinuric diabetic kidney disease

Masayuki Yamanouchi^{1,2,3,4} · Kengo Furuichi⁵ · Junichi Hoshino^{1,2} · Yoshifumi Ubara^{1,2} · Takashi Wada³

Studiata una coorte nazionale di biopsie di pazienti diabetici di tipo 2: (246 biopsie):

- 82 pazienti con malattia renale diabetica non proteinurica
- 164 pazienti con malattia renale diabetica proteinurica

2. RICERCA: Nonproteinuric diabetic kidney disease

CARATTERISTICHE CLINICHE:

- I pazienti con malattia renale diabetica non proteinurica hanno una pressione arteriosa e un profilo lipidico meglio controllati rispetto ai pazienti con malattia renale diabetica proteinurica
- Nel gruppo con malattia renale diabetica non proteinurica era meno prescritta terapia con blocchi del sistema renina-angiotensina (48%), rispetto al gruppo con malattia renale diabetica proteinurica (69%)

Clinical characteristics at biopsy	Propensity Matched Cohort		
	Nonproteinurics (n = 82)	Proteinurics (n = 164)	p value
Age (year)	63 (56, 67)	64 (56, 70)	0.52
Male (%)	66	68	0.68
BMI (kg/m ²)	23 (21, 25)	24 (22, 26)	0.098
Diabetes duration (year)	12 (8, 18)	13 (8, 21)	0.45
Retinopathy (%)	62	69	0.44
Smoking (%)	63	61	0.90
RAAS (%)	48	69	0.015
Glucose-lowering agents (%)	93	90	0.57
Statin (%)	31	20	0.21
Systolic blood pressure (mmHg)	130 (120, 145)	146 (134, 162)	<0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	75 (68, 80)	80 (70, 90)	0.009
Hemoglobin A1c (%)	7.2 (6.5, 9.0)	6.9 (6.0, 8.3)	0.033
Total cholesterol (mmol/L)	5.0 (3.9, 5.8)	5.4 (4.6, 6.4)	0.002
Triglycerides (mmol/L)	1.5 (1.1, 2.2)	1.7 (1.2, 2.4)	0.21
LDL-C (mmol/L)	2.8 (2.1, 3.4)	3.3 (2.6, 4.1)	0.033
Uric acid (mg/dL)	6.8 (5.9, 7.5)	6.5 (5.7, 7.8)	0.90
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	45 (33, 54)	44 (29, 50)	0.12
UACR (mg/g creatinine)	100 (30, 180)	2100 (1140, 3570)	
Albuminuria status (n)			
Normoalbuminuria	19	0	
Microalbuminuria	63	0	
Macroalbuminuria	0	164	

2. RICERCA: Nonproteinuric diabetic kidney disease

Pathological characteristics at biopsy	Propensity matched cohort		Pathological characteristics at biopsy	Propensity matched cohort	
	Nonproteinurics (n = 82)	Proteinurics (n = 164)		Nonproteinurics (n = 82)	Proteinurics (n = 164)
Fioretto classification (%)					
CI	62	17	Exudative lesion (%)	24	61
CII	20	66	Nodular lesion (%)	22	54
CIII	18	17	Mesangiolysis (%)	19	49
Tervaert (RPS) classification (%)			Polar vasculosis (%)	54	73
I	31	4	Glomerulomegaly (%)	26	37
IIa	22	14	Interstitial lesions		
IIb	10	20	IS-A (%)		
III	25	52	0	11	2
IV	2	10	1	53	24
Japanese classification			2	23	37
Glomerular lesions			3	13	37
GS (%)	16 (6, 37)	33 (17, 44)	Inflammation (%)		
Diffuse lesion (%)			0	15	4
0	16	1	1	62	64
1	43	17	2	18	22
			3	5	10
			Arteriosclerosis (%)		
			0	16	5
			1	35	51
			2	47	44

Pazienti con malattia renale diabetica non-proteinurica hanno meno caratteristiche morfologiche tipiche associate alla nefropatia diabetica (non solo nel glomerulo ma anche nell'interstizio e nelle arteriole)

Role of Kidney Biopsies for Biomarker Discovery in Diabetic Kidney Disease

Helen C. Looker, Michael Mauer, and Robert G. Nelson

Table 1. Biomarkers and Kidney Morphometric Studies in Diabetes

Biomarker	Sample Type	Study Design	Diabetes Type	Population	Morphometric Associations	Reference
Advanced glycation end products	Plasma/urine	Prospective	Type 1	NHDNS	Δ GBM width $\downarrow/\uparrow$	Beisswenger et al, 2006 ³⁹
	Serum	Cross-sectional	Type 2	American Indians	%GS $\uparrow$ Vv (Mes/glom) $\uparrow$ Vv (Int/cortex) $\uparrow$ %ECF $\downarrow$ TFS/glom $\downarrow$ FPW $\uparrow$	Beisswenger et al, 2013 ³⁹ Beisswenger et al, 2014 ⁴⁰ Beisswenger et al, 2005 ³⁸ Sautner et al, 2016 ⁴¹
Beta-2 microglobulin	Urine	Cross-sectional	Type 2	Japanese	GBM width $\uparrow$ Mesangial expansion $\uparrow$ IFTA score $\uparrow$ Interstitial inflammation $\uparrow$ Arteriolar hyalinosis $\uparrow$	Mise et al, 2016 ⁴²
Bradykinin	Plasma	Cross-sectional	Type 1	RASS	Vv (Int/cortex) $\downarrow$ Vv $\downarrow$ TFS/glom $\uparrow$	Wheelock et al, 2017 ⁴³
Monocyte chemo-attractant protein 1 N-Acetyl- β -d-Glucosaminidase	Plasma	Prospective	Type 1	RASS	Δ Sv(Δ GBM/glom) $\uparrow$	Wheelock et al, 2017 ⁴³
	Urine	Cross-sectional	Type 1	RASS	Vv (Int/cortex) $\uparrow$	Fufaa et al, 2016 ⁴⁴
	Urine	Prospective	Type 1	RASS	Δ Vv (Int/cortex) $\uparrow$ *	Fufaa et al, 2016 ⁴⁴
	Urine	Cross-sectional	Type 2	Japanese	GBM width $\uparrow$ Mesangial expansion $\uparrow$ IFTA score $\uparrow$ Interstitial inflammation $\uparrow$ Arteriolar hyalinosis $\uparrow$ Arteriosclerosis $\uparrow$	Mise et al, 2016 ⁴²
Tumor necrosis factor receptor 1	Serum	Cross-sectional	Type 2	American Indians	Vv (Mes/glom) $\uparrow$ ECF $\downarrow$	Pavkov et al, 2016 ⁴⁵
Tumor necrosis factor receptor 2	Serum	Cross-sectional	Type 2	American Indians	Vv (Mes/glom) $\uparrow$ ECF $\downarrow$	Pavkov et al, 2016 ⁴⁵
White blood cell fractions	Blood	Cross-sectional	Type 2	American Indians	GBM width $\downarrow/\uparrow$ Sv(PGBM/glom) $\uparrow$ ECF $\downarrow/\uparrow$	Wheelock et al 2017 ⁴⁶

I biomarcatori attualmente disponibili sono meno efficaci nelle prime fasi di CKD

- Necessità di Identificare biomarcatori per le prime fasi della CKD**
- Possono consentire una più precisa previsione del rischio di progressione verso la CKD e interventi terapeutici che possono preservare la funzione renale o ritardare l'insorgenza di ESRD.**

2. RICERCA: Personalizzazione della terapia

Recentemente sono stati introdotti nuove classi di farmaci ipoglicemici (inibitori del cotrasportatore SGLT2, agonisti del recettore GLP-1 e anti-aldosteronici non steroidei FINERENONE)

In questo scenario, un uso più esteso della biopsia renale aiuterebbe a chiarire la correlazione tra il fenotipo istologico e il decorso clinico della malattia renale diabetica valutando gli effetti nefroprotettivi di questi farmaci

Ampliando l'indicazione alla biopsia renale si consentirebbe una corretta personalizzazione del trattamento in base alla risposta istologica alle diverse opzioni terapeutiche

Diversi gruppi di ricerca stanno attualmente cercando di perseguire questo obiettivo:

Il consorzio europeo “BEAt-DKD” (Biomarker Enterprise to Attack Diabetic Kidney Disease) sta lavorando per correlare i dati istologici delle biopsie renali con le informazioni cliniche, per definire il miglior approccio terapeutico e personalizzato nella gestione dei pazienti con ND

CONCLUSIONI: SE, CHI, QUANDO PUNGERE?

Le biopsie renali vengono eseguite raramente nei pazienti diabetici con alterazioni renali clinicamente rilevabili, sulla base del presupposto che la disfunzione renale sia conseguente alla nefropatia diabetica

Oltre all'importanza **CLINICA** delle biopsie renali per la diagnosi e il trattamento della eventuale nefropatia non diabetica nel diabetico, esistono ad oggi una serie di quesiti ancora irrisolti che potrebbero trovare risposta nell'estensione dell'indicazione alla biopsia renale soprattutto per motivi di **RICERCA**.

Inoltre la biopsia renale potrebbe essere un utile intervento nei pazienti con DM tipo 2 ai fini di:

- Prognosi renale
- Comprensione dei diversi fenotipi clinici
- Comprensione delle diverse risposte alle diverse terapie, quindi permettendo la medicina personalizzata



Diapositiva preparata da GIORGIO SLAVERO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

IRCCS Ospedale San Raffaele Milano
UO Nefrologia e Dialisi