

La nefropatia diabetica:
linee guida diagnostiche
e terapeutiche

LINEA GUIDA

Consiglio Sanitario Regionale

REGIONE
TOSCANA



Data di pubblicazione: 2013

Data del primo aggiornamento: 2016

La copia cartacea della linea guida non è in vendita.

L'intero documento in formato PDF sarà consultabile sul sito Internet della Regione Toscana all'indirizzo:
www.regione.toscana.it/consiglio-sanitario-regionale/linee-guida

Chiunque è autorizzato per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché sia citata la fonte.

Presentazione

In un quadro socioeconomico regionale di particolare complessità quale quello attuale, la realizzazione di linee-guida per la pratica clinica continua a costituire uno dei più validi approcci esistenti per contribuire a ridurre forme inappropriate di assistenza, migliorare le prestazioni sanitarie sotto il profilo del miglior rapporto costi/benefici, migliorare lo stato di salute dei cittadini.

Nell'ambito dei contesti sanitari nei quali sono state già diffuse, le linee-guida hanno rappresentato anche un valido strumento per favorire l'aggiornamento dei professionisti sanitari; aggiornamento inteso come acquisizione di nuove conoscenze derivanti dal progresso della medicina e soprattutto come formazione permanente, intesa come modificazione attiva dei comportamenti nella pratica clinica corrente. Ultimo elemento, ma non certo per importanza, di rilievo nell'introduzione delle linee-guida nella pratica clinica, è il forte impulso nella programmazione di nuove ricerche clinico scientifiche.

L'Assessore al Diritto alla Salute
Luigi Marroni

Regione Toscana - Giunta Regionale

Direzione generale diritti di cittadinanza e coesione sociale

Coordinamento «Processo Regionale Linee Guida»

Pierluigi Tosi

Consiglio Sanitario Regionale - Ufficio di Presidenza

Antonio Panti

Cristiana Baggiani

Mario Barresi

Simona Dei

Valerio Del Ministro

Giuseppe Figlini

Gian Franco Gensini

Danilo Massai

Grazia Panigada

Settore Ospedale e Governo Clinico

Simona Carli

Hanno collaborato

Maria Bailo

Giuseppina Agata Stella

Realizzazione redazionale

Simonetta Pagliani (redazione)

Giovanna Smiriglia (grafica)

Zadig srl - via Ampère 59 - 20131 Milano - www.zadig.it

Autori

Cristiana Baggione (coordinatore), responsabile SOS di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Azienda USL 10, Firenze

Daniela Angelini, dirigente Medico di 1° livello, UO Nefrologia, Azienda USL 2, Lucca

Stefano Bianchi, direttore UOC II Nefrologia ed Area Nefro-Cardio-Diabetologica, Azienda USL 6, Livorno

Francesco Galeone, Specializzazione Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi Pisa

Giovanni Grazi, direttore UO Medicina generale 2, Responsabile UOS Dialisi, Azienda USL 5, Pisa

Cristina Grimaldi, dirigente Medico di 1° livello, SC Nefrologia e Dialisi, Azienda USL 10, Firenze

Alice Valeria Magiar, medico Chirurgo, specialista in Endocrinologia e malattie del Ricambio, Diabetologia Azienda USL 3, Pistoia

Maria Rosa Meniconi, Specializzazione in Endocrinologia, Prato

Giampietro Ottavio, professore di Medicina Interna, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

Manuela Parrini, dirigente Medico di 1° livello, UO Nefrologia, Azienda USL 2, Lucca

Giuseppe Penno, dirigente Medico di 1° livello, UO Malattie Metaboliche e Diabetologia - Centro Regionale di Riferimento per il Diabete Mellito in Età Adulta - AOU Pisana

Manola Pisani, coordinatore Sanitario Zona Distretto 4 Area Grossetana, Azienda USL 9, Grosseto

Italo Tanganelli, professore associato, Professore a contratto, Università degli Studi di Siena

Pierluigi Tosi, direttore generale dell'Azienda Ospedaliera Universitaria "Le Scotte" di Siena

Conflitti d'interesse

Tutti gli estensori della presente linea guida, scelti in base alla loro competenza ed esperienza specifica, hanno compilato una dichiarazione relativa agli eventuali conflitti d'interesse intervenuti nel lavoro d'elaborazione. Ciascuno di loro ha interamente svolto il lavoro nell'ambito della propria attività lavorativa per il Servizio sanitario della Toscana (SST).

Guida ai livelli di prova e al grado delle raccomandazioni (Secondo il Sistema Nazionale Linee Guida-SNLG)

Livello di prova

- I** Prove ottenute da più studi controllati randomizzati e/o revisioni sistematiche di studi randomizzati.
- II** Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
- III** Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
- IV** Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso controllo o loro metanalisi.
- V** Prove ottenute da studi di casistica senza gruppo di controllo.
- VI** Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile delle linee guida.

Forza delle raccomandazioni

- A** L'esecuzione della procedura diagnostica o terapeutica è fortemente raccomandata (indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II).
- B** Si nutrono dubbi sul fatto che la procedura o l'intervento debba sempre essere raccomandato, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
- C** Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
- D** L'esecuzione della procedura o intervento non è raccomandata.
- E** Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura o intervento.

Indice

Presentazione	pag.	3
Guida ai livelli di prova e al grado delle raccomandazioni	«	6
Parte generale	«	9
Introduzione e obiettivi	«	9
Note di epidemiologia	«	10
Storia naturale della nefropatia diabetica	«	11
Fattori di rischio e fisiopatologia	«	13
Diagnosi	«	16
Valutazione dell'escrezione urinaria di albumina (UAE) e screening della microalbuminuria	«	16
Misurazione della creatinina e stima del GFR	«	18
Stadiazione della malattia renale cronica (CKD)	«	20
Altre procedure diagnostiche	«	26
Terapia	«	31
Controllo della glicemia	«	31
Controllo glicemico e microalbuminuria	«	34
Controllo glicemico e nefropatia	«	36
Scelta della terapia ipoglicemizante	«	38
Controllo della pressione arteriosa	«	40
Le alterazioni emodinamiche intraglomerulari	«	40
La pressione arteriosa	«	42
Obbiettivi del controllo della pressione arteriosa	«	43
Controllo pressorio e prevenzione della microalbuminuria	«	43
Controllo pressorio e prevenzione della macroalbuminuria	«	44
Controllo pressorio e prevenzione dell'ESRD	«	46
Controllo aggressivo della pressione arteriosa e terapie di combinazione	«	47
Dislipidemia e sindrome metabolica	«	51
Terapia antiaggregante	«	55
Abolizione del fumo	«	56
Intervento multifattoriale	«	57
La terapia nelle fasi avanzate e la terapia sostitutiva	«	59
Restrizione proteica	«	59
Trattamento dell'anemia	«	60
Trattamento dialitico	«	63
Depurazione extracorporea	«	64
Dialisi peritoneale	«	65
Trapianto di rene e rene-pancreas	«	66

Indicazioni e controindicazioni al trapianto	«	67
ESRD in Italia	«	68
Incidenza	«	68
Cause primarie	«	68
Trattamento	«	68
Mortalità	«	69
Conclusioni	«	70
Bibliografia	«	71

Parte generale

Introduzione e obiettivi

Nel mondo, il diabete è la principale causa di insufficienza renale terminale (End Stage Renal Disease, ESRD) e il numero di soggetti con ESRD è in progressivo aumento in relazione all'aumentare dell'incidenza del diabete tipo 2. In Italia, il diabete non è ancora la prima causa di ESRD, ma l'incidenza di ESRD dovuta al diabete è in rapido aumento (SIN-RIDT 2011 - Report Referring to the Calendar Year 2003). D'altra parte, la precoce individuazione dei soggetti destinati a sviluppare la nefropatia e la corretta gestione dei fattori di rischio cardio-renali, offrono grandi opportunità per ridurre l'incidenza di una delle più frequenti e devastanti complicanze del diabete.

Queste linee guida sulla nefropatia diabetica sono state redatte con l'intento di produrre un documento di facile consultazione, rivolto a tutte le figure professionali coinvolte nella gestione del diabete e delle sue complicanze. Nella elaborazione di questo documento, gli autori hanno tenuto conto sia delle più recenti linee guida internazionali e soprattutto di quelle dell'American Diabetes Association (ADA) aggiornate nel gennaio 2013 (Diabetes Care 2013), sia degli Standard Italiani di Cura del Diabete Mellito 2009-2010, recentemente pubblicati a cura dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e della Società Italiana di Diabetologia (SID). Alla stesura delle linee guida hanno contribuito anche esperti della Società Italiana di Nefrologia (SIN) e rappresentanti dei medici di medicina generale.

Destinato prioritariamente alla classe medica, ma accessibile per la fruizione anche agli altri operatori sanitari, il documento, suddiviso in capitoli, dopo aver trattato brevemente l'epidemiologia, la storia naturale e la patogenesi della nefropatia diabetica, si dedica a delineare le procedure necessarie per lo screening e la diagnosi, a descrivere gli interventi di prevenzione primaria, a definire le modalità di trattamento sia degli stadi iniziali sia di quelli più avanzati della nefropatia fino all'ESRD. Ogni capitolo è corredato da tabelle, note riassuntive e raccomandazioni per renderne più agevole e rapida la consultazione.

Gli obiettivi sono quelli di facilitare l'applicazione a tutta la popolazione diabetica delle corrette procedure di screening e diagnosi della nefropatia, di discutere le opzioni di prevenzione e di trattamento, senza rinunciare all'opportunità di educazione e aggiornamento.

Le linee guida "Nefropatia diabetica" sono quindi rivolte a medici, infermieri, farmacisti, qualsiasi altro operatore sanitario implicato nella gestione del diabete e delle sue complicanze, nonché agli utenti del SSN. Il testo scaturisce da una profonda revisione di un precedente documento divulgato dalla Regione Toscana nel 2003 in accordo alle critiche, considerazioni e commenti formulati dal personale sanitario della Regione.

Il gruppo di lavoro impegnato nella redazione di questa seconda edizione delle linee guida sulla nefropatia diabetica si rende, fino da ora, disponibile a un aggiornamento triennale del documento.

Per approfondimenti, consultare:

ADA - Clinical Practice Recommendations 2012

http://care.diabetesjournals.org/content/35/Supplement_1

Standard italiani per la cura del diabete mellito

<http://www.siditalia.it/index.php/pubblicazioni/linee-guida>

<http://www.aemmedi.it/linee-guida-e-raccomandazioni/index.php>

Report SIN-RIDT 2011 referring to calendar year 2009

<http://www.sin-ridt.org/Italia/Report2009/REPORT%20RIDT%202009.pdf>

Note di epidemiologia

Nella popolazione generale degli Stati Uniti e dell'Europa, l'incidenza di malattia renale cronica (CKD, *Chronic Kidney Disease*) e quella di insufficienza renale (End-Stage Renal Disease, ESRD) tendono a essere stabili. In particolare, negli USA, l'incidenza di ESRD è risultata relativamente stabile e pari a circa 350 nuovi casi per anno per milione di popolazione a partire dal 2000. Al contrario, gli stessi dati USA dimostrano che la prevalenza di ESRD è tuttora in progressivo aumento anche se tale aumento, pari a circa 2,0-2,4% per anno, si è stabilizzato nell'ultimo decennio (USRDS 2012). Tale profilo epidemiologico è attribuibile all'invecchiamento della popolazione generale (e della popolazione in ESRD), alla più efficace opera di protezione cardiovascolare, ma anche all'aumentata prevalenza di obesità, diabete e ipertensione (Zimmet 2001). Nei soggetti con CKD e ancor più in quelli con ESRD, il rischio cardiovascolare, l'incidenza di angina, infarto del miocardio, scompenso cardiaco, ictus, patologia vascolare periferica, morte improvvisa da aritmia e la mortalità per cause cardiovascolari e per tutte le cause sono aumentati (Go 2004).

Il diabete è la principale causa di CKD e di ESRD negli Stati Uniti e lo sta diventando in numerosi paesi europei. Negli USA, il diabete è causa del 45% dei casi di ESRD. Tuttavia, l'incidenza di ESRD dovuta al diabete (150-160 nuovi casi per anno per milione di popolazione) si è anch'essa stabilizzata a partire dal 2000. Ancora in aumento la prevalenza dei casi di ESRD dovuti al diabete (2,2% nel 2009) e all'ipertensione (2,7% nel 2009) (http://www.usrds.org/2011/pdf/v2_ch01_11.pdf).

In Italia, il diabete non è ancora la prima causa di ESRD, ma l'incidenza di ESRD attribuibile al diabete sta rapidamente crescendo. Nel 2009, infatti, in Italia, il diabete è stato causa del 19,6% dei nuovi casi di ESRD (incidenza) ed era secondo (25,3%) solo all'ipertensione (34,3%) quale condizione di comorbilità nei casi incidenti di ESRD (SIN-RIDT 2011). In tutti i paesi occidentalizzati, l'incidenza di CKD e quella di ESRD sono in progressiva riduzione nei soggetti con diabete mellito tipo 1 (DCCT/EDIC 2009), ma in progressivo aumento nei pazienti con diabete mellito tipo 2 (Stewart 2007).

Tuttavia, negli USA, il Center for Disease Control and Prevention ha registrato nell'ultimo decen-

nio, accanto a una stabilizzazione nel numero assoluto di nuovi casi di ESRD dovuti al diabete, una riduzione del 30% della percentuale di diabetici che entrano nei programmi di trattamento per l'ESRD (<http://www.idf.org/global-diabetes-plan-2011-2021>; <http://www.idf.org/global-diabetes-plan-2011-2021>).

Nota

- In Italia, il diabete è causa, ogni anno, di circa il 20% dei nuovi casi di insufficienza renale (ESRD, End-Stage Renal Disease).
 - In Italia, il diabete è secondo (25,3%) solo all'ipertensione (34,3%) quale condizione di comorbidità nei casi incidenti di ESRD.
-

Storia naturale della nefropatia diabetica

La nefropatia diabetica (ND) è l'insieme delle manifestazioni cliniche e morfologiche che descrivono la patologia renale nel diabete mellito (DM), una complicanza strettamente associata alle alterazioni metaboliche della malattia e, verosimilmente, a un importante *background* genetico. Le manifestazioni cliniche, albuminuria/proteinuria, declino del filtrato glomerulare (glomerular filtration rate, GFR) e ipertensione arteriosa, sono sovrapponibili a quelle di altre malattie renali. L'ipertensione è verosimilmente secondaria al danno renale nel diabete di tipo 1 e primaria o essenziale in quello di tipo 2.

La nefropatia si associa spesso, ma non necessariamente, a retinopatia diabetica. In alcuni casi, la complicanza esita in insufficienza renale terminale (ESRD), che richiede trattamento sostitutivo con dialisi o trapianto. In ogni caso, anche prima dell'esito in ESRD, la nefropatia diabetica rappresenta un potente fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di malattie cardiovascolari, che rappresentano la causa principale di morbidità e mortalità nei soggetti con diabete.

La nefropatia, dal punto di vista morfologico, è caratterizzata, almeno nel diabete tipo 1, da modificazioni ultrastrutturali di tutti i compartimenti renali: ispessimento delle membrane basali con perdita di podociti, ipertrofia glomerulare e tubulare, espansione della matrice mesangiale, glomerulosclerosi nodulare o diffusa e fibrosi tubulo-interstiziale (Fioretto 2008). Se particolare attenzione è sempre stata dedicata alle alterazioni glomerulari, spesso specifiche del diabete, è attualmente evidente che anche le strutture tubulari rivestono un ruolo importante nella patogenesi (Magri 2009). Nel diabete di tipo 2, invece, il reperto istologico è più eterogeneo: solo un terzo dei soggetti con microalbuminuria e la metà di quelli con macroalbuminuria presentano il quadro sopra descritto di glomerulopatia diabetica tipica; nella maggior parte dei pazienti si repertano lesioni prevalentemente vascolari e/o tubulo-interstiziali o non è evidenziabile una patologia renale significativa.

Dal punto di vista funzionale, la storia naturale della nefropatia diabetica, ridisegnata dalle strategie di prevenzione e di intervento, è descritta da modificazioni, talora distinte, talora stret-

tamente integrate, della funzione renale (*glomerular filtration rate*, GFR) e della escrezione urinaria di albumina (*albumin excretion rate*, AER). Nel DM tipo 1, il processo, geneticamente modulato, inizia con ipertrofia renale, aumento del volume e iperfiltrazione glomerulare (aumento del flusso plasmatico renale e ipertensione intraglomerulare). L'albuminuria può essere transitoriamente aumentata. Una recente metanalisi ha dimostrato che, almeno nel DM tipo 1, l'iperfiltrazione glomerulare è di per sé associata ad aumentato rischio di sviluppare ND. Segue una fase asintomatica in cui albuminuria e pressione arteriosa sono normali, mentre può persistere iperfiltrazione glomerulare; cominciano a svilupparsi le alterazioni strutturali che caratterizzano la glomerulopatia diabetica.

La gravità delle lesioni glomerulari ed extraglomerulari aumenta progressivamente nelle fasi successive: lo stadio 3, caratterizzato da microalbuminuria (la pressione può aumentare, il filtrato glomerulare è più spesso normale); lo stadio 4, caratterizzato da macroalbuminuria o proteinuria (la pressione arteriosa è aumentata, il filtrato glomerulare tende a ridursi); lo stadio 5 o di insufficienza renale cronica ed ESRD.

La microalbuminuria, ossia l'escrezione urinaria di albumina compresa tra 30 e 300 mg/24 ore (20-200 µg/min) è il più semplice e sensibile parametro per rilevare il rischio di nefropatia nel diabete: sia nel DM di tipo 1 sia nel DM di tipo 2, è stato riconosciuto, confermato e ridefinito il suo valore predittivo di nefropatia, ESRD e di morbidità e mortalità per cause cardiovascolari (Caramori 2006, Magee 2009).

In entrambi i tipi di diabete, alla comparsa della microalbuminuria possono associarsi progressive alterazioni strutturali glomerulari, vascolari e tubulo-interstiziali, retinopatia diabetica, aumento della pressione arteriosa, sfavorevole profilo lipidico (sindrome metabolica), attivazione del processo infiammatorio, disfunzione e attivazione endoteliale, insulino-resistenza, che preludono alla progressione verso la proteinuria e la perdita di GFR (Najafian 2009, Satchell 2008).

La microalbuminuria, associata o meno a iperfiltrazione glomerulare, rappresenta anche la più precoce prova di nefropatia diabetica. Nel DM 1 e 2, la prevalenza di microalbuminuria è pari a circa il 20%. La microalbuminuria e talvolta anche la nefropatia conclamata, raramente presenti nei primi 5-7 anni del DM tipo 1, possono essere presenti già alla diagnosi (fino al 10-15% dei casi) nei soggetti con DM tipo 2.

In entrambi i contesti, la microalbuminuria può regredire, rimanere a lungo nel *range* che la identifica, oppure progredire. Quando progredisce, in media con un aumento del 10-15% per anno, si evolve verso la macroalbuminuria (albuminuria >300 mg/24h o >200 µg/min; proteinuria >500 mg/24h) e, talora, verso la sindrome nefrosica (proteinuria >3,5 g/24h).

Al comparire di macroalbuminuria, ma già in presenza di microalbuminuria, il GFR tende a ridursi progressivamente (Caramori 2006). Dopo 20 anni dalla diagnosi, la nefropatia si manifesta in circa il 20% dei pazienti diabetici siano essi di tipo 1 o di tipo 2.

La riduzione del GFR, graduale e progressiva, ma modificabile dal trattamento, procede in modo variabile con velocità pari a 2-20 ml/min per anno fino, eventualmente, all'ESRD. L'ESRD, tuttavia, non interessa più del 2-4% dei diabetici con malattia renale cronica, anche per la competizione con l'elevata morbidità e mortalità cardiovascolare (Abboud 2010) (vedi la tabella 1 a pagina 13).

Tabella 1. Paradigmi tradizionali nella storia naturale della nefropatia diabetica

Stadio	Albuminuria (A/C ratio)	Pressione arteriosa	GFR	Alterazioni strutturali
Iperfiltrazione	<30 mg/g	normale	aumentato (tipico DM tipo 1)	Ipertrofia glomerulare ↑ pressione intraglomerulare
Normoalbuminuria (stadio clinicamente silente)	<30 mg/g	normale	normale o aumentato	↑ spessore GBM ↑ volume mesangiale
Microalbuminuria	30-299 mg/g	normale o aumentata	normale o aumentato	↑↑ spessore GBM ↑↑ volume mesangiale
Nefropatia conclamata	>300 mg/g	aumentata	normale o ridotto	↑↑↑ spessore GBM ↑↑↑ volume mesangiale Obliterazione glomerulare Ipertrofia glomeruli residui
Insufficienza renale (ESRD)	>300 mg/g	aumentata	ridotto	Obliterazione glomerulare progressiva

Note

- La nefropatia diabetica si manifesta nel 20-40% dei pazienti diabetici ed è la principale singola causa di ESRD.
- La microalbuminuria è sia lo stadio più precoce della nefropatia diabetica che il più importante marcatore di rischio di nefropatia.
- La microalbuminuria è inoltre marcatore di aumentato rischio di morbidità e mortalità cardiovascolare.
- L'epidemiologia e la storia naturale della nefropatia diabetica sono progressivamente mutate nel corso degli anni, per effetto di diversi fattori, fra i quali il drammatico incremento di incidenza del diabete, soprattutto di tipo 2, e i progressi raggiunti nello screening, nella diagnosi e nel trattamento dei fattori di rischio e di progressione del danno renale e cardiovascolare.

Fattori di rischio e fisiopatologia

La durata del diabete e il cattivo controllo glicemico, espressioni dell'intensità dell'esposizione all'iperglicemia, sono i principali fattori di rischio per la nefropatia diabetica. EURODIAB e DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) nel diabete tipo 1, UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) e ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease) nel

diabete tipo 2, dimostrano una relazione lineare tra livelli di HbA1c e aumentata escrezione urinaria di albumina (DCCT/EDIC 2009). Numerosi studi clinici e recenti metanalisi hanno ampiamente confermato la relazione diretta tra entità e durata dell'esposizione all'iperglicemia da un lato e sviluppo e progressione del danno renale nel diabete dall'altro, ma hanno anche dimostrato l'efficacia del ripristino di un buon controllo glicemico nel prevenire o rallentare lo sviluppo della ND (Coca 2012, Jun 2011).

Fumo di sigaretta, dislipidemia e condizioni associate all'insulino-resistenza (ipertrigliceridemia, sindrome metabolica, adiposità addominale) sono stati identificati quali altrettanti fattori di rischio cardiorenale indipendenti (Maric 2011). L'aumento della pressione arteriosa rappresenta l'altro fondamentale fattore coinvolto nell'induzione e nella progressione della nefropatia. Forte, ampiamente documentata e ininterrotta è la relazione tra aumento della pressione arteriosa sistemica e declino della funzione renale. Livelli di albuminuria nel *range* alto di normalità rappresentano un indipendente fattore di rischio per la comparsa della microalbuminuria, mentre la proteinuria contribuisce di per sé al danno glomerulare e tubulare ed è, sia nel diabete tipo 1 sia in quello di tipo 2, un importante predittore di insufficienza renale.

Sesso maschile, appartenenza etnica (forse in relazione a una differente predisposizione all'ipertensione) e familiarità per ipertensione arteriosa, per nefropatie o per malattie cardiovascolari sono associati a un aumentato rischio di sviluppare la microalbuminuria e la nefropatia.

L'importanza di fattori genetici è dimostrata dalle osservazioni epidemiologiche, cioè dal profilo dell'incidenza e della prevalenza della nefropatia in funzione della durata del diabete (ridursi dell'incidenza della nefropatia nei soggetti con diabete di lunga durata, quasi a suggerire l'esaurirsi della popolazione geneticamente suscettibile), nonché dalla forte aggregazione familiare della nefropatia. Benché ampiamente esplorati in studi caso-controllo di geni candidati e, più recentemente, in studi di *genome-wide association* i fattori genetici correlati alla nefropatia diabetica rimangono ampiamente elusivi (Khosla 2006, Gu 2012, Palmer 2012, Thomas 2012).

La sequenza patogenetica che muove dall'iperglicemia fino alle manifestazioni istologiche e funzionali della nefropatia diabetica, vede coinvolti meccanismi metabolici ed emodinamici (vasodilatazione prevalente dell'arteriola afferente, aumento del flusso plasmatico renale, incremento della velocità di filtrazione glomerulare).

I meccanismi di tipo metabolico derivano da un'aumentata produzione di superossido a livello mitocondriale, che sfociano nell'attivazione della via delle esosamine, la via dei polioli, quella della proteinchinasi C (PKC) e, in ultimo, nella generazione di *advanced glycation endproducts* (AGE). Produzione di superossido, PKC e AGE causano l'attivazione di vie di segnale mediate da MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) e NFκB (*nuclear factor-κB*) che a loro volta modulano l'espressione genica di citochine e fattori di crescita (Wada 2013, Pollock 2011, Stanton 2011, Navarro-Gonzalez 2011). Per quanto riguarda i fattori di crescita, l'asse *growth hormone* (GH)/*insulin-like growth factor* (IGF)-1, con ruolo permissivo, e l'asse dell'angiotensina-II, con ruolo effettore, attivano il *transforming growth factor* (TGF)-β, il *platelet-derived growth factor* (PDGF), il *vascular endothelial growth factor* (VEGF), il *connective tissue growth factor* (CTGF), l'endotelina-1 (ET-1) e il *plasminogen activator inhibitor* (PAI)-1 che determinano sia l'accumulo della matrice extracellulare sia le alterazioni del compartimento cellulare (Kolset 2012).

Ne conseguono alterazioni morfo-funzionali caratterizzate da disfunzione endoteliale (Advani 2012), ispessimento della membrana basale glomerulare, accumulo di matrice extracellulare, espansione mesangiale, ipertrofia glomerulare, impoverimento di podociti, ispessimento arteriolare, fibrosi tubulo-interstiziale e atrofia tubulare, glomerulosclerosi (Tang 2011-2012, Vallon 2012, Diez-Sanpedro 2011, Valk 2011).

Nota

Fattori di rischio e di progressione (o correlati) della microalbuminuria e della ND:

- durata del diabete/iperglicemia
 - pressione arteriosa/ipertensione
 - insulino-resistenza
 - dislipidemia aterogena/ipertrigliceridemia
 - fumo di sigaretta
 - obesità/sindrome metabolica
 - disfunzione endoteliale
 - fattori genetici/familiarità renale e cardiovascolare
-

Diagnosi

Le raccomandazioni relative allo screening della microalbuminuria e della nefropatia diabetica, benché derivanti principalmente dall’esperienza clinica e da *consensus* di esperti, presentano un elevato grado di omogeneità tra diverse linee guida.

Valutazione dell’escrezione urinaria di albumina (UAE) e screening della microalbuminuria

La valutazione dell’albuminuria può essere effettuata attraverso la misurazione su urine *early-morning* del rapporto albuminuria/creatininuria (*albumin-to-creatinine ratio*, ACR, mg/g o µg/mg). L’analisi sul campione di urine *early morning* per il calcolo dell’ACR è, per la sua semplicità, la metodica di screening raccomandata dalla maggior parte delle linee guida (**livello della prova VI; forza della raccomandazione A**) (Eknoyan 2003). Al contrario, la misurazione della sola concentrazione urinaria dell’albumina senza il contemporaneo dosaggio della creatinina urinaria è suscettibile di falsi positivi e negativi per le ampie variazioni delle concentrazioni urinarie e, pertanto, non è raccomandata (**livello della prova VI; forza della raccomandazione E**). La valutazione dell’UAE (Urinary Albumin Excretion), può essere anche effettuata attraverso altre modalità:

- misurazione dell’albuminuria su raccolta urinaria delle 24 ore (mg/24 ore);
- misurazione dell’albuminuria su raccolta urinaria temporizzata, preferibilmente notturna (*overnight*; µg/min).

Le misurazioni sulle raccolte temporizzate sono più indaginose e poco aggiungono in termini di precisione e accuratezza (**livello della prova VI; forza della raccomandazione D**).

La stadiazione dei livelli dell’UAE, in relazione alle varie modalità di raccolta del campione urinario e di espressione del risultato, è riportata nella tabella 2.

Tabella 2. Definizione delle alterazioni dell’escrezione urinaria dell’albumina

	Raccolta delle urine delle 24 ore (mg/24h)	Raccolta delle urine della notte (µg/min)	Raccolta delle urine <i>early morning</i> (mg/g o µg/mg creatinina)	
Normoalbuminuria	<30	<20	<25 (M) <35 (F)	<30
Microalbuminuria	30-299	20-199	25-249 (M) 35-349 (F)	30-299
Macroalbuminuria (o albuminuria clinica)	≥300	≥200	≥250 (M) ≥350 (F)	≥300

NB: è preferibile la raccolta delle urine *early-morning*, il dosaggio contemporaneo di albumina e creatinina urinarie, l’espressione del risultato come rapporto albumina creatinina, la stratificazione dei risultati indipendentemente dal sesso (nella tabella colonna dati di destra).

Tabella 3. Variabilità dell'escrezione urinaria dell'albumina

		Rilevanza nella pratica clinica
1.	Variabilità intra-individuale biologica dell'AER e del rapporto albuminuria/creatininuria (CV ~30-50%)	Sì
2.	Diabete in grave scompenso glicemico o diabete di nuova diagnosi	Sì
3.	Esercizio fisico	Sì
4.	Infezioni asintomatiche delle vie urinarie	No
5.	Insufficienza cardiaca	Verosimile
6.	Malattie intercorrenti	No
7.	Carico idrico (effetto transitorio)	No
8.	Ematuria, flusso mestruale, infezioni genitali e infezioni sintomatiche delle vie urinarie	Sì
9.	Carico orale di proteine (effetto transitorio)	No

E' necessario tuttavia precisare che, data la relazione continua tra livelli di UAE ed eventi cardio-renali, è stata recentemente proposta dalla National Kidney Foundation (NKF) una stratificazione più accurata dell'escrezione urinaria di albumina che prevede la suddivisione dei soggetti con normoalbuminuria ($A/C < 30$ mg/g) in pazienti con albuminuria normale ($A/C < 10$ mg/g) e soggetti con *low*-microalbuminuria ($A/C > 10$, < 30 mg/g) (Levey 2009).

Attività fisica intensa, infezioni (ma non l'infezione asintomatica delle vie urinarie), febbre, scompenso cardiaco, grave iperglicemia e marcata ipertensione possono dare risultati falsamente positivi. In presenza di tali condizioni l'esecuzione del test di screening deve essere rimandata (vedi la tabella 3).

A causa della variabilità dell'escrezione urinaria dell'albumina, prima di classificare un paziente come micro o macroalbuminurico è generalmente ritenuto necessario riscontrare valori anormali di AER in almeno due su tre test eseguiti in un periodo di 3-6 mesi.

Lo screening è raccomandato almeno annualmente nei soggetti con diabete tipo 1 e durata del diabete > 5 anni (la microalbuminuria raramente compare nel paziente con diabete tipo 1 di recente insorgenza) e in tutti i pazienti con diabete tipo 2 fin dal momento della diagnosi della malattia (significativa prevalenza di micro- macroalbuminuria già alla diagnosi) (**livello della prova VI; forza della raccomandazione B**).

Inoltre, lo screening deve essere eseguito nelle donne diabetiche in gravidanza. Infatti, nel diabete in gravidanza la microalbuminuria (in assenza di infezioni delle vie urinarie) è un forte predittore di pre-eclampsia (**livello della prova VI; forza della raccomandazione B**).

Raccomandazioni

La valutazione dell'AER deve essere effettuata attraverso la misurazione su *urine early-morning* del rapporto albuminuria/creatininuria (*albumin-to-creatinine ratio*, ACR) (**livello della prova VI; forza della raccomandazione A**).

Eeguire almeno annualmente un test per misurare l'escrezione urinaria di albumina e valutare la presenza di micro-macroalbuminuria in:

- **diabetici tipo 1 con durata del diabete >5 anni;**
- **tutti i diabetici tipo 2 iniziando fin dal momento della diagnosi di diabete;**
- **donne diabetiche in gravidanza (livello della prova VI; forza della raccomandazione B).**

Per misurare concentrazioni urinarie di albumina nel *range* della microalbuminuria sono necessari test specifici, poiché i metodi di dosaggio standard delle proteine urinarie non sono sufficientemente sensibili (Sacks 2002). I metodi radioimmunologico, immunonefelometrico e immunoturbidimetrico sono altrettanto adeguati per la misurazione delle concentrazioni di albumina urinaria. Si definisce microalbuminuria l'escrezione urinaria di albumina ≥ 30 mg/24h e < 300 mg/24h (equivalente a 20-199 $\mu\text{g}/\text{min}$ su un campione di urine *overnight* o a 30-299 mg/g di creatinina (25-249 mg/g per gli uomini e 35-349 mg/g per le donne) su un campione di urine *early morning* (vedi la tabella 2 a pagina 16). Il rapporto albumina/creatinina urinario, può essere espresso non solo in mg/g (o $\mu\text{g}/\text{mg}$), ma anche in mg/mmol; questa modalità di espressione, descrive come microalbuminuria il *range* di valori compreso tra 3,0 e 29 mg/mmol (oppure tra 2,5 e 24 mg/mmol nei soggetti di sesso maschile e tra 3,5 e 34 mg/mmol nei soggetti di sesso femminile) (Miller 2009, Lamb 2009).

La maggior parte delle linee guida concorda nel raccomandare una sorveglianza semestrale o annuale della micro/macroalbuminuria anche dopo aver intrapreso terapia con bloccanti del sistema renina angiotensina e aver controllato i valori di pressione arteriosa sia per valutare la risposta alla terapia, sia per monitorare la progressione della malattia. Sebbene non sia stato formalmente dimostrato in studi prospettici, si ritiene, comunque, che la riduzione della micro/macroalbuminuria possa associarsi a un miglioramento della prognosi renale e cardiovascolare (Remuzzi 2002, ADA 2010).

Misurazione della creatinina e stima del GFR

La creatinina sierica deve essere misurata almeno annualmente per la stima del filtrato glomerulare e per stadiare la malattia renale cronica in tutti gli adulti con diabete indipendentemente dal grado di escrezione urinaria di albumina (Remuzzi 2002, Ada 2013) (**livello della prova VI; forza della raccomandazione B**). La prevalenza di CKD in soggetti con diabete tipo 2 normoalbuminurici è infatti molto elevata (Radbill 2008, MacIsaac 2004, Kramer 2003, Thomas 2009).

La concentrazione della creatinina non dovrebbe mai essere impiegata quale misura diretta della funzione renale, ma piuttosto deve essere utilizzata per stimare il GFR (**livello della prova VI; forza della raccomandazione B**). Il GFR stimato (eGFR) è comunemente fornito nei referti di laboratorio.

In alternativa, può essere calcolato tramite semplici formule che tengono conto di parametri clinici accessibili quali età, sesso, etnia o peso corporeo quali quella di Cockcroft e Gault (Cockcroft 1976):

$$\text{clearance della creatinina (in ml/min)} = \frac{[(140 - \text{età}) \times \text{peso (in chilogrammi)}]}{[72 \times \text{creatinina (in mg/dl)}]} \times 0,85 \text{ se donne}$$

o con la formula più precisa, ma più complessa proposta da Levey:

$$\text{clearance della creatinina (in ml/min)} = 170 \times (\text{creat})^{-0,999} \times (\text{età})^{-0,176} \times (\text{BUN}^*)^{-0,170} \times (\text{alb})^{+0,318} \times 1 \text{ (0,762 se donne)}$$

* BUN: Blood Urea Nitrogen = urea/2,14.

o con l'equazione semplificata MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) Study:

$$\text{GFR (in ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times \text{creatinina (in mg/dl)}^{-1,154} \times \text{età (in anni)}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (nelle femmine)} \times 1,210 \text{ in soggetti di etnia nera) (Levey 1999)}.$$

Sebbene l'equazione MDRD sia la più utilizzata, essa tende a sottostimare il GFR per valori ≥ 60 ml/min/1,73 m². Pertanto, recentemente, è stata proposta e validata una nuova equazione, la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI), che utilizza gli stessi parametri della formula semplificata dello studio MDRD, ma che si è rivelata più precisa di quest'ultima (Levey 1999) (vedi la tabella 4).

Inoltre, CKD-EPI sembra essere più accurata rispetto a MDRD nel definire il rischio cardiovascolare in relazione alla malattia renale cronica sia nella popolazione non diabetica sia in quella con diabete tipo 2 (Pugliese 2011, Matsushita 2012).

Tabella 4. Stima del GFR in base all'equazione CKD-EPI

Femmine afro-americane	creatinina $\leq 0,7$ mg/dl	$\text{eGFR} = 166 \times (\text{Scr}/0,7)^{-0,329} \times 0,993^{\text{Age}}$
	creatinina $\leq 0,7$ mg/dl	$\text{eGFR} = 166 \times (\text{Scr}/0,7)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Age}}$
Maschi afro-americani	creatinina $\leq 0,9$ mg/dl	$\text{eGFR} = 163 \times (\text{Scr}/0,9)^{-0,411} \times 0,993^{\text{Age}}$
	creatinina $\leq 0,9$ mg/dl	$\text{eGFR} = 163 \times (\text{Scr}/0,9)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Age}}$
Femmine caucasiche o altra etnia	creatinina $\leq 0,7$ mg/dl	$\text{eGFR} = 144 \times (\text{Scr}/0,7)^{-0,329} \times 0,993^{\text{Age}}$
	creatinina $\leq 0,7$ mg/dl	$\text{eGFR} = 144 \times (\text{Scr}/0,7)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Age}}$
Maschi caucasici o altra etnia	creatinina $\leq 0,9$ mg/dl	$\text{eGFR} = 141 \times (\text{Scr}/0,9)^{-0,411} \times 0,993^{\text{Age}}$
	creatinina $\leq 0,9$ mg/dl	$\text{eGFR} = 141 \times (\text{Scr}/0,9)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Age}}$
Scr: creatinina sierica.		

L’eGFR può essere facilmente calcolato su <http://www.nkdep.nih.gov/> oppure su http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculator.cfm.

Il GFR deve essere valutato almeno annualmente in pazienti normoalbuminurici; più frequentemente in presenza di microalbuminuria e, soprattutto, in presenza di nefropatia conclamata (**livello della prova VI; forza della raccomandazione B**).

Stadiazione della malattia renale cronica (CKD)

La definizione di malattia renale cronica attualmente utilizzata in tutto il mondo è quella proposta nel 2002 dalla National Kidney Foundation (NKF) ed espressa nelle linee guida http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/toc.htm (NKF 2002).

La relativa stadiazione prende in considerazione due fattori: il danno renale e la riduzione della funzione renale, intesa come GFR stimato.

Il primo è diagnosticato a partire da reperti di laboratorio (presenza di albumina (micro o macroalbuminuria), proteine o tracce di sangue di origine renale nelle urine), strumentali (alterazioni patologiche individuabili con l’ecografia renale) o istologiche (biopsia renale), persistenti da almeno tre mesi. La presenza di tali segni consente di porre diagnosi di malattia renale cronica anche quando il GFR è ancora normale o aumentato (stadio 1) o solo lievemente ridotto (stadio 2) (vedi la tabella 5).

I tre stadi successivi sono invece caratterizzati da livelli progressivamente più ridotti di eGFR, al di sotto rispettivamente di 60, 30 e 15 ml/min/1,73 m², indipendentemente dalla presenza o meno di albuminuria.

Tale classificazione è stata modificata nel 2004 dalla KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), aggiungendo un riferimento all’eventuale terapia sostitutiva con l’aggiunta di una lettera T per trapianto, D per dialisi. Così, i primi quattro stadi possono essere ulteriormente suddivisi in base al fatto se il paziente sia stato o meno trapiantato, nel qual caso vengono contrassegnati con una T, mentre il quinto stadio in base al fatto se il paziente sia o meno in dialisi, nel qual caso viene contrassegnato con una D.

Tabella 5. Stadi della malattia renale cronica (CKD)

Stadio	Descrizione	eGFR (ml/min/1,73 m ²)
1	Danno renale* con eGFR normale o aumentato	≥90
2	Danno renale* con lieve riduzione dell’eGFR	60-89
3	Riduzione moderata di eGFR	30-59
4	Grave riduzione del eGFR	15-29
5	Insufficienza renale terminale o uremia	<15 o terapia sostitutiva
* Il danno renale è definito dalla presenza di albuminuria, anormalità del sedimento urinario, anormalità ematochimiche, anatomopatologiche o degli esami strumentali.		

Raccomandazioni

La creatinina sierica dovrebbe essere misurata almeno annualmente in tutti gli adulti con diabete indipendentemente dal grado di escrezione urinaria di albumina.

La concentrazione sierica della creatinina non dovrebbe essere usata come misura diretta della funzione renale, ma piuttosto essere utilizzata per stimare il GFR e, quindi, insieme alla presenza di micro/macroalbuminuria, stadiare la CKD.

Albuminuria ed eGFR devono essere strettamente integrati nello screening, diagnosi e monitoraggio dei soggetti con nefropatia diabetica (Jerums 2009, Halimi 2012, Vada 2012).

Livello della prova VI, forza della raccomandazione A.

L'introduzione di questa classificazione ha prodotto un profondo impatto sulla gestione della malattia renale cronica, promuovendo l'esecuzione sistematica del dosaggio di albuminuria e creatininemia e della stima del GFR. Inoltre, l'applicazione agli studi epidemiologici della classificazione NKF/KDOQI ha consentito di ottenere dati di incidenza, prevalenza e storia naturale della CKD nella popolazione generale e soprattutto in coorti di pazienti diabetici, che descrivono in maniera più attendibile l'andamento di questa complicanza rispetto a quelli disponibili in precedenza e basati sulla sola valutazione dell'albuminuria, che può essere assente anche in presenza di grave riduzione del GFR.

Per quanto riguarda la situazione italiana, sono recentemente stati pubblicati i dati dello studio multicentrico italiano RIACE (Renal Insufficiency And Cardiovascular Events) (ClinicalTrials.gov, NCT00715481 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00715481>), uno studio osservazionale, prospettico, di coorte sul GFR come predittore indipendente di morbidità e mortalità cardiovascolare e *outcome* renale nel diabete di tipo 2. I dati sono stati raccolti in maniera consecutiva presso 19 centri diabetologici universitari o ospedalieri negli anni 2007-2008. I 15.773 pazienti della coorte del RIACE avevano una età media di $66,0 \pm 10,3$ anni, una durata media di malattia di $13,2 \pm 10,2$ anni e un rapporto maschi/femmine di 57/43; i soggetti arruolati erano in buon controllo per i principali fattori di rischio CV, ovvero HbA_{1c}, lipidi e pressione arteriosa (Jerums 2009).

Nello studio RIACE, la prevalenza di normo, micro, e macroalbuminuria era del 73,1%, 22,2%, e 4,7%, rispettivamente (Penno 2011). Dei soggetti con normoalbuminuria, il 47,8% aveva livelli di albuminuria compresi nel *range* 10-29 mg/di (cosiddetta *low* albuminuria) e il 52,2% al di sotto di 10 mg/di (cosiddetta *normal* albuminuria). La prevalenza della microalbuminuria in questa coorte è sovrapponibile a quella riscontrata nello studio Diabetes and Informatics (DAI 2001) e nello studio Qualità della cura ed Esiti nel Diabete di tipo 2 (QuED) (De Berardis 2004), ma significativamente minore rispetto a quella osservata nello studio di Casale Monferrato (Bruno 1996), che risale agli anni '90, a conferma del decremento della prevalenza di microalbuminuria già emerso nel DAI e nel QuED.

Anche la prevalenza della macroalbuminuria è inferiore nel RIACE rispetto allo studio di Casale Monferrato. La prevalenza di macroalbuminuria riscontrata nel RIACE è paragonabile a quella

osservata nel Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) (Bryson 2006) e di poco inferiore a quella del National Evaluation of the Frequency of Renal Impairment coExisting with NIDDM (NEFRON) (Thomas 2006).

La prevalenza delle classi di eGFR 1, 2, 3, e 4-5, calcolata mediante la formula MDRD, era del 29,6%, 51,7%, 17,1%, e 1,6%, rispettivamente. Combinando i valori di albuminuria ed eGFR, secondo la classificazione NKF/KDOQI, il 62,5% dei pazienti non aveva CKD, mentre il 6,8%, 12,0%,

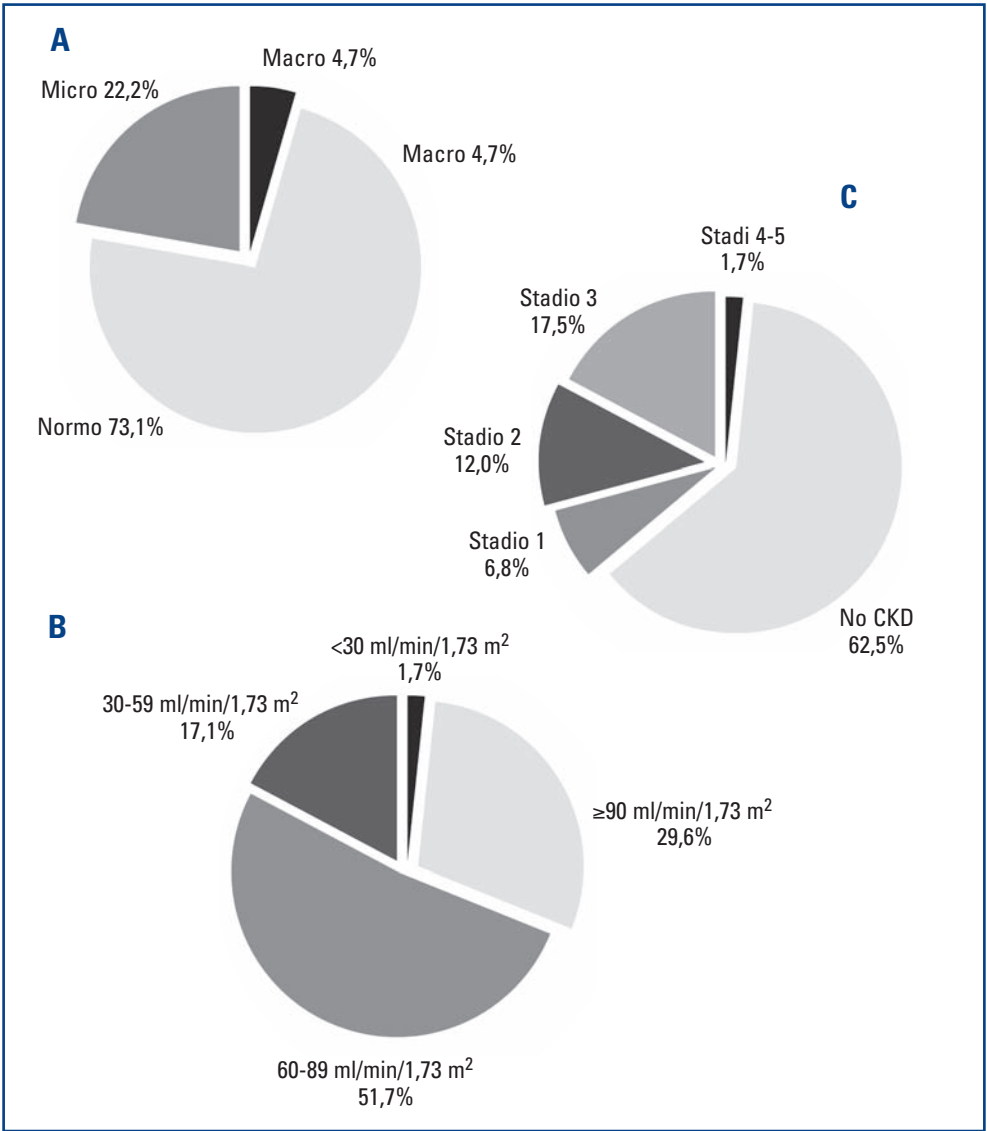


Figura 1. Prevalenza delle categorie di albuminuria (A), di eGFR (B) e degli stadi di CKD (C) nella coorte di pazienti italiani con diabete di tipo 2 dello studio RIACE

17,1% e 1,6% risultava avere una CKD di stadio 1, 2, 3, e 4-5, rispettivamente (vedi la figura 1). È interessante notare che, sebbene la prevalenza di albuminuria e retinopatia aumentasse con la riduzione dell'eGFR, dei pazienti con eGFR ridotto (ovvero $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ben il 56,6% non aveva albuminuria e il 43,2% non aveva né albuminuria né retinopatia, mentre solo il 18,2% era portatore di entrambe. Questo dato contrasta con la visione tradizionale della storia naturale della nefropatia diabetica, in cui la microalbuminuria rappresenta caratteristicamente il primo segno di danno renale e può eventualmente progredire a macroalbuminuria, che predice il successivo declino del GFR. In realtà, anche nei pazienti con diabete di tipo 1 di lunga durata, una perdita di GFR indicativa di danno renale può verificarsi in assenza di albuminuria, come dimostrato dal Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) (Molitch 2010).

Questa evenienza è risultata ancor più frequente nel diabete di tipo 2 ed è anzi andata aumentando nel corso degli anni.

Uno studio trasversale condotto nel periodo 1988-1994 nell'ambito del NHANES III ha mostrato che, nei soggetti con CKD, micro/macroalbuminuria era assente nel 36% dei casi, mentre albuminuria e retinopatia erano entrambe assenti nel 30% dei casi (Kramer 2003).

Studi più recenti dimostrano altresì che la forma non albuminurica di CKD è diventata più frequente di quella albuminurica. È il caso del *follow-up* osservazionale dello UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) (Retnakaran 2006), del NEFRON-11 e dell'Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation (ADVANCE) (Ninomiya 2009), nei quali il 51%, 55% e 62%, rispettivamente, dei soggetti con eGFR ridotto era normoalbuminurico (vedi la tabella 6 a pagina 24). Queste percentuali sono simili a quelle riscontrate nello studio RIACE.

E' verosimile che l'aumentare progressivo della prevalenza di CKD non albuminurica sia da attribuire ai cambiamenti intervenuti nella terapia della nefropatia diabetica. In particolare, si è assistito a un uso sempre crescente di bloccanti del sistema renina-angiotensina (*Renin-Angiotensin System*, RAS), più efficaci nel ridurre l'albuminuria che il declino del GFR, per lo meno nel breve periodo. Nello studio RIACE, il 70,7% dei pazienti era in terapia antipertensiva, mentre il 58,8% assumeva un bloccante del RAS. È quindi possibile che una parte dei pazienti normoalbuminurici con basso eGFR abbiano presentato in precedenza livelli elevati di albuminuria, successivamente regrediti grazie al trattamento con ACE-inibitori o sartani. Più in generale, è possibile che un miglior controllo dei fattori di progressione del danno renale, sulla scorta dei risultati degli studi di intervento intensivo, abbia favorito cambiamenti nella prevalenza di fenotipi diversi che sottendono il danno renale nel diabete di tipo 2.

Lo studio RIACE permette, inoltre, di esplorare in una popolazione italiana la relazione tra CKD e malattia cardiovascolare: ha infatti evidenziato un'associazione tra prevalenza di eventi CV e fenotipo renale (vedi la figura 2 a pagina 25). I pazienti con riduzione dell'eGFR isolata (CKD di stadio ≥ 3 non albuminurica) presentano prevalenza di eventi cardiovascolari (31,6%) più elevata rispetto a quella dei pazienti con albuminuria isolata (CKD di stadio 1-2; 26,9%), ma minore rispetto a quella dei soggetti con albuminuria e ridotto eGFR (CKD di stadio ≥ 3 albuminurica; 44,8%). D'altra parte, sia nello studio di Casale Monferrato, su pazienti con diabete tipo 2 (Bruno 2007) sia in un più recente studio su popolazione generale adulta

Tabella 6. Prevalenza di riduzione della funzione renale in assenza di albuminuria in studi prospettici e trasversali

	numero pazienti	% diabete mellito	anni <i>follow-up</i>	riduzione funzione renale	riduzione della funzione in assenza di albuminuria	riduzione della funzione in assenza di albuminuria e di retinopatia diabetica
UKPDS Diabetes 2006; 55: 1832-39	4.600	100	15	28	51	-
DCCT/EDIC Diabetes Care 2010; 33: 1536-43	1.439	100 (tipo 1)	19	6,2	24	-
MacIsaac RJ et al. Diabetes Care 2004; 27: 195-200	301	100	-	36	39	29
Kramer HJ et al. NHANES III JAMA 2003; 289: 3273-77	1.197	100	-	13	36	30
Thomas MC et al. NEFRON Diabetes Care 2009; 32: 1497-1502	3.893	100	-	23	55	-
Ninimya T et al. ADVANCE J Am Soc Nephrol 2009; 20: 1813-21	10.640	100	-	19	62	-
Bakris GL et al. ACCOMPLISH Lancet 2010; 375: 1173-81	11.482	60	-	9,5	46,8	-
Tube SW et al. ONTARGET/TRASCEND Circulation 1011; 123: 1098-1107	23.422	37	-	24	68	-

(Di Angelantonio 2010), individui con ridotto GFR senza albuminuria presentavano un rischio CV più basso rispetto ai soggetti albuminurici con GFR conservato, in contrasto con i risultati dello studio RIACE.

Inoltre, sempre nello studio RIACE, gli eventi coronarici sono risultati associati in maniera predominante con l'eGFR ridotto, mentre gli eventi cerebrovascolari e gli eventi periferici mostravano una più significativa associazione con i fenotipi albuminurici di CKD, a suggerire che la relazione tra disfunzione renale e malattia CV può presentare specificità per distretto vascolare [Soli-

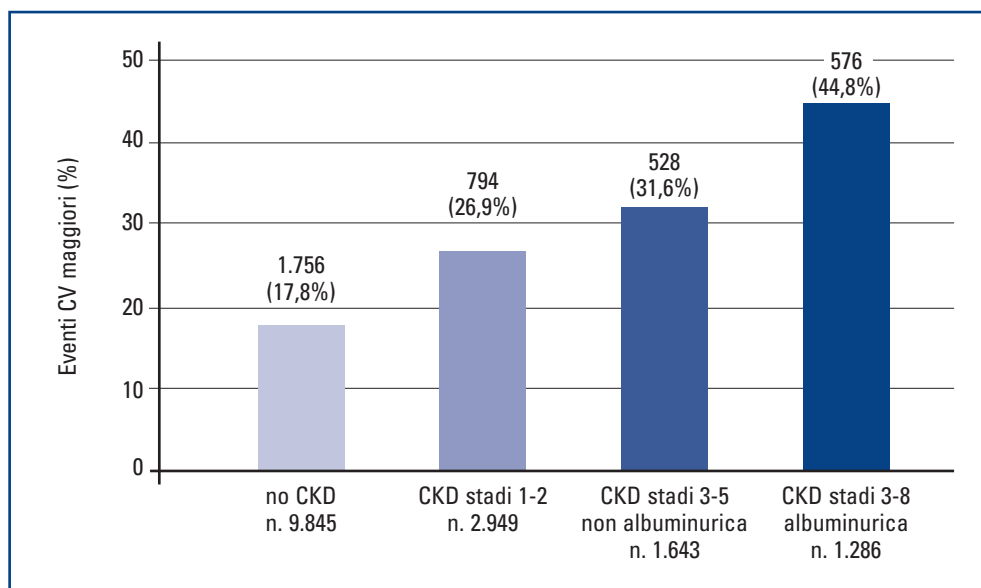


Figura 2. Prevalenza di eventi CV acuti maggiori in base al fenotipo di CKD nella coorte di pazienti italiani con diabete di tipo 2 dello studio RIACE

ni 2012]. In particolare, la stretta relazione tra eventi coronarici e riduzione di GFR potrebbe riflettere la natura bidirezionale delle interazioni tra cuore e rene nel contesto della sindrome cardiorenale, per cui una disfunzione cardiaca può causare un progressivo deterioramento della funzione e, ovviamente, una disfunzione renale può favorire l'aterosclerosi coronarica. Quest'ultimo scenario, inoltre, è in accordo con l'ipotesi che il fenotipo CKD non albuminurico possa sottendere un *background* macroangiopatico piuttosto che microangiopatico.

I risultati del RIACE sono in accordo con i dati del NHANES III, che dimostrano come sia l'incremento dell'albuminuria sia la riduzione dell'eGFR siano associati (con effetto moltiplicativo, pur in assenza di interazione) con un aumentato rischio di malattia CV e di mortalità per tutte le cause (Astor 2008).

Il significato di albuminuria e ridotta funzione renale quali predittori indipendenti di esiti sia CV (ADVANCE, FIELD) sia renali (ADVANCE) è stato confermato anche in recenti studi prospettici sia in popolazioni a elevato rischio cardiovascolare (ADVANCE) sia in quelle a rischio moderato (FIELD) (Drury 2011).

Recenti meta-analisi hanno confermato ed esteso l'associazione indipendente di ridotto GFR ed albuminuria con:

- mortalità per tutte le cause e per eventi CV nella popolazione generale (Matsushita 2010);
- mortalità per tutte le cause e per eventi CV in popolazioni a elevato rischio di CKD: ipertensione, diabete, patologia cardiovascolare (van der Velde 2011);
- esiti negativi renali sia nella popolazione generale sia in popolazioni a elevato rischio di CKD (Gansevoort 2011);
- mortalità ed ESRD in popolazioni con CKD (vedi la figura 3 a pagina 26) (Astor 2011).



Figura 3. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium - collaborative meta-analyses. GFR ridotto e aumentata albuminuria sono (indipendentemente l'uno dall'altra) associati con agli esiti cardiovascolari e renali

Altre procedure diagnostiche

Poiché, dunque, microalbuminuria, proteinuria, ridotto GFR e CKD si associano a una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari, in presenza di queste condizioni è necessario procedere sia alla valutazione e al monitoraggio degli altri fattori di rischio cardiovascolare (fumo di sigaretta, ipertensione, dislipidemia, insulino-resistenza) sia allo screening dell'eventuale danno d'organo in ambito cardiovascolare.

Lo screening delle altre complicanze del diabete, come la retinopatia (la cui coesistenza può confermare indirettamente l'origine diabetica del danno renale, ma rappresenta anche un fattore indipendente di progressione della nefropatia) e la neuropatia somatica e autonoma, completa l'inquadramento diagnostico e risulta utile nel definire il programma di monitoraggio e di intervento. Lo screening delle altre complicanze del diabete deve essere ripetuto, in relazione allo stadio dell'eventuale coinvolgimento, ogni 1-3 anni.

La diagnostica per immagini attuata con mezzi di contrasto, per l'eventuale definizione del danno d'organo, richiede particolare cautela nei diabetici micro o macroalbuminurici, soprattutto in presenza di eGFR <60 ml/min/1,73 m² per l'elevato rischio di insufficienza renale acuta. Tale rischio deve essere considerato soprattutto in occasione di coronarografia, arteriografia periferica o esami tomografici. E' consigliabile ridurre al minimo la quantità di mezzo di

contrasto somministrata e assicurare una adeguata idratazione (1 ml/kg/h nelle 12h precedenti e nelle 24h successive alla procedura; 0,5 ml/kg/h se FE <35% o NYHA >2) (**livello della prova I; forza della raccomandazione A**).

E' opportuno proseguire con la terapia medica ottimizzata (*Optimal Medical Treatment*, OMT) con statine, beta-bloccanti, ACE-inibitori o sartani alla dose raccomandata in relazione all'indicazione clinica (**livello della prova I; forza della raccomandazione A**). E' invece incerta l'efficacia dell'uso, pur consueto, di n-acetilcisteina (600-1.200 mg, 24h prima e per 24h dopo la procedura) o di bicarbonato di sodio 0,84% (1h prima della procedura: bolo pari a peso (kg) x 0,462 mEq; infusione in vena per 6h dopo la procedura: peso (kg) x 0,154 mEq/h) (**livello della prova I; forza della raccomandazione C**).

L'efficacia della profilassi attraverso emofiltrazione in previsione di procedure complesse è incerta (**livello della prova II; forza della raccomandazione D**); l'uso dell'emodialisi non è raccomandato (**livello della prova II; forza della raccomandazione E**).

Se il filtrato glomerulare stimato è <60 ml/min/1,73 m², è importante valutare la presenza di complicanze della CKD (anemia, malnutrizione, iperparatiroidismo, deficit di vitamina D) (vedi la tabella 7).

Tabella 7. Management della CKD nel paziente diabetico

GFR	Raccomandazioni
Tutti i pazienti con CKD	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoraggio almeno annuale di creatinina, AER, potassio
45-60 ml/min/1,73 m ²	<ul style="list-style-type: none"> • Consulenza nefrologica se vi sono incertezze circa l'eziologia della CKD (durata del diabete tipo 1 <10 anni; proteinuria grave, alterazioni morfometriche renali suggestive di altra patologia, ipertensione resistente, rapida caduta del GFR, sedimento urinario attivo) • Considerare la necessità di modificare le terapie e/o di modulare il loro dosaggio • Monitorare il GFR almeno ogni 6 mesi • Monitorare elettroliti, bicarbonato, calcio, fosforo, PTH (ormone paratiroideo), emoglobina ogni anno • Monitorare la disponibilità di vitamina D • Valutare la necessità di studiare la densità ossea • Consulenza dietologica
30-44	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorare il GFR ogni 3 mesi • Monitorare elettroliti, bicarbonato, calcio, fosforo, PTH, emoglobina, albumina, peso corporeo ogni mesi • Considerare la necessità di modificare le terapie e/o di modulare il loro dosaggio • Considerare l'opportunità della vaccinazione per l'epatite B
<30	<ul style="list-style-type: none"> • Stretta collaborazione con il nefrologo

Tabella 8. Alterazioni suggestive di una causa non diabetica della patologia renale nel paziente con diabete

- breve durata della malattia diabetica
- assenza di retinopatia (considerare tuttavia che l'assenza di retinopatia è condizione frequente) (Penno 2012)
- sedimento urinario attivo (persistente ematuria micro o macroscopica, eccetera)
- proteinuria molto elevata
- rapida progressione del danno renale (rapido declino del GFR)
- alterazioni morfometriche renali estranee alla storia naturale della nefropatia diabetica
- coesistenza di malattia sistemica
- ipertensione resistente al trattamento (ipertensione nefro-vascolare, eccetera)
- storia familiare positiva per malattia renale non diabetica (rene policistico, sindrome di Alport, eccetera)

L'opportunità della consulenza di un medico esperto di nefropatia diabetica o di un nefrologo va considerata quando vi sono incertezze circa la eziologia della CKD, quando il GFR è <60 ml/min/1,73 m² o se vi sono difficoltà nella gestione dell'ipertensione, dell'anemia, dell'ipertiroidismo secondario, del metabolismo osseo, dell'equilibrio idro-elettrolitico). La consulenza nefrologica diventa necessaria quando il GFR è <30 ml/min/1,73 m²; una consulenza precoce in questi pazienti ha, infatti, dimostrato di ridurre i costi, di migliorare la qualità della cura e di ritardare l'ingresso in dialisi. Alcune linee guida elencano una serie di condizioni (vedi la tabella 8) che suggeriscono la presenza di una nefropatia non diabetica. In questi casi può essere opportuno ricorrere a una estensiva valutazione nefrologica dalla quale non è escluso il ricorso all'esame biptico. Nella tabella 9 sono riportate le raccomandazioni conclusive e nel box a pagina 29 alcune annotazioni.

Tabella 9. Screening e follow-up della nefropatia diabetica: raccomandazioni conclusive

Diabete mellito tipo 1		Diabete mellito tipo 2
Strumenti	Escrezione urinaria di albumina (A/C ratio) Stima del filtrato glomerulare (eGFR)	
Primo screening	Dopo 3-5 anni dall'insorgenza del diabete	Subito dopo la diagnosi del diabete
Frequenza del follow-up	Valutazione almeno annuale dell'A/C ratio Misurazione della creatininemia e stima dell'eGFR almeno annuale, indipendentemente dal grado di escrezione urinaria di albumina Monitoraggio continuo di A/C ratio e di eGFR per valutare la risposta alla terapia e la progressione del danno renale	

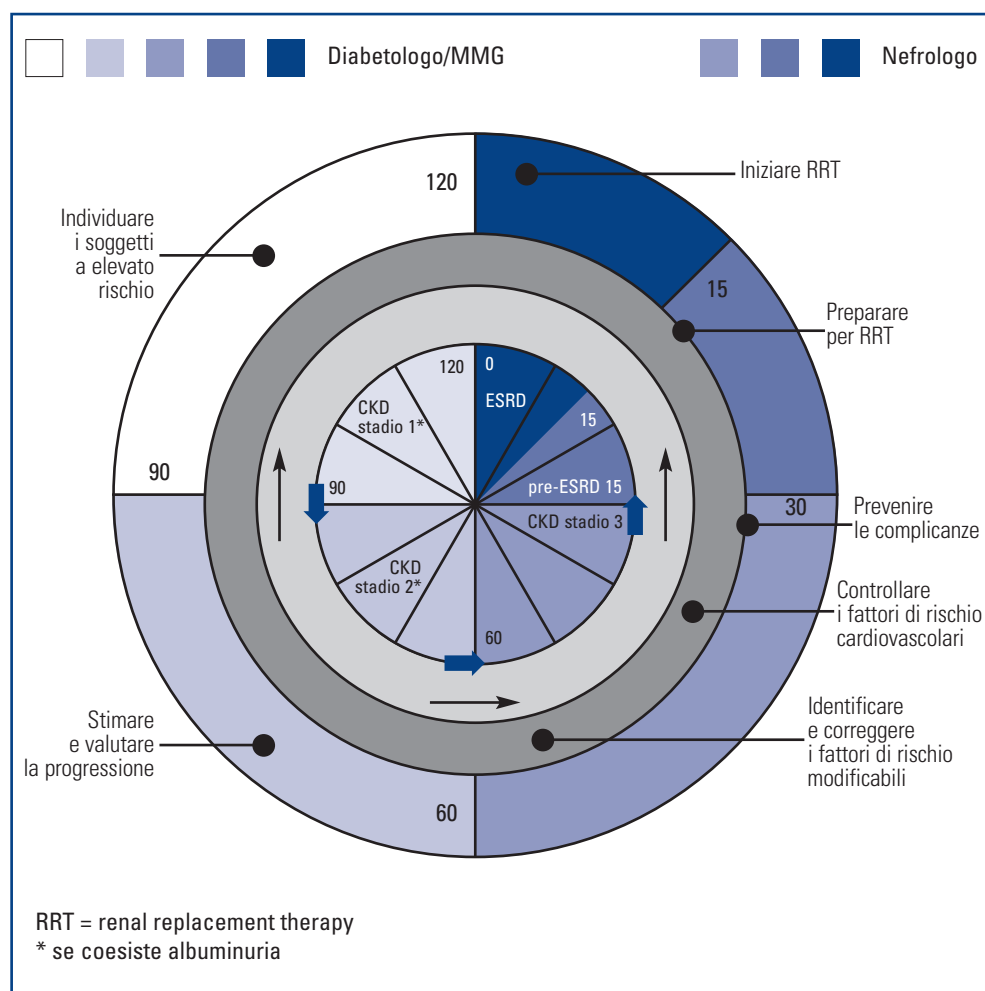


Figura 4. Ruoli del medico di medicina generale (MMG), del diabetologo e del nefrologo nel management della CKD nel paziente con diabete mellito.

Note

- Diabete e ipertensione sono le principali cause di CKD e di ESRD in tutto il mondo (Collins 2012).
- Due processi diversi, albuminurico e non albuminurico, descrivono la progressione del danno renale nel paziente con diabete mellito (*two-dimensional view of nephropathy*) (Levey 2008, Tonelli 2011).
- Sia l'escrezione urinaria dell'albumina sia il GFR devono essere valutati precocemente e periodicamente per individuare i soggetti con nefropatia e definirne lo stadio di progressione (Hemmelgarn 2010).
- Nella valutazione della nefropatia diabetica i ruoli di albuminuria e GFR sono complementari e non competitivi.

- Sebbene l'aumentare dell'albuminuria generalmente preceda il declinare del GFR, molti pazienti seguono la via non-albuminurica verso la compromissione della funzione renale (*non-albuminuric pathway*).
 - Il decorso della patologia renale è simile nel diabete tipo 1 e nel diabete tipo 2. Nel diabete tipo 2 la nefropatia esprime fenotipi più eterogenei.
 - La malattia renale cronica (CKD), caratterizzata da ridotto eGFR e aumentata albuminuria, è associata a esiti sfavorevoli quali aumentata mortalità e aumentata incidenza di eventi cardiovascolari e renali sia nella popolazione generale sia nei diabetici (Packham 2012, Fox 2012, Kashihara 2010).
-

Terapia

Controllo della glicemia

L'iperglicemia è condizione necessaria per lo sviluppo della nefropatia diabetica. Vari sono i meccanismi coinvolti nel determinismo del danno tissutale indotto dall'iperglicemia: aumento del flusso di glucosio attraverso la via dei polioli; aumentata formazione di *advanced glycation end products* (AGEs); aumentata espressione di varie isoforme della protein chinasi C (PKC) e aumentata attività della via delle esosamine (vedi la figura 5). Numerose osservazioni suggeriscono che lo stress ossidativo è il denominatore comune di tali meccanismi coinvolti nello sviluppo e progressione delle complicanze micro e macrovascolari del diabete. L'eccessiva produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) modula l'attivazione di PKC e MAPK (*mitogen-activated protein kinases*) e, quindi, di varie citochine e fattori di trascrizione, che causano l'aumentata espressione di geni che codificano per le proteine della matrice extracellulare (ECM) con progressione verso la fibrosi e il danno d'organo (Kashihara 2010). Verosimilmente, proprio a livello di induzione dello stress ossidativo interviene l'interazione tra fattori emodinamici e disordini metabolici, che, nell'insieme, promuovono l'insorgenza e la progressione della nefropatia diabetica. Molte delle alterazioni metaboliche che sottendono la nefropatia riflettono quelle che intervengono negli altri organi interessati dalle complicanze micro e macrovascolari del diabete, mentre gli aspetti emodinamici, per la peculiarità del circolo renale, sono invece più specifici della complicanza renale.

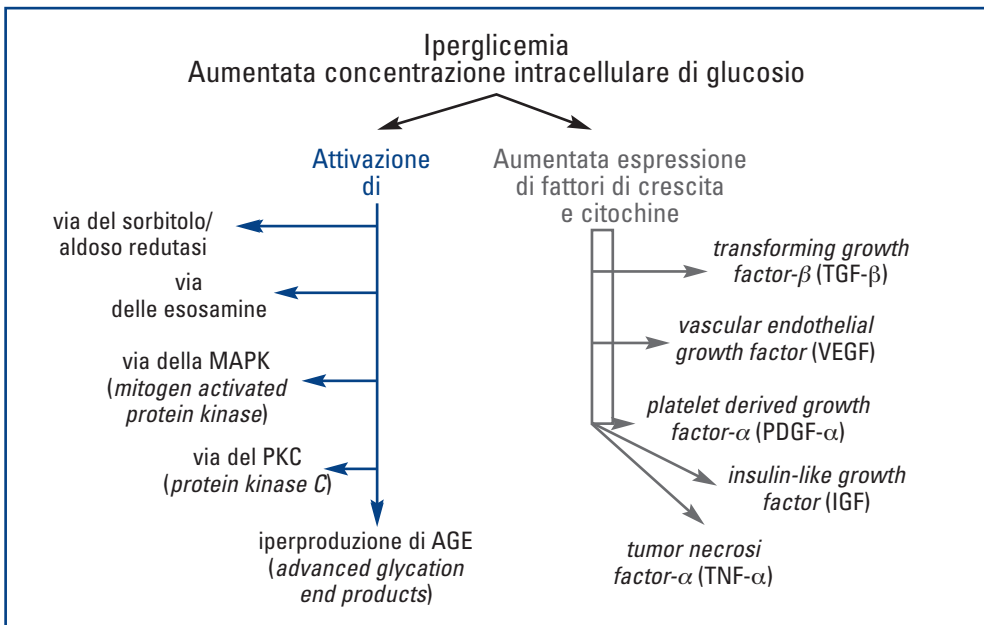


Figura 5. Principali vie metaboliche e meccanismi coinvolti nel determinismo del danno tissutale indotto dall'iperglicemia

Numerosi studi, sia osservazionali sia di intervento, hanno identificato nel controllo della glicemia il più forte fattore di rischio per la comparsa e la progressione della microalbuminuria e della nefropatia. Nel diabete tipo 1 è stata talvolta descritta la presenza di un valore soglia di HbA1c (circa 8%) al di sopra del quale il rischio di microalbuminuria sembra aumentare progressivamente. Tuttavia, dati dello studio EURODIAB (Chaturvedi 2001) e del DCCT (Diabetes Control and Complication Trial, 1993) non confermano l'esistenza di un valore soglia, ma mostrano invece una relazione lineare o esponenziale tra livelli di HbA1c e aumentata AER.

Altrettanto forte è l'associazione tra HbA1c e AER nel diabete tipo 2. Nell'UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) il rischio di microalbuminuria aumenta dell'8% per ogni variazione di 0,9% nei valori di HbA1c (Stratton 2000). Nell'ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities), studio prospettico con 11 anni di *follow-up* in soggetti con diabete tipo 2, una relazione continua emerge tra incidenza di CKD e valori di HbA1c. Inoltre, l'associazione tra livelli di HbA1c e incidenza di CKD è presente nei diversi fenotipi di danno renale, indipendentemente dalla presenza o assenza di albuminuria, di retinopatia, o della combinazione di albuminuria e retinopatia (Bash 2008). Informazioni sul ruolo del controllo glicemico derivano anche dal più recente studio di intervento ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation 2008), in cui sono proprio la microalbuminuria e la proteinuria, tra le espressioni di danno microangiopatico del diabete, a risentire più favorevolmente dell'ottimizzazione del controllo glicemico, il cui ruolo sulla progressione della nefropatia appare invece attenuarsi nelle fasi più avanzate della malattia renale. D'altra parte, nel diabete tipo 1, recenti osservazioni del FinnDiane (Finnish Diabetic Nephropathy Study) riconoscono nei valori elevati di HbA1c un predittore indipendente anche dell'incidenza di ESRD nei soggetti con macroalbuminuria (Forsblom 2011). Analogamente, in pazienti con diabete tipo 2 e CKD (GFR <60 ml/min/1,73 m²), più elevati livelli di emoglobina glicata si associano a una aumentata incidenza di esiti avversi cardiorenali, quali infarto del miocardio, ictus, scompenso cardiaco, raddoppio dei valori di creatinina ed ESRD e di mortalità per tutte le cause (Shurraw 2011). Tuttavia, anche in questo studio, in pazienti con diabete e CKD, analogamente a quanto osservato nell'ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes 2008), livelli di HbA1c <6,5% sono risultati associati a un eccesso di mortalità. Numerosi studi, tra i quali il DCCT (1995), il DCCT/EDIC (Diabetes Control and Complication Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications 2002), l'UKPDS (1998) e il suo *follow-up* osservazionale (Holman 2008), lo studio ADVANCE, lo studio ACCORD e il VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) (Duckworth 2009), hanno dimostrato che il trattamento intensivo dell'iperglicemia può ridurre significativamente il rischio di sviluppare la microalbuminuria e la nefropatia conclamata nei soggetti con diabete tipo 1 (DCCT, DCCT/EDIC) e tipo 2 (UKPDS, ADVANCE, ACCORD, VADT).

Gli obiettivi del controllo glicemico raccomandati dagli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito su indicazione dell'American Diabetes Association e dell'European Diabetes Policy Group, sono riportati nella tabella 10 a pagina 33.

La terapia ipoglicemizante deve, quindi, mirare a mantenere valori glicemici normali sia a digiuno sia nella fase post-prandiale e valori di HbA1c <7%.

Sebbene i livelli di HbA1c intorno al 7% si associno a una riduzione dell'incidenza delle complicanze microvascolari (DeFerrari 1997), nessuna soglia può essere identificata nella correlazione

Tabella 10. Obiettivi glicemici in diabetici adulti di tipo 1 e 2

Parametro	Obiettivi
Emoglobina glicata A1c	<7,0% (<6,5% in singoli pazienti)*
Glicemia a digiuno e pre-prandiale	90-130 mg/dl°
Glicemia post-prandiale [§]	<180 mg/dl°
* Facendo riferimento ai valori di 4,0-6,0% della popolazione non diabetica, con il metodo utilizzato dal DCCT.	
§ La misurazione della glicemia post-prandiale deve essere effettuata 2 ore dopo l'inizio del pasto.	
° Valori a digiuno <110mg/dl e valori post-prandiali <145 mg/dl sono perseguibili nel diabete di tipo 2 (IDF 2005).	

tra HbA1c e incidenza delle complicanze e non è individuabile, né nel diabete tipo 1 né in quello di tipo 2, alcun valore di emoglobina glicata al di sotto del quale ogni ulteriore riduzione non si associ a nuovi benefici in termini di riduzione del rischio microvascolare.

Anche il controllo della glicemia post-prandiale è un aspetto importante del controllo glicemico in quanto fattore di rischio indipendente per le complicanze del diabete (Zimmerman 2001). La glicemia post-prandiale, infatti, non solo si correla meglio della glicemia a digiuno con i livelli di HbA1c, ma un suo valore elevato si associa allo sviluppo di nefropatia nel DM tipo 1; si correla, inoltre, con l'aumento dello stress ossidativo e rappresenta nel DM tipo 2 un importante fattore di rischio per la patologia macrovascolare (Palumbo 2001).

Ottimizzare la glicemia è di primaria importanza nella prevenzione delle complicanze cardiovascolari, renali e retiniche nel paziente con diabete di tipo 1 (Lachin 2008, White 2008). Nei soggetti con diabete di tipo 2, sia i livelli ottimali di controllo glicemico che le modalità per ottenerli sono controversi. Mentre nell'UKPDS benefici a lungo termine del controllo glicemico intensivo precoce su morbidità e mortalità emergono 10 anni dopo il completamento dello studio, tre studi più recenti, più ampi, ma con più breve *follow-up* ed eseguiti in pazienti con diabete tipo 2 di lunga durata, non mostrano benefici dello stretto controllo glicemico sugli esiti cardiovascolari. Questi studi sono l'ACCORD, l'ADVANCE e il VADT. Ancor più recentemente, il General Practice Research Database (Currie 2010) dimostra che non solo i più elevati livelli di HbA1c, ma anche i più bassi sono associati a un aumento della mortalità per tutte le cause e degli eventi cardiaci. La più bassa mortalità e la minor incidenza di eventi era osservata infatti per valori di HbA1c di 7,5%. I benefici dell'ottimizzazione del controllo glicemico sugli eventi cardiovascolari e sulla mortalità rimangono quindi controversi (Turnbull 2009).

Convincenti sono invece le dimostrazioni di efficacia dello stretto controllo glicemico sulle complicanze microvascolari, soprattutto sulla nefropatia, quasi che gli effetti del controllo glicemico debbano ipoteticamente essere considerati separatamente per le complicanze micro e macrovascolari del diabete di tipo 2 (Ismail-Beigi 2011).

In questo contesto, si collocano le più recenti raccomandazioni per il controllo della glicemia nel paziente con diabete tipo 2. L'American Diabetes Association (ADA) e la European Association for the Study of Diabetes (EASD) hanno infatti emanato un *position statement* congiunto di aggiornamento sulla gestione dell'iperglicemia nel diabete di tipo 2. Questo documento, pubblicato contemporaneamente su Diabetes Care e su Diabetologia (Inzucchi 2012), costituisce non

solamente una revisione dell'algoritmo precedente (Nathan 2009), ma anche un cambiamento paradigmatico nel modo di concepire la cura del diabete: l'aspetto ripetutamente enfatizzato è infatti la *patient-centred care*.

Così, il nuovo documento è meno prescrittivo e algoritmico e più attento, attraverso la personalizzazione degli obiettivi e degli strumenti terapeutici, alle esigenze di ciascun soggetto rispetto alle scelte possibili. Infatti, un controllo più stretto della glicemia deve essere dedicato agli individui con durata più breve di malattia, valori basali inferiori di HbA1c e senza precedenti cardiovascolari.

Pur ribadendo un target generale di HbA1c <7,0% (corrispondenti a valori medi di glicemia basale <130 mg/dl e di glicemia post-prandiale <180 mg/dl), viene consigliato il perseguimento di obiettivi anche più stringenti (per esempio HbA1c 6,0-6,5%) in soggetti selezionati e di target meno ambiziosi (per esempio HbA1c 7,5-8,0%) per gli individui con pregresse ipoglicemie gravi, limitata aspettativa di vita, complicanze micro- o macrovascolari in stadio avanzato, comorbidità gravi e per quelli scarsamente motivati (o con una fragile rete assistenziale) figura 6 a pagina 35.

In questa *consensus*, così come in più recenti linee guida (Garber 2013), è in primo piano la raccomandazione di intervenire sullo stile di vita (ottimizzazione del peso, alimentazione corretta, attività fisica). Viene ammessa la possibilità, per i soggetti più motivati o vicini al target (HbA1c <7,5%) di tentare di centrare l'obiettivo con la sola modificazione dello stile di vita, per un periodo di 3-6 mesi; in tutti gli altri casi viene proposto di iniziare la terapia farmacologica, preferendo la metformina come farmaco di prima linea. La scelta tra le varie successive possibilità di intervento, più spesso in combinazione, deve basarsi sulle caratteristiche della molecola e del paziente da trattare, sulla praticità di somministrazione, sul profilo di sicurezza e sui costi. L'avvio della terapia insulinica dovrebbe invariabilmente prevedere (nell'opinione degli autori) l'impiego di un'insulina basale, riservando gli schemi multi-iniettivi o la combinazione insulina/incretino mimetici a un'eventuale tappa successiva.

Controllo glicemico e microalbuminuria

Già negli anni novanta, la metanalisi di Wang dimostrava che il rischio di progressione della nefropatia in diabetici di tipo 1 con normoalbuminuria (80%) o microalbuminuria (20%) può essere ridotto dal controllo glicemico intensivo (*odds ratio* 0,34, limiti di confidenza al 95% da 0,20 a 0,58); il buon controllo glicemico è inoltre in grado di ridurre significativamente la progressione delle alterazioni morfologiche glomerulari in diabetici di tipo 1 microalbuminurici (Bangstad 1994).

Il controllo glicemico intensivo riduce il rischio di microalbuminuria nel diabete di tipo 1 così come in quello di tipo 2. Sono ben noti i risultati del DCCT che, in un *follow-up* di 9 anni, ha dimostrato in maniera chiara come, in pazienti con diabete di tipo 1, il trattamento insulinico intensivo (glicemia media 155 mg/dl; HbA1c 7,2%) rispetto alla terapia convenzionale (HbA1c 9,1%) riduca del 39% (limiti di confidenza al 95% da 21 a 52%) il rischio di microalbuminuria ($p=0,001$) e del 54% (limiti di confidenza al 95% da 19 a 74%) il rischio di proteinuria ($p=0,006$). In particolare, per ogni riduzione dell'1% dell'HbA1c, il rischio di nefropatia si riduce del 22% nella coorte in prevenzione primaria e del 28% nella coorte in prevenzione secondaria. D'altro canto, il 16% dei

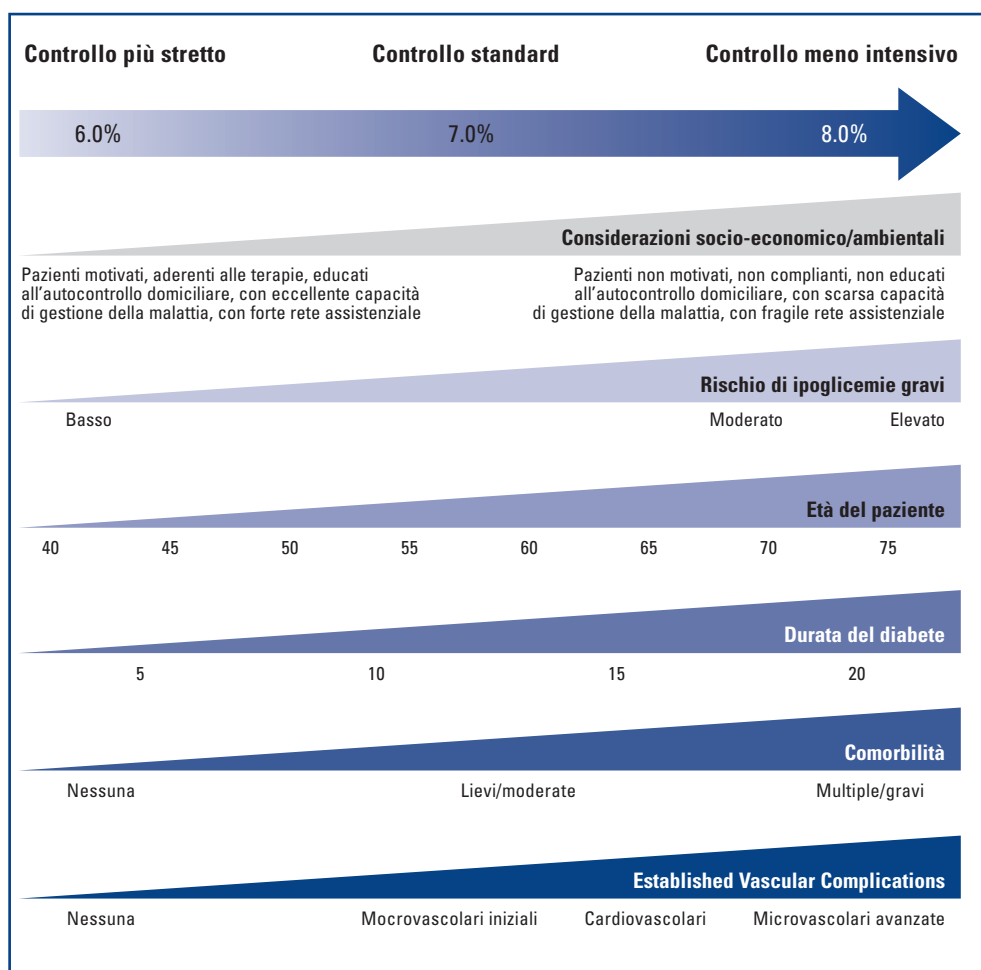


Figura 6. Definizione degli obiettivi del controllo glicemico e delle strategie terapeutiche: elementi decisionali

soggetti in prevenzione primaria e il 26% di quelli in prevenzione secondaria sviluppano microalbuminuria nonostante nove anni di trattamento intensivo. Il beneficio registrato nel DCCT, peraltro, si estende nel tempo, come dimostrato dal *follow-up* dei pazienti arruolati inizialmente nel DCCT e seguiti negli anni successivi nello studio EDIC 2000 e 2003.

Nel DCCT/EDIC, infatti, a 8 anni dalla conclusione del DCCT, nonostante non ci fosse più alcuna differenza in termini di emoglobina glicata tra i due bracci di intervento (7,9 *vs* 8,3% un anno dopo il termine del DCCT; 8,2 *vs* 8,1% dopo 5 e 7 anni), i pazienti che nel DCCT erano stati randomizzati alla terapia insulinica intensiva, registravano ancora un rischio di microalbuminuria ridotto del 49%.

Inoltre, a supporto dell'utilità del controllo glicemico anche in questa fase di malattia renale, è do-

cumentata, dopo 10 anni di euglicemia ottenuta con il trapianto isolato di pancreas in pazienti con diabete mellito di tipo 1, la regressione delle lesioni glomerulari (e della nefropatia) (Fioretto 1998). L'UKPDS ha dimostrato che anche nei pazienti con diabete di tipo 2 il controllo glicemico intensivo si associa, in un *follow-up* di 9 anni, a una riduzione del 24% del rischio di sviluppare microalbuminuria, se i livelli di HbA1c scendono da 7,9 a 7,0%. Tali effetti sono stati confermati a 10 anni dalla sospensione dello studio nell'analisi di *follow-up*; questa osservazione conferma nel diabete tipo 2 il cosiddetto effetto di memoria metabolica (*legacy effect*) già documentato per il diabete di tipo 1 dal DCCT/EDIC.

L'analisi epidemiologica dell'UKPDS dimostra, inoltre, una relazione continua tra incidenza di complicanze microvascolari e glicemia, così che ogni riduzione di un punto percentuale della HbA1c si associa a una riduzione del 35% del rischio microvascolare. I dati dell'UKPDS, sono stati confermati nel piccolo studio Kumamoto su pazienti giapponesi con diabete tipo 2 (Shichiri 2000), che ha dimostrato effetti favorevoli del controllo glicemico nella progressione da normo a micro a macroalbuminuria. Più recentemente, sono stati pubblicati i risultati dell'ADVANCE, studio randomizzato e controllato che aveva come obiettivo primario quello di verificare, in una popolazione di 11.140 pazienti con diabete tipo 2, l'efficacia del buon controllo glicemico su un *outcome* composito macro e microvascolare.

L'ADVANCE ha confermato l'efficacia della riduzione dei valori dell'HbA1c sul rischio di sviluppare la nefropatia diabetica. Infatti, i pazienti in trattamento ipoglicemizante intensivo, che prevedeva principalmente l'utilizzo della gliclazide a rilascio modificato, avevano una riduzione sia del rischio di sviluppare la microalbuminuria (HR 0,91; $p=0,02$) sia del rischio di nuova comparsa o peggioramento della nefropatia conclamata (HR 0,79; $p=0,006$). Questo studio non documentava, invece, alcun effetto positivo sul raddoppio dei livelli della creatinina sierica, mentre mostrava un trend verso la riduzione della necessità di trattamento renale sostitutivo o di morte per cause renali (HR 0,64; $p=0,09$). Pazienti con diabete tipo 2 sono stati arruolati anche negli studi ACCORD (Ismail-Beigi 2010) e VADT. In entrambi i *trial* l'ottimizzazione del controllo glicemico si è dimostrato efficace nel ridurre il rischio di comparsa di microalbuminuria. In particolare, nell'ACCORD l'intensificazione del controllo glicemico riduceva il rischio di microalbuminuria del 25%.

Controllo glicemico e nefropatia

L'efficacia di un buon controllo glicemico nel ridurre l'incidenza di nefropatia conclamata in pazienti con microalbuminuria è meno chiara. Nel diabete di tipo 1, un'associazione tra aumento dell'HbA1c e velocità di declino del GFR è stata più volte descritta (Breyer 1996, Alaveras 1997, Parving 2001). Un più recente studio prospettico (Hovind 2001) ha riportato velocità di declino del GFR molto diverse ($p<0,001$) in diabetici di tipo 1 che presentavano contemporaneamente valori di pressione arteriosa e HbA1c inferiori alla mediana (rispettivamente 102 mmHg e 9,2%; GFR -1,5 ml/min/anno) rispetto a coloro che avevano valori superiori alla mediana dei due parametri (GFR -6,2 ml/min/anno). Sebbene nel DCCT non sia stata documentata una differenza nel rischio di progressione da micro a macroalbuminuria tra i due bracci dello studio, nell'EDIC è stata invece dimostrata una riduzione dell'84% del rischio di progredire verso la macroalbuminuria

($p < 0,001$). Dopo 30 anni di *follow-up*, l'incidenza cumulativa di retinopatia proliferante, nefropatia e malattia cardiovascolare era rispettivamente pari a 50%, 25% e 14% nel gruppo DCCT in terapia convenzionale e 21%, 9% e 9% nel gruppo DCCT in terapia intensiva (DCCT/EDIC 2009). Più recentemente, il DCCT/EDIC ha dimostrato in un *follow-up* di 15 anni, l'efficacia del pregresso controllo glicemico intensivo nel favorire la regressione a normoalbuminuria (HR 2,16) e nel ridurre la progressione a macroalbuminuria (HR 0,61) in pazienti con DM di tipo 1 e microalbuminuria (de Boer 2011). Inoltre, ancora il DCCT/EDIC, in un *follow-up* medio di 22 anni, dimostra che il pregresso controllo glicemico intensivo si associa a una riduzione del 50% (limiti di confidenza al 95% da 18 a 69%) del rischio di raggiungere un GFR inferiore a 60 ml/min/1,73 m² (DCCT/EDIC 2011).

Nel diabete tipo 2, l'UKPDS ha mostrato come, durante i 15 anni di osservazione, si aveva un effetto benefico sia sullo sviluppo della macroalbuminuria (HR 0,66) sia sul raddoppio della creatinina serica (HR 0,26). Malgrado il piccolo numero di pazienti con diabete tipo 2 e microalbuminuria, anche lo studio Kumamoto conferma l'efficacia del trattamento insulinico intensivo nel ridurre la progressione verso la nefropatia conclamata.

Nello studio ADVANCE il gruppo di pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 in trattamento intensivo (HbA1c=6,5%) ha presentato una riduzione nell'incidenza di eventi renali del 21% rispetto al gruppo in trattamento standard ($p=0,006$); si è osservata, inoltre, una riduzione del 30% dei nuovi casi di macro-albuminuria e una riduzione del 36% dell'incidenza di ESRD.

Il significato del controllo glicemico in pazienti con diabete mellito tipo 2 in relazioni ai vari esiti renali è riassunto nella tabella 11.

I dati esprimono l'*hazard ratio* del controllo glicemico intensivo *vs* quello convenzionale.

I dati in grassetto indicano la significatività dell'effetto.

Tabella 11. Controllo glicemico ed esiti renali nel diabete di tipo 2: risultati dai grandi trial

	ACCORD	ADVANCE	UKPDS	VADT	overall°
HbA1c	-1,01	-0,72	-0,66	-1,16	-0,88
eventi microvascolari maggiori	0,95	0,86	0,75	-	-
eventi renali*	-	0,79	-	0,62	-
incidenza di microalbuminuria	0,79/0,85	0,91	0,67	0,71	0,90 (0,85-0,96)
incidenza di macroalbuminuria	0,68/0,71	0,7	0,66	0,64	-
raddoppio dei livelli di creatinina	1,07/1,04	1,15	0,26	1	1,03 (0,98-1,08)
ESRD	0,95/0,92	0,64	0,73	0,63	

* nuova nefropatia o progressione della nefropatia.

° Boussageon 2011.

Scelta della terapia ipoglicemizzante

Il programma terapeutico definito per il singolo paziente deve permettere di controllare il profilo glicemico circadiano, normalizzando sia la glicemia a digiuno sia la glicemia postprandiale e riducendo l'HbA1c.

Le possibilità di impiego dei farmaci in relazione alla riduzione della funzione renale sono illustrate nelle tabelle 12 e 13 (Scheen 2010, Graefe-Mody 2011). Con il declinare della funzione renale, diventano essenziali sia una accurata selezione degli ipoglicemizzanti orali sia un'appropriate correzione/adeguamento dei dosaggi dei singoli farmaci. La metformina è, a tutt'oggi, considerata l'unico ipoglicemizzante orale capace di conferire effetti cardio-protettivi. Perciò, la conservazione della terapia con metformina nei pazienti con CKD, esposti a elevato rischio cardiovascolare, è da molti raccomandata (Lipska 2011). Il dosaggio della metformina deve essere ridotto per valori di eGFR <45 ml/min/1,73 m², mentre il trattamento deve essere sospeso per livelli <30 ml/min/1,73 m².

Maggior cautela è necessaria nell'impiego delle sulfoniluree, specialmente della glibenclamide e delle glinidi; una riduzione della dose è appropriata per valori di eGFR <60 ml/min/1,73 m². Nessuna riduzione della dose è prevista nel trattamento con pioglitazone, anche se la tendenza a favorire la ritenzione idrica deve indurre cautela. Gli inibitori della alfa-glucosidasi non sono indicati nel trattamento dei pazienti con insufficienza renale per la mancanza di dati relativi alla sicurezza di impiego. La terapia con insulina può diventare di difficile gestione per l'elevato rischio di episodi ipoglicemici. Gli effetti degli analoghi dell'insulina (sia gli *short-acting* sia i *long-acting*) tendono a essere più prolungati nel tempo; riduzioni del 25% delle dosi sono raccomandate nei pazienti con eGFR di 10-50 ml/min/1,73 m², riduzioni del 50% nei soggetti con eGFR <10 -15 ml/min/1,73 m² (Russo 2013) (vedi la tabella 12 a pagina 39).

Particolarmente utile è invece il trattamento con gli incretino-mimetici.

Poche informazioni sono disponibili per gli analoghi del GLP-1.

L'exenatide dovrebbe essere impiegata con cautela nei soggetti con eGFR 30-50 ml/min/1,73 m² ed evitata quando l'eGFR è <30 ml/min/1,73 m² o nei pazienti in ESRD. Analogamente, la liraglutide non è raccomandata nei pazienti con insufficienza renale moderata o grave, inclusi quelli in ESRD.

Gli inibitori DPP-4 sono, al momento, gli ipoglicemizzanti orali più maneggevoli per la terapia dei pazienti con diabete tipo 2 e insufficienza renale.

Sitagliptin, vildagliptin e saxagliptin hanno prevalente eliminazione renale, mentre il linagliptin è prevalentemente eliminato per via entero-epatica. Tutti gli inibitori DPP-4 possono essere liberamente utilizzati nei soggetti con insufficienza renale moderata (stadi 1-2), senza necessità di aggiustamenti nella dose. Tuttavia, per valori di eGFR <50 ml/min/1,73 m², una riduzione della dose è necessaria per tutti gli inibitori DPP-4, con la sola eccezione del linagliptin (vedi la tabella 13 a pagina 39). La dose di sitagliptin deve essere ridotta alla metà (50 mg/di) nei pazienti con insufficienza renale moderata (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²) e ridotta a un quarto (25 mg/di) nei soggetti con CKD grave (eGFR <30 ml/min/1,73 m²). Le dosi di vildagliptin e saxagliptin devono essere dimezzate in presenza di CKD moderata o grave (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (Russo 2013).

Tabella 12. Ipoglicemizzanti orali e analoghi GLP-1: uso in relazione ai livelli di funzione renale

	eGFR >60 ml/min	eGFR 30-59 ml/min	eGFR 30 ml/min	dialisi
insulina	✓	✓	✓ riduzione dose	✓ riduzione dose
metformina	✓	✓ cautela	⊗	⊗
sulfoniluree	✓	cautela	cautela	⊗
glinidi	✓	✓ cautela	cautela	⊗
tiazolidinedioni	✓	✓ cautela	✓ cautela	✓cautela
Inibitori alfa-glucosidasi	✓	✓	⊗	⊗

Tabella 13. Inibitori DPP-4: uso in relazione ai livelli di funzione renale

	eliminazione renale	eGFR >60 ml/min	eGFR 30-59 ml/min	eGFR 30 ml/min	dialisi
sitagliptin	prevalente	100 mg	50 mg	25 mg	25 mg
vildagliptin	intermedia	100 mg	50 mg	50 mg	50 mg cautela
saxagliptin	prevalente	5 mg	2,5 mg	2,5 mg cautela	2,5 mg cautela
linagliptin	bassa	5 mg	5 mg	5 mg	⊗
exenatide	predominante	5-10 mg	cautela	⊗	⊗
liraglutide	intermedia	0,6-1,8 mg	0,6-1,8 mg cautela	⊗	⊗

Non vi sono studi che abbiano dimostrato la superiorità di un trattamento ipoglicemizzante su un altro nella prevenzione della nefropatia o nel rallentamento della sua progressione (Qaseem 2012).

Nello studio ADOPT (A Diabetes Outcomes Prevention Trial) (Lachin 2011), i trattamenti con metformina, glibenclamide e rosiglitazone mostravano effetti sovrapponibili sia sulla progressione da normoalbuminuria ad albuminuria sia sulla progressione da normale GFR a GFR <60 ml/min/1,73 m².

Più recentemente, il Veterans Administration Database, in una coorte di 93.577 diabetici analizzati in maniera retrospettiva, ha dimostrato che il trattamento con sulfoniluree rispetto a quello con metformina o rosiglitazone si associa a un aumento non solo della mortalità, ma anche del rischio di declino dell'eGFR (>25% del valore basale) e di ESRD (Hung 2012).

Tale aumentato rischio è risultato indipendente dalle modificazioni dell'IMC, della PA sistolica e dell'emoglobina glicata (Hung 2013).

Inoltre, mediato dal diverso effetto sul peso corporeo, il trattamento con sulfoniluree (rispetto a quello con metformina) si associa a un aumento dei valori della PA sistolica (Roumie 2012).

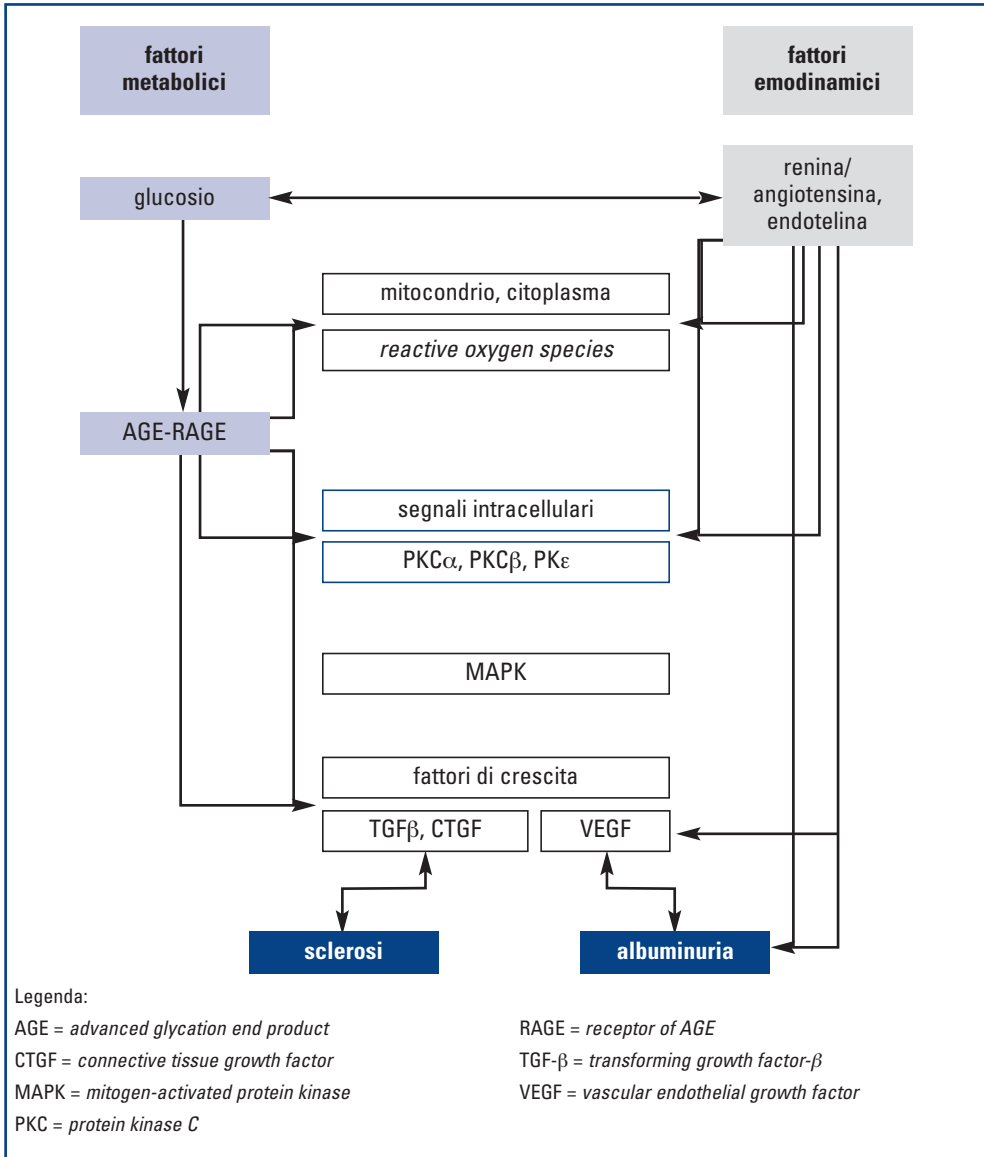
Controllo della pressione arteriosa

Le alterazioni emodinamiche intraglomerulari

L'iperglicemia si associa a caratteristiche modificazioni dell'emodinamica renale e glomerulare che sono implicate nella patogenesi della nefropatia diabetica. L'iperglicemia determina una riduzione delle resistenze e quindi una vasodilatazione dell'arteriola afferente al glomerulo. Ne conseguono aumento del flusso plasmatico renale e, poiché il tono dell'arteriola efferente diminuisce meno di quello dell'arteriola afferente, anche aumento del gradiente pressorio transglomerulare. L'insieme di questi meccanismi configura un'alterazione dell'auto-regolazione del flusso plasmatico renale, cioè degli automatismi in base ai quali le variazioni di tono delle arteriole regolano il flusso plasmatico renale in rapporto alle variazioni della pressione arteriosa sistemica. L'aumento della pressione intraglomerulare è amplificato dalla coesistenza di ipertensione arteriosa proprio perché sono insufficienti gli automatismi di autoregolazione del flusso. Molte delle alterazioni metaboliche che sottendono la nefropatia riflettono quelle che intervengono in altri organi interessati dalle complicanze del diabete; gli aspetti emodinamici sono invece più specifici della complicanza renale. Nelle fasi iniziali si osserva un incremento della velocità di filtrazione glomerulare (GFR) la cui presenza, almeno nel diabete tipo 1, è stata recentemente associata a un aumento di più di due volte del rischio di sviluppare micro o macroalbuminuria (Jerums 2010). A lungo andare, l'aumento della pressione intraglomerulare comporta un danno pressorio/emodinamico alle pareti dei capillari glomerulari con meccanismi simili a quelli associati al danno metabolico (vedi la figura 7 a pagina 41).

Molti fattori sono coinvolti nella patogenesi dei difetti di autoregolazione: prostanoidei, ossido nitrico, VEGF, TGF- β 1, sistema renina-angiotensina e, in particolare, l'angiotensina II. Queste iniziali modificazioni emodinamiche facilitano il *leakage* dell'albumina a livello dei capillari glomerulari, ma anche l'ispessimento delle membrane basali e le alterazioni morfo-funzionali a livello dei podociti. Il VEGF, fattore iperpermeabilizzante e angiogenico iperespresso a livello dei podociti, è probabilmente il principale mediatore dell'aumentata permeabilità all'albumina. Alterazioni a livello dell'endotelio fenestrato, anomalie di composizione della matrice extracellulare delle membrane basali glomerulari, riduzione del numero dei podociti (apoptosi), della densità dei pedicelli e del contenuto in nefrina degli *slit diaphragm* caratterizzano la podocitopatia diabetica che si manifesta clinicamente con albuminuria e proteinuria (Ziyadeh 2008). Molte di queste modificazioni sono mediate dall'angiotensina II, la cui espressione a livello del glomerulo è stimolata dall'iperglicemia, ma anche dal carico emodinamico e dalla stessa proteinuria. L'angiotensina II induce la produzione di VEGF a livello dei podociti, riduce l'espressione della nefrina, stimola la sintesi di TGF- β 1 portando ad apoptosi dei podociti, promuove lo sviluppo della glomerulosclerosi (Ziyadeh 2008 bis).

L'albuminuria, inoltre, induce infiammazione tubulo-interstiziale, fibrosi e atrofia tubulare. Oltre agli effetti diretti dell'albuminuria sulle cellule tubulari, le modificazioni della barriera di ultrafiltrazione e la stessa angiotensina II portano a un aumentato riassorbimento tubulare di fattori di crescita (TGF- β 1 e *insulin-like growth factor*) a cui consegue un aumento della produzione di citochine proinfiammatorie e profibrotiche nelle cellule tubulari. Ne derivano migrazione di macrofa-

Figura 7. Fattori emodinamici e disordini metabolici e nefropatia diabetica

gi e altre cellule infiammatorie nell'interstizio tubulare, aumentata sintesi e ridotto turnover della matrice extracellulare e fibrosi interstiziale. A questo processo concorrono le cellule dell'epitelio tubulare (Liu 2010): in presenza di elevate concentrazioni di angiotensina II e TGF- β 1, le cellule tubulari tendono a modificare il loro fenotipo trasformandosi in fibroblasti, un processo definito transizione epitelio-mesenchimale (*epithelial to mesenchymal transition*, EMT) che contribuisce alla fibrosi interstiziale e all'atrofia tubulare per impoverimento della componente epiteliale.

La pressione arteriosa

Oltre all'iperglicemia, l'altro fondamentale, ma controverso, fattore coinvolto nell'induzione e nella progressione della nefropatia diabetica è l'ipertensione sistemica.

Nei diabetici di tipo 1 dello studio EURODIAB, l'albuminuria (AER) media risulta normale (<20 µg/min) o, comunque, aumenta impercettibilmente per valori di pressione arteriosa diastolica inferiori alla mediana (75-80 mmHg), ma aumenta progressivamente per valori di pressione diastolica superiori alla mediana (Stephenson 1995). Tuttavia, mentre stretta è l'associazione tra albuminuria e pressione arteriosa negli studi trasversali, spesso il ruolo della pressione sistolica e diastolica rimane elusivo negli studi prospettici (Chaturvedi 2001).

Nell'EURODIAB Prospective Complications Study, infatti, fattori di rischio indipendenti per l'incidenza di microalbuminuria (12,6% in 7,3 anni) sono stati l'HbA1c (HR 1,57), i valori basali di albuminuria (HR 1,45), i trigliceridi (HR 1,31) e il rapporto vita/fianchi (HR 1,27), ma non la pressione sistolica (Chaturvedi 2001).

Nello stesso studio, fattori di rischio indipendenti per la progressione da micro a macroalbuminuria erano l'HbA1c, l'AER basale e il peso, ma non la pressione sistolica o il fumo; fattori associati in maniera indipendente con la regressione da micro a normoalbuminuria erano la durata del diabete, l'AER basale, il rapporto vita/fianchi, ma non la pressione sistolica o il fumo (Giorgino 2004). HbA1c, AER, rapporto vita/fianchi, IMC e fumo di sigaretta, ma non i parametri pressori, sono stati inclusi in un algoritmo di predizione della microalbuminuria recentemente proposto per il diabete di tipo 1 (Vergouwe 2010).

E' ipotizzabile che i valori della pressione sistemica non riflettano strettamente i livelli pressori intraglomerulari, modificati dalle alterazioni emodinamiche che caratterizzano le fasi più precoci della glomerulopatia diabetica.

E' inoltre possibile che le iniziali modificazioni della pressione sistemica siano così modeste da non essere facilmente rilevabili attraverso la misurazione clinica della pressione arteriosa, mentre il monitoraggio circadiano potrebbe essere necessario per evidenziare la relazione tra pressione arteriosa e albuminuria. Infatti, in soggetti con diabete di tipo 1, uno studio prospettico ha dimostrato che, indipendentemente da HbA1c e AER basale, l'aumento di 1 mmHg nella pressione diastolica *day-time*, aumenta il rischio di microalbuminuria dell'11% (Marcovecchio 2009).

L'ipertensione arteriosa rappresenta un fattore di rischio indipendente per microalbuminuria nell'ampia coorte di pazienti con diabete di tipo 2 dello studio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) del 2000 e l'analisi epidemiologica dell'UKPDS (Adler 2000) dimostra una relazione continua tra complicanze microvascolari e valori pressori, così che per ogni riduzione di 10 mmHg della pressione sistolica si registra una riduzione del 13% delle complicanze microvascolari. Nel multi-etnico studio DEMAND (Developing Education on Microalbuminuria for Awareness of renal and cardiovascular risk in Diabetes) che ha arruolato 24.151 pazienti con diabete di tipo 2, HbA1c, pressione arteriosa sistolica, etnia, retinopatia, durata del diabete, funzione renale, BMI e fumo di sigaretta erano fattori di rischio indipendenti di microalbuminuria (Parving 2006).

Forte e ampiamente documentata in entrambi i tipi di diabete è la relazione tra pressione arteriosa sistemica e declino della funzione renale (Baba 1997). E' infatti possibile disegnare una stret-

ta regressione positiva tra pressione arteriosa e velocità di declino del GFR quando i valori medi di pressione arteriosa osservati nei singoli studi di intervento su diabetici di tipo 1 e di tipo 2 sono correlati ai rispettivi valori medi della velocità di caduta del GFR ($r=0,82$, $p<0,001$), mentre nessuna soglia è individuabile nella relazione che descrive l'impatto della pressione arteriosa sistemica sulla velocità di declino della funzione renale.

Obiettivi del controllo della pressione arteriosa

Ottimizzare il controllo pressorio riduce il rischio e la progressione della nefropatia. L'obiettivo è quello di mantenere la pressione arteriosa a valori $\leq 130/80$ mmHg (alcune linee guida propongono valori $\leq 125/75$ nei pazienti con proteinuria $>1\text{g}/24\text{h}$), utilizzando come farmaci di prima scelta gli ACE-inibitori (ACE-i) o gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARB). Mentre numerose recenti linee guida continuano a proporre come obiettivo nel trattamento dell'ipertensione quello di raggiungere valori di PA $<130/80$ mmHg (Baba 1997) o vicini a $130/80$ mmHg (CDA 2013), il Position Statement dell'ADA del gennaio 2013 indica come obiettivo per il trattamento dell'ipertensione valori $<140/80$ mmHg. Quest'ultima indicazione è stata in gran parte indotta dai risultati dello studio ACCORD (Cushman 2010) che ha confrontato gli effetti del trattamento anti-ipertensivo con target di PA sistolica <140 mmHg con quelli di un target <120 mmHg. L'esito primario composito di infarto del miocardio, ictus e mortalità cardiovascolare, non è risultato significativamente diverso nei due gruppi di trattamento; solo l'incidenza di ictus, un esito prespecificato, era ridotta del 41% nel gruppo il cui obiettivo era quello di raggiungere valori di PA sistolica <120 mmHg. Aumentavano effetti collaterali quali ipotensione, iperkaliemia e riduzione della funzione renale. Le osservazioni dello studio ACCORD sono sostenute da due recenti metanalisi che analogamente dimostrano:

- nessuna ulteriore riduzione degli eventi cardiaci è ottenuta dal ridurre la PA sistolica a valori inferiori a 140 mmHg;
- un'ulteriore significativa riduzione dell'incidenza di ictus consegue alla riduzione della PA sistolica a valori <120 mmHg (Bangalore 2011, Rebollo 2011 e 2012). Questo in nessun modo significa che non sia utile raggiungere target pressori più stretti se questi possono essere ottenuti in sicurezza.

Controllo pressorio e prevenzione della microalbuminuria

Secondo quanto riportato dagli studi EUCLID (EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin Dependent Diabetes Mellitus, 1997), RASS (Renin-Angiotensin System Study, 2009) e DIRECT (Diabetic Retinopathy Candesartan Trial), nel diabete di tipo 1, ACE-i e ARB non sono stati efficaci in prevenzione primaria (prevenzione della microalbuminuria). Nel diabete tipo 2 gli studi UKPDS del 1998 (9 anni di *follow-up*), HOPE (2000) e DIRECT hanno dato risultati negativi, mentre risultati positivi in termini di prevenzione primaria sono emersi nell'ADVANCE, nel BENEDICT (Bergamo Nephrologic Diabetic Complications Trial) e, più recentemente, nel ROADMAP (Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention Study).

Nello studio RASS, 285 pazienti con diabete di tipo 1 e normoalbuminuria erano randomizzati a ricevere losartan, enalapril o placebo. Alla fine dello studio, nessuna differenza tra i tre gruppi veniva registrata nei parametri di valutazione dell'istologia renale. L'incidenza cumulativa di microalbuminuria nei 5 anni del *follow-up* era del 6% nei trattati con placebo, del 4% nel gruppo enalapril e del 17% nel gruppo losartan ($p=0,01$). Enalapril e losartan riducevano invece rispettivamente del 65% e 70% la progressione della retinopatia diabetica. Risultati analoghi sulla progressione della retinopatia erano stati precedentemente ottenuti dall'EUCLID in diabetici di tipo 1 trattati con lisinopril (Chaturvedi 1998).

Gli studi DIRECT hanno valutato, in un *follow-up* di 4,7 anni, 3.326 pazienti con diabete tipo 1 e 1.905 di tipo 2 normoalbuminurici assegnati alla terapia con candesartan o con placebo: l'incidenza di microalbuminuria era sovrapponibile nei due gruppi (Bilous 2009). Gli stessi risultati si ottenevano quando i pazienti con diabete dei due tipi venivano analizzati separatamente. In particolare, nei pazienti con diabete di tipo 1, erano associati con l'incidenza di microalbuminuria l'HbA1c basale (OR 1,39), l'AER basale (OR 2,74) e la gravità della retinopatia (OR 1,36), ma non la pressione sistolica. Questo conferma che nei diabetici di tipo 1 normotesi lo stretto controllo glicemico rimane la sola strategia di prevenzione della microalbuminuria di documentata efficacia. Risultati simili sembrano emergere per quanto riguarda i diabetici di tipo 2 normotesi (Tillin 2011).

Nel BENEDICT (Ruggenenti 2004) sono stati reclutati pazienti normoalbuminurici con diabete di tipo 2 e ipertensione arteriosa. Il trattamento con ACE-i (trandolapril o trandolapril e verapamil in combinazione) riduceva da 10,9% a 5,8% l'incidenza cumulativa di microalbuminuria nei 3,6 anni di *follow-up* (estimated acceleration factor 0,44; limiti di confidenza al 95% da 0,27-0,70; $p<0,001$).

Nello studio ADVANCE Blood Pressure (de Galan 2009), più di 11.000 pazienti con diabete di tipo 2 sono stati randomizzati al trattamento con perindopril e indapamide o a placebo. Durante il *follow-up* (4,3 anni), i pazienti in trattamento attivo presentavano valori di pressione arteriosa sensibilmente inferiori rispetto a quelli che ricevevano il placebo (PAS/PAD = 5,6/2,2 mmHg; $p<0,0001$).

Il rischio di sviluppare microalbuminuria era significativamente minore nel gruppo in terapia con perindopril/indapamide (HR 0,79, limiti di confidenza al 95% da 0,73 a 0,86; $p<0,0001$).

Nello studio ROADMAP (Haller 2011), su 4.447 pazienti con diabete di tipo 2, il trattamento con olmesartan ritarda la comparsa della microalbuminuria (vedi la tabella 14 a pagina 45).

Controllo pressorio e prevenzione della macroalbuminuria

Nei pazienti microalbuminurici, l'obiettivo della terapia è prevenire la progressione verso l'albuminuria clinica e favorire la regressione verso la normoalbuminuria (prevenzione secondaria). I pazienti con microalbuminuria devono essere trattati con ACE-i o ARB a prescindere dai livelli pressori. Nei pazienti microalbuminurici con diabete di tipo 1, gli ACE-i (ACE-IDNT 2001) e nei pazienti microalbuminurici con diabete di tipo 2 sia gli antagonisti del recettore dell'angiotensina (IRMA 2 - Irbesartan Microalbuminuria Type 2 Diabetes Mellitus in Hypertensive Patients; MARVAL - MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan Study Investigators 2002)

Tabella 14. Prevenzione della microalbuminuria nel diabete tipo 1 e nel tipo 2: effetti del blocco del RAS

	Tipo di diabete	n.	Ipertensione sì/no	Durata del follow-up	Trattamento	Risultati	Commenti
Ruggerenti P et al. 2004 (BENEDICT)	2	1.204	sì	3,6 anni	ACE-i (trandolapril) vs no ACE-i	ACE-i riducono del 50% il rischio di sviluppare la microalbuminuria	ACE-I riducono l'incidenza di IVS, un forte fattore di rischio CV
Bilous R et al. 2009 (DIRECT Program)	1	3.326	no	4,7 anni	ARB (candesartan) vs placebo	Il trattamento con ARB non riduce l'incidenza di microalbuminuria	ARB riduce l'incidenza, ma non la progressione della retinopatia
	2	1.905	Prevalentemente normotesi	4,7 anni			ARB induce miglioramento della retinopatia
Mauer M et al. 2009 (RASS)	1	285	no	5 anni	ARB (losartan) ACE-i (enalapril) Placebo	Il blocco del RAS non induce benefici funzionali o strutturali a livello renale	Il blocco del RAS riduce il rischio di progressione della retinopatia
de Galan BE et al. 2009 (ADVANCE)	2	7.877	Elevato rischio CV	4,3 anni	ACE-i/ diuretici (perindopril/ indapamide) vs placebo	Riduzione del rischio di microalbuminuria (HR = 0,79)	Riduzione del 21% di tutti gli esiti renali nell'intera popolazione dello studio (n. 11.140)
Haller et al. 2011 (ROADMAP)	2	4.447	Ampio range di valori pressori	3,2 anni	ARB (olmesartan) vs placebo	Il trattamento con ARB ritarda la comparsa di microalbuminuria	Il GFR riduce più rapidamente nei trattati con ARB Il raddoppio della creatinina era simile nei due gruppi L'incidenza di eventi CV (fatali e non) era simile nei due gruppi La mortalità per cause CV era maggiore nei trattati con ARB

sia gli ACE-inibitori (ADVANCE) riducono il rischio di sviluppare proteinuria. Inoltre, nei soggetti con diabete tipo 2 e microalbuminuria, entrambi i bloccanti del sistema renina-angiotensina (RAS) aumentavano la probabilità di regressione verso la normoalbuminuria.

Lo studio IRMA-2 (Irbesartan MicroAlbuminuria) (Parving 2001) ha valutato l'efficacia di irbesartan nel ridurre il rischio di sviluppare proteinuria in 590 pazienti con diabete di tipo 2, ipertensione e microalbuminuria. Nei 2 anni del *follow-up*, irbesartan alla dose di 300 mg/di riduceva significativamente l'incidenza di proteinuria (RRR 70%; $p < 0,001$): con irbesartan 150 mg/di, a parità di livelli di pressione arteriosa, la riduzione del rischio (RRR 39%) era solo marginalmente significativa ($p = 0,08$). La regressione verso la normoalbuminuria era più frequente nel gruppo in trattamento con irbesartan 300 mg/di (34%; $p = 0,006$) rispetto sia ai soggetti trattati con irbesartan 150 mg/di (24%) sia a quelli trattati con placebo (21%). Nel MARVAL (Viberti 2002) 332 pazienti con diabete di tipo 2 e microalbuminuria con o senza ipertensione arteriosa sono stati randomizzati a valsartan 80 mg/di o amlodipina 5 mg/di. *End-point* dello studio era la modificazione percentuale dell'escrezione urinaria di albumina dopo 24 settimane di trattamento: valsartan (sia nei normotesi sia negli ipertesi) riduceva l'AER al 56% del basale, amlodipina solo al 92% del basale ($p < 0,001$). A parità di riduzione dei valori della pressione arteriosa regrediva a normoalbuminuria il 29,9% dei soggetti trattati con valsartan rispetto al 14,5% dei trattati con amlodipina ($p = 0,001$). Infine, anche nell'ADVANCE Blood Pressure, il trattamento con perindopril/indapamide riduceva significativamente la progressione da microalbuminuria a proteinuria (HR 0,69, limiti di confidenza al 95% da 0,52 a 0,91; $p = 0,0074$) e l'incidenza di nuovi casi di proteinuria (HR 0,69, limiti di confidenza al 95% da 0,54 a 0,88; $p = 0,0027$). Inoltre, i pazienti trattati con perindopril/indapamide avevano una maggiore probabilità di regredire dalla micro alla normoalbuminuria (HR 1,15, limiti di confidenza al 95% da 1,04 a 1,27; $p = 0,0067$).

Controllo pressorio e prevenzione dell'ESRD

Nei diabetici con proteinuria l'obiettivo della terapia è prevenire, o rallentare, la progressione verso l'ESRD. In questi pazienti l'intervento più importante è la correzione della pressione arteriosa. Per ottenere questo obiettivo tutte le classi di farmaci antipertensivi possono essere utilizzate in combinazione con i bloccanti del RAS.

Nei pazienti con diabete di tipo 1 e nefropatia avanzata il trattamento con ACE-i è in grado di ridurre il rischio relativo di raddoppiare la creatininemia rispetto al placebo (-48% ; $p = 0,007$). Il declinare della funzione renale (clearance della creatinina) era $11 \pm 21\%$ per anno nel gruppo in trattamento con captopril e $17 \pm 20\%$ per anno nel gruppo placebo ($p = 0,03$). Una riduzione del 50% è stata inoltre rilevata nell'*endpoint* combinato di morte, dialisi e trapianto (Lewis 1993).

Nei pazienti con diabete tipo 2 e proteinuria gli studi RENAAL (Reduction of Endpoints in Non-insulin dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II antagonist Losartan) e IDNT (Irbesartan type 2 Diabetic Nephropathy Trial) hanno dimostrato che il trattamento con ARB riduce il rischio di raddoppio della creatininemia e di progressione verso l'ESRD. Nel RENAAL (Brenner 2001), il trattamento con losartan riduce del 16% l'*endpoint* primario combinato di raddoppio della creatinina, ESRD e morte ($p = 0,02$), del 25% l'incidenza di raddoppio della creatinina ($p = 0,006$), del 28% il rischio di ESRD ($p = 0,002$) e del 32% l'incidenza di scompenso cardiaco

($p=0,005$), senza effetti sulla morbilità e mortalità cardiovascolare o la mortalità per tutte le cause. L'effetto del losartan sull'*endpoint* primario era influenzato da vari fattori.

L'aumento dei livelli sierici di potassio, più frequente nei soggetti trattati con losartan, si associa a un aumentato rischio degli eventi avversi renali (HR 1,22, limiti di confidenza al 95% da 1,00 a 1,50). Questo suggerisce che gli effetti nefroprotettivi degli ARB sono modulati e attenuati dai loro effetti sulla potassiemia (Miao 2011). D'altra parte, l'iniziale caduta del GFR indotta dal trattamento con losartan si associa a lungo termine a una più efficace protezione della funzione renale; in particolare, i soggetti con la più ampia iniziale riduzione del GFR presentavano una successiva più lenta caduta del GFR rispetto ai soggetti con riduzione iniziale moderata o quelli con iniziale aumento del GFR (Holtkamp 2011). Nello studio IDNT (Lewis 2001), in 1.715 diabetici tipo 2 ipertesi con proteinuria, il trattamento con irbesartan si associa a una riduzione del rischio di raddoppio della creatinina, di ESRD e di morte per tutte le cause, pari al 20% rispetto ai soggetti trattati con il placebo ($p=0,02$) e al 23% rispetto ai pazienti trattati con amlodipina ($p=0,006$). Il rischio di raddoppio della creatinina era ridotto rispettivamente del 33% ($p=0,003$) e del 37% ($p<0,001$).

Nei pazienti con diabete tipo 2 e nefropatia avanzata, obiettivo primario per la nefroprotezione è il controllo della proteinuria. Nel RENAAL, dimezzare la proteinuria nei primi 6 mesi di terapia si associa a una riduzione del 36% negli esiti renali e a una riduzione del 45% dell'incidenza di ESRD nei successivi tre anni di *follow-up*: l'albuminuria residua durante la terapia con ARB rimane *marker* di rischio renale altrettanto forte rispetto all'albuminuria basale (de Zeeuw 2004). Risultati simili sono stati ottenuti nell'IDNT dove ridurre del 50% l'albuminuria nei primi 12 mesi di trattamento con ARB si traduce in una riduzione del 56% del rischio di ESRD (Atkins 2005). In realtà, lo studio RENAAL dimostra che sia la riduzione dell'albuminuria sia quella della pressione sistolica sono importanti per la nefroprotezione (Eijkelkamp 2007). Tuttavia, il rischio di ESRD è chiaramente influenzato dalla riduzione dell'albuminuria: infatti, sia l'entità della riduzione della proteinuria sia una minor proteinuria residua sono associate a una più favorevole prognosi renale, indipendentemente dalla riduzione della pressione sistolica e dai livelli di pressione arteriosa ottenuti con il trattamento. Questa osservazione è stata recentemente estesa anche ai soggetti con diabete tipo 2 e microalbuminuria. Nello studio IRMA-2, una più ampia riduzione dell'AER dopo 6 mesi di trattamento con irbesartan ($p=0,0037$), ma non la riduzione della pressione sistolica ($p=0,114$), era associata in maniera indipendente a una minore riduzione dell'eGFR. Analogamente, il rischio di progressione alla proteinuria era inversamente associato alla più ampia riduzione a 6 mesi dell'AER.

Controllo aggressivo della pressione arteriosa e terapie di combinazione

Lo studio ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) ha confrontato la combinazione benazepril/amlodipina con la combinazione benazepril/idroclorotiazide quale trattamento antipertensivo iniziale in 11.506 pazienti a elevato rischio cardiovascolare: di questi, il 60% presentava anche diabete (de Boer 20011). L'incidenza di progressione di CKD (raddoppio della creatinina, eGFR <15 ml/min/1,73 m² o dialisi) era minore nel gruppo in trattamento con benazepril/amlodipina (2,0% *vs* 3,7%; HR 0,52; limiti di confidenza al 95% da 0,41 a 0,65; $p<0,0001$) rispetto al trattamento con benaze-

pril/idroclorotiazide. Risultati sovrapponibili (HR 0,50) sono stati ottenuti nei soggetti con 65 o più anni di età (Bakris 2010). Analogamente, l'incidenza di CKD e mortalità per tutte le cause era minore nei soggetti trattati con la combinazione benazepril/amlodipina (6,0% *vs* 8,1%, HR 0,73; limiti di confidenza al 95% da 0,64 a 0,84; $p<0,0001$). Risultati diversi sono stati tuttavia ottenuti nel sottogruppo di soggetti con CKD; il 50% di questi presentava nefropatia diabetica. In questi pazienti, la progressione di CKD (4,8% *vs* 5,5%; $p=0,48$) e di CKD/mortalità cardiovascolare (8,4% *vs* 9,7%, $p=0,39$) non differiva nei due bracci di trattamento. Nei 2,9 anni del *follow-up*, la velocità di declino dell'eGFR era minore nei soggetti trattati con benazepril/amlodipina sia nell'intera popolazione studiata ($-0,88$ *vs* $-4,22$ ml/min/1,73 m²; $p=0,01$) sia nella coorte con CKD ($-1,6$ *vs* $-2,3$ ml/min/1,73 m²; $p=0,001$). Al contrario, nei pazienti con albuminuria e nei pazienti con albuminuria e CKD la riduzione dell'escrezione urinaria di albumina rispetto al basale era maggiore nei soggetti trattati con benazepril/idroclorotiazide ($-63,8\%$ *vs* $-29,0\%$; $p<0,0001$). Analogamente, era maggiore nei trattati con benazepril/idroclorotiazide la percentuale di pazienti che regredivano da micro a normoalbuminuria (68,3% *vs* 41,7%; $p=0,016$) e di quelli che regredivano da macro a micro o normoalbuminuria (89,6% *vs* 49,7%; $p=0,0012$).

Così, in pazienti ipertesi ed elevato rischio CV (per il 60% diabetici), normo o microalbuminurici il trattamento con la combinazione ACE-i/amlodipina sembra conferire maggiore protezione cardio-renale rispetto al trattamento ACE-i/diuretico tiazidico. Incertezze rimangono invece nei pazienti con nefropatia proteinurica più avanzata. Inoltre, il divergere del comportamento dell'albuminuria (maggior riduzione e quindi maggiori benefici nei soggetti trattati con benazepril/idroclorotiazide) e dell'eGFR (minor riduzione e quindi maggiori benefici nei soggetti trattati con benazepril/amlodipina) osservato nell'ACCOMPLISH deve essere interpretato con cautela (Heerspink 2010). Tale divergente comportamento può essere infatti espressione degli effetti emodinamici del trattamento. Nell'ACCOMPLISH, la combinazione benazepril/idroclorotiazide, ma non quella benazepril/amlodipina, induce una iniziale caduta dell'eGFR nelle prime 12 settimane di trattamento; nel proseguire del *follow-up*, invece, le *slope* di riduzione dell'eGFR erano simili e parallele. L'ipotesi è confermata dal fatto che nello studio ACCOMPLISH, gli effetti favorevoli sull'esito renale consistono nella riduzione dell'incidenza di raddoppio della creatinina (che può riflettere una modificazione emodinamica reversibile), mentre nessuna differenza emerge nell'incidenza di ESRD (eGFR <15 ml/min/1,73 m²) o di dialisi.

Si potrebbe anche ipotizzare che questo meccanismo possa contribuire, almeno in parte, a spiegare i risultati divergenti in termini di caduta del filtrato glomerulare stimato e del controllo dell'albuminuria rilevati sia negli studi in cui sono stati perseguiti più ambiziosi obiettivi di riduzione della pressione arteriosa (ACCORD) sia negli studi in cui si è operato il doppio-blocco del RAS.

Nello studio ACCORD del 2010, il trattamento intensivo della pressione arteriosa (obiettivo PAS <120 mmHg) si associa a riduzione dell'albuminuria ($p<0,001$) e minor incidenza di macroalbuminuria (6,6% *vs* 9,7%; $p=0,009$), ma a più rapida caduta dell'eGFR ($p<0,001$) e maggior incidenza di eGFR <30 ml/min/1,73 m² ($p<0,001$), pur in assenza di differenze nell'incidenza di ESRD. Una recente metanalisi conclude che nei pazienti con diabete di tipo 2, iperglicemia a digiuno o ridotta tolleranza ai carboidrati, un target di PAS di 130-135 mmHg è accettabile. Con obiettivi più aggressivi (PAS <130 mmHg) compare eterogeneità di esiti: il rischio di episodi cerebro-

vascolari continua a diminuire, mentre non si hanno ulteriori benefici sull'incidenza di altri eventi macro e microvascolari (cardiaci, renali e retinici) (Bangalore 2011).

Secondo recenti revisioni della letteratura (Ruggenenti 2010), l'associazione ACE-i/ARB riduce la proteinuria maggiormente della monoterapia (Mann 2008); nello studio ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial), condotto su soggetti a elevato rischio cardiovascolare trattati con ramipril e/o telmisartan, sono, però, emersi effetti negativi sulla funzionalità renale (più rapido declino dell'eGFR), sul rischio di ESRD (raddoppio della creatininemia/dialisi) e sulla mortalità per tutte le cause. Un'analisi *post-hoc* dell'ONTARGET dimostra, inoltre, l'assenza di effetti favorevoli renali e cardiovascolari anche nei soggetti con ridotto eGFR e/o macroalbuminuria (Tobe 2011).

Dati interessanti sono disponibili con i bloccanti della renina impiegati in combinazione con gli ARB. Nello studio AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes), indipendentemente dagli effetti sulla pressione arteriosa, il trattamento con aliskiren in combinazione con losartan si associa a un'ulteriore riduzione del 20% dell'albuminuria in pazienti con diabete di tipo 2, ipertensione e proteinuria (Parving 2008). Gli effetti reno-protettivi di aliskiren sono risultati indipendenti dagli stadi di CKD (Persson 2010) e dai livelli basali della pressione arteriosa (Persson 2011). Tuttavia, è stato prematuramente interrotto per aumentata incidenza di ictus non fatale, complicanze renali, iperpotassiemia e ipotensione nei soggetti trattati con aliskiren, lo studio ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Disease Endpoints) che ha randomizzato ad aliskiren o a placebo 8.600 pazienti con diabete di tipo 2, proteinuria, elevato rischio cardiovascolare e trattamento con ACE-I o ARB con un end-point composito e *follow-up* previsto di 48 mesi con risultati disponibili nel 2013 (Parving 2009, 2011). Dopo 32 mesi di terapia, il 18,3% dei pazienti assegnati ad aliskiren ha presentato eventi cardiovascolari e renali, rispetto al 17,1% dei controlli (HR 1,08; IC 95% da 0,98 a 1,20; $p=0,12$). Non sono state osservate differenze significative rispetto al placebo per tutti i singoli esiti dello studio, inclusi la morte cardiovascolare, l'infarto del miocardio, l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, i livelli di creatinina sierica e lo stadio di CKD (Parving 2012). L'EMA ha controindicato l'uso dell'aliskiren in pazienti con diabete o con insufficienza renale da moderata a grave che già assumono un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina o un bloccante del recettore dell'angiotensina. L'agenzia europea ha anche raccomandato l'inclusione di un'avvertenza in merito al fatto che l'associazione di aliskiren e un ACE-inibitore o un ARB non è raccomandata in tutti gli altri pazienti, perché non si possono escludere eventi avversi.

Anche l'FDA ha aggiornato le indicazioni di aliskiren cui adesso si affiancano la controindicazione dell'uso del farmaco nei pazienti diabetici in combinazione con ACE inibitori o sartani (ARB). Inoltre, l'FDA ha richiesto l'estensione della controindicazione dell'uso di aliskiren a tutti i pazienti con insufficienza renale moderata (eGFR <60 ml/min) che assumono anche ACE inibitori o ARB.

Infine, anche il trattamento con l'antagonista dell'endotelina avosentan, in combinazione con ACE-I o ARB, in pazienti con diabete di tipo 2 e CKD agli stadi 3 e 4, induce un'ulteriore riduzione del 40-50% dell'albuminuria ($p<0,001$) associata, però, a una più rapida caduta dell'eGFR ($-4,08$ vs $-2,50$ ml/min/1,73 m²; $p=0,018$), in assenza di effetti favorevoli renali (raddoppio della creatinina, dialisi, morte per tutte le cause: 8,6% vs 9,6%) (Mann 2010).

Raccomandazioni

Obiettivi:

Il trattamento antipertensivo nei pazienti con diabete ha come obiettivo il raggiungimento di valori di pressione arteriosa sistolica <140 mmHg (**livello della prova II; forza della raccomandazione A**).

Il trattamento antipertensivo in alcune categorie di pazienti con diabete (recente diagnosi di ipertensione, pazienti giovani, pazienti a elevato rischio di ictus) ha come obiettivo il raggiungimento di valori di pressione sistolica <130 mmHg, se questo obiettivo può essere raggiunto senza effetti collaterali (**livello della prova III; forza della raccomandazione B**).

Il trattamento antipertensivo nei pazienti con diabete ha come obiettivo il raggiungimento di valori di pressione arteriosa diastolica <80 mmHg (**livello della prova II; forza della raccomandazione A**).

Nei diabetici anziani, l'obiettivo del trattamento deve prevedere il raggiungimento di valori di pressione arteriosa $<140/80$ mmHg, se ben tollerati. Un ulteriore abbassamento dei valori pressori ($<130/80$ mmHg) potrebbe comportare un beneficio aggiuntivo (**livello della prova II; forza della raccomandazione A**).

Soggetti in età avanzata possono manifestare una scarsa tolleranza alla riduzione dei valori pressori (episodi sincopali, ipotensione ortostatica): il trattamento antipertensivo dovrebbe essere instaurato e titolato gradualmente (**livello della prova VI, forza della raccomandazione B**).

Nei diabetici con nefropatia, l'obiettivo del trattamento deve prevedere il raggiungimento di valori pressori $<130/80$ mmHg, se ben tollerati (**livello della prova I; forza della raccomandazione B**).

Strumenti:

Pazienti con pressione arteriosa $>120/80$ mmHg devono ricevere indicazioni relative alla modificazione dello stile di vita (**livello della prova III; forza della raccomandazione B**).

Pazienti con pressione arteriosa persistentemente $\geq 140/80$ mmHg, oltre alle indicazioni sullo stile di vita, dovrebbero ricevere tempestivo intervento farmacologico e successiva titolazione del trattamento per raggiungere gli obiettivi (**livello della prova II; forza della raccomandazione B**).

L'intervento sullo stile di vita si basa sulla riduzione del peso, sulla riduzione dell'apporto di sodio, sul consumo moderato di alcol, sull'aumento dell'attività fisica (**livello della prova II; forza della raccomandazione B**).

Il trattamento farmacologico dei pazienti con diabete e ipertensione si basa, soprattutto, ma non solo, nei pazienti con micro/macroalbuminuria o con malattia cardiovascolare, su un regime che include un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina (ARB) come farmaco di prima scelta. Se una classe di farmaci non è tollerata, l'altra può essere utilizzata come alternativa (livello della prova I; forza della raccomandazione A).

Per i pazienti con diabete e ipertensione che non rientrano nella precedente raccomandazione, la scelta appropriata include le seguenti classi di farmaci (in ordine alfabetico): ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina, calcio-antagonisti diidropiridinici, diuretici tiazidici o tiazide/like (livello della prova I; forza della raccomandazione A).

Il trattamento con più farmaci è generalmente richiesto per raggiungere gli obiettivi (livello della prova I; forza della raccomandazione A).

Per i diabetici che non raggiungono gli obiettivi in monoterapia e sono in trattamento con bloccanti del RAS, la combinazione con un calcioantagonista diidropiridinico potrebbe essere preferibile a quella con un diuretico tiazidico o tiazide/like (livello della prova II; forza della raccomandazione B).

Uno o più farmaci dovrebbero essere somministrati *bedtime* (livello della prova I; forza della raccomandazione A).

Se sono usati ACE-inibitori, ARB o diuretici è necessario monitorare la potassiemia (livello della prova VI; forza della raccomandazione B).

In donne in gravidanza con diabete e ipertensione, l'obiettivo del trattamento è quello di valori pressori di 110-129/65-79 mmHg in relazione ai benefici per la salute della madre e del feto. ACE-inibitori e ARB sono controindicati durante la gravidanza (livello della prova VI; forza della raccomandazione A).

Dislipidemia e sindrome metabolica

I diabetici presentano spesso un assetto lipidico alterato, con incremento dei livelli di trigliceridi e di colesterolo totale, LDL e non HDL e decremento dei livelli di colesterolo HDL.

La dislipidemia è risultata aggravare la nefropatia (Wanner 2001) e, in particolare, è stata dimostrata una relazione (in entrambi i generi) tra elevati livelli di colesterolo e di trigliceridi (soprattutto della sottoclasse delle VLDL più piccole) e declino del GFR (Ravid 1998, Chaturvedi 2001, Appel 2003, Jenkins 2003). Inoltre, negli uomini, elevati livelli di LDL e ridotti livelli di HDL sono risultati anch'essi associati a nefropatia. Questo profilo lipidico di tipo aterogeno è caratteristico dell'insulino-resistenza e del diabete di tipo 2, ma sia esso, sia la presenza di insulino-resi-

stenza, adiposità centrale e storia familiare di diabete di tipo 2 (Orchard 2002) sono risultati associati a rischio più elevato di nefropatia anche nei diabetici di tipo 1.

Numerose prove suggeriscono che l'insulino-resistenza e la sindrome metabolica rappresentano fondamentali momenti patogenetici della nefropatia diabetica, sia in diabetici di tipo 1 sia in diabetici di tipo 2, ma anche della patologia renale nella popolazione non diabetica. In uno studio di popolazione, infatti, l'aumentare del numero delle componenti della sindrome metabolica (condizione strettamente associata all'insulino-resistenza) si associa a un progressivo aumento della prevalenza di microalbuminuria e di ridotta funzione renale; così, la prevalenza di microalbuminuria passa dal 3% dei soggetti che non presentano alcuna delle componenti della sindrome metabolica, al 20% dei soggetti con tutte e cinque le componenti della sindrome (Chen 2004).

Nell'EURODIAB Prospective Complications Study, fattori di rischio che predicono la comparsa di microalbuminuria nel diabete di tipo 1 sono, oltre all'iperglicemia e ai livelli basali di albuminuria, i trigliceridi e il rapporto vita/fianchi (WHR), due componenti della sindrome metabolica strettamente associate all'insulino-resistenza (Chaturvedi 2001). Per converso, nel FinnDiane (Finnish Diabetic Nephropathy Study), la prevalenza di sindrome metabolica era del 28% dei diabetici di tipo 1 con normale AER, del 44% nei microalbuminurici, del 62% nei macroalbuminurici e, infine, del 68% nei pazienti con ESRD (Thorn 2005).

Anche nel diabete di tipo 2, ampi studi di coorte, condotti anche in popolazioni italiane, hanno dimostrato una forte e indipendente correlazione tra sindrome metabolica/insulino-resistenza, aumentata AER e riduzione del filtrato glomerulare (De Cosmo 2005, De Cosmo 2006, Bianchi 2008). Un ulteriore supporto al ruolo dell'insulino-resistenza quale fattore patogenetico del danno renale deriva da recenti dimostrazioni che geni in grado di influenzare la sensibilità all'insulina nell'uomo sono in grado di modulare il rischio di nefropatia diabetica (De Cosmo 2011). L'assetto lipidico dovrebbe essere valutato più volte l'anno. Tuttavia, può essere richiesto un monitoraggio più frequente per il raggiungimento degli obiettivi terapeutici (ADA 2005).

Raccomandazioni

Monitoraggio dei lipidi sierici: l'assetto lipidico dovrebbe essere valutato almeno annualmente nei pazienti diabetici (livello della prova IV; forza della raccomandazione A).

Monitoraggio dei lipidi sierici: nei soggetti a basso rischio (colesterolo LDL <100 mg/dl, colesterolo HDL >50 mg/dl, trigliceridi <150 mg/dl) il profilo lipidico può essere valutato ogni 2 anni (livello della prova VI; forza della raccomandazione B).

Nei diabetici, la dislipidemia dovrebbe essere trattata aggressivamente: è stato infatti dimostrato che la terapia con agenti ipolipemizzanti diminuisce la morbilità e la mortalità cardiovascolare nei pazienti diabetici e in altri pazienti ad alto rischio cardiovascolare. Ciò si è verificato soprattutto con le statine, anche indipendentemente dai livelli di colesterolo LDL (LIPID 1998, Haffner 1999, HPS 2003), ma anche con i fibrati, in soggetti con elevati livelli di trigliceridi e bassi livelli di colesterolo HDL (Frick 1987, Rubins 1999).

Non vi sono invece studi randomizzati e controllati di grandi dimensioni che dimostrino l'efficacia della riduzione dei livelli lipidici sulla progressione della nefropatia diabetica, sebbene una meta-analisi di 13 studi prospettici controllati di dimensioni limitate abbia mostrato un certo beneficio sia nel preservare il GFR sia nel ridurre la proteinuria (Fried 2001). In ogni caso, il beneficio ottenuto con la terapia ipolipemizzante nei pazienti diabetici supporta un approccio che preveda il proseguimento della terapia anche in corso di nefropatia.

Alcune osservazioni sono, comunque, molto suggestive del fatto che la dislipidemia aterogena (l'insieme di ipertrigliceridemia, basse HDL, LDL piccole e dense, LDL glicate e LDL ossidate) giochi un ruolo nella genesi del danno glomerulare nel diabete (Wanner 2001): in pazienti con diabete di tipo 1, la probabilità di regressione della microalbuminuria è associata in maniera indipendente alla coesistenza di buoni valori di HbA1c (<8%), valori di pressione arteriosa sistolica <115 mmHg e una combinazione di livelli di colesterolo totale e trigliceridi inferiori rispettivamente a 200 mg/dl e 150 mg/dl (Perkins 2003). Nell'Heart Protection Study è stato dimostrato che la terapia con statine, oltre a diminuire la morbidità e la mortalità cardiovascolare nei diabetici e in altri pazienti ad alto rischio di aterosclerosi, è in grado anche di rallentare la riduzione del GFR e l'aumento della creatinina sierica (Collins 2003).

Inoltre, nei diabetici con nefropatia conclamata, ma anche nei microalbuminurici, la correzione di alterazioni del profilo lipidico con l'uso di statine (importanti trial sono attualmente in corso), di fenofibrato (studio FIELD, Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) (Davis 2011) o della loro combinazione (studio ACCORD 2010) potrebbe contribuire a rallentare la progressione della nefropatia oltre che ridurre l'elevato rischio cardiovascolare. Nel FIELD (9.795 soggetti con diabete di tipo 2 e basso rischio cardiovascolare) il trattamento con fenofibrato riduce l'albuminuria e rallenta la caduta del GFR in un *follow-up* di 5 anni, nonostante un iniziale e reversibile aumento dei livelli di creatinina plasmatica. Nell'ACCORD, il trattamento di combinazione con statina e fenofibrato si associa a un aumento della percentuale di soggetti in cui la creatinina plasmatica supera 1,3 mg/dl nelle donne e 1,5 mg/dl negli uomini, ma anche a una minor incidenza di micro e macroalbuminuria. D'altra parte nello studio SHARP (Study of Heart and Renal Protection) il trattamento con ezetimibe/simvastatina in 9.270 pazienti con CKD ha avuto effetti neutri sugli *endpoint* renali (ESRD e raddoppio della creatininemia) (Baigent 2011). Così, emergono risultati contrastanti sugli effetti delle statine sugli esiti renali, mentre appaiono più incoraggianti le osservazioni relative al trattamento con fenofibrato (Keating 2011).

Due i motivi principali per cui i risultati dello SHARP erano particolarmente attesi (Tenenbaum 2012): il primo era la conferma del possibile effetto benefico della riduzione della colesterolemia nei pazienti con insufficienza renale e il secondo la verifica dell'efficacia della terapia combinata di simvastatina ed ezetimibe nei confronti degli eventi ischemici.

Le malattie renali croniche comportano uno straordinario aumento del rischio di eventi cardiovascolari, ma i pazienti nefropatici sono stati esclusi dai grandi trial di intervento, per cui incerti rimanevano i benefici della terapia con statine nei pazienti con insufficienza renale.

D'altra parte, la patologia cardiovascolare nell'insufficienza renale avanzata si caratterizza più per la morte improvvisa o per lo scompenso cardiaco che per le tipiche manifestazioni cliniche dell'aterosclerosi, quali l'infarto del miocardio. In più, nell'insufficienza renale, la colesterolemia non

appare così strettamente associata alla patologia cardiovascolare. Dall'analisi dei grandi studi di intervento era comunque emersa la possibilità di un effetto positivo delle statine sulle malattie cardiovascolari nei nefropatici, seppure limitata a pazienti con un difetto di filtrazione glomerulare non ancora evoluto in insufficienza renale conclamata (Collins 2003).

Lo studio SHARP è stato condotto su un campione numeroso di pazienti con patologia renale cronica in vario stadio: dal modesto aumento della creatinina fino all'uremia e alla dialisi (9.270 pazienti).

I risultati della terapia con l'associazione simvastatina-ezetimibe sono stati soddisfacenti con riduzione del 17% degli eventi aterosclerotici maggiori. Nessun effetto invece sulla mortalità cardiovascolare che, peraltro solo per un quarto era attribuibile a cause coronariche. E proprio alla bassa incidenza di morti coronariche (circa 8%) si deve attribuire la mancata dimostrazione di un effetto della terapia ipocolesterolemizzante sulla mortalità cardiovascolare e sulla mortalità generale. L'efficacia di simvastatina-ezetimibe nel prevenire gli eventi cardiovascolari maggiori, in particolare ictus ischemico, rivascolarizzazione coronarica e, al limite della significatività statistica, infarto miocardico non fatale, si è manifestata in tutti i sottogruppi, indipendentemente dalla gravità dell'insufficienza renale, con qualche dubbio per i soli pazienti in emodialisi. Si può ragionevolmente sostenere che l'azione preventiva si estenda all'intero spettro dei pazienti con malattia renale cronica.

Le conclusioni dello SHARP sono che la terapia ipocolesterolemizzante con l'associazione simvastatina-ezetimibe è utile nei pazienti con malattie renali croniche per prevenire gli eventi cardiovascolari. D'altra parte, il trattamento con simvastatina-ezetimibe ha avuto effetti neutri sugli esitrenali (ESRD e raddoppio della creatininemia) (Baigent 2011).

Gli obiettivi terapeutici sono quelli indicati dal National Cholesterol Education Program (NCEP)/Adult Treatment Panel III (ATP III) e si riferiscono principalmente ai livelli di colesterolo LDL, sebbene anche i livelli di colesterolo non HDL, colesterolo HDL e trigliceridi vengano presi in considerazione (NCEP 2001, Grundy 2004, Grundy 2005).

Il trattamento si basa innanzitutto su un cambiamento dello stile di vita che preveda incremento dell'attività fisica, riduzione dell'introito di grassi saturi e colesterolo e raggiungimento del peso ideale (ADA 2005).

Nei pazienti diabetici dovrebbe essere considerato l'intervento farmacologico con statine per il raggiungimento di livelli ottimali di colesterolo LDL in tutti i soggetti con malattia cardiovascolare e, tra quelli senza malattia cardiovascolare, in tutti i soggetti con età >40 anni e con uno o più altri fattori di rischio cardiovascolare. Nei soggetti con età <40 anni, la terapia con statine è indicata nei pazienti ad alto rischio (per la presenza di altri fattori di rischio o lunga durata di malattia) che non raggiungono gli obiettivi terapeutici con il cambiamento dello stile di vita.

Nei pazienti trattati con statine si raccomanda il monitoraggio frequente di transaminasi e creatinfosfochinasi. I fibrati sono indicati nei pazienti con bassi livelli di colesterolo HDL e/o elevati valori di trigliceridi. Dal momento che i pazienti con insufficienza renale sono a elevato rischio di miosite, i farmaci ipolipemizzanti dovrebbero essere inizialmente utilizzati al dosaggio più basso, eventualmente aumentato con cautela. La combinazione di statine e fibrati deve essere accuratamente sorvegliata in corso di insufficienza renale.

Raccomandazioni

Trattamento con statine in aggiunta all'intervento sullo stile di vita e indipendentemente dai valori basali del profilo lipidico in tutti i pazienti con:

- patologia cardiovascolare (**livello della prova I; forza della raccomandazione A**);
- senza patologia cardiovascolare con età >40 anni e uno o più fattori di rischio cardiovascolare, quali familiarità per malattie CV, ipertensione, fumo, dislipidemia, albuminuria o CKD (**livello della prova I; forza della raccomandazione A**).

Per tutti i pazienti a basso rischio (<40 anni di età e senza malattia CV), la terapia con statine deve essere proposta, in aggiunta all'intervento sullo stile di vita se il colesterolo LDL rimane >100 mg/dl o se esistono molteplici fattori di rischio cardiovascolare (**livello della prova III; forza della raccomandazione B**).

Gli obiettivi del trattamento con statine sono:

- colesterolo LDL <100 mg/dl (**livello della prova I; forza della raccomandazione A**) o <70 mg/dl in pazienti diabetici ad alto rischio con malattia cardiovascolare (**livello della prova II; forza della raccomandazione B**);
- colesterolo non HDL (totale -HDL, nei pazienti con trigliceridi >200 mg/dl) <130 mg/dl o <100 mg/dl in pazienti diabetici ad alto rischio con malattia cardiovascolare (**livello della prova II; forza della raccomandazione B**);
- colesterolo HDL >40 mg/dl negli uomini (**livello della prova Ib; forza della raccomandazione A**); >50 mg/dl nelle donne (**livello della prova III; forza della raccomandazione B**); trigliceridi <150 mg/dl (**livello della prova III; forza della raccomandazione B**).

La terapia di combinazione di statine e fibrati potrebbe fornire effetti benefici aggiuntivi nei soggetti con elevati valori di trigliceridi e basse concentrazioni di HDL (**livello della prova II; forza della raccomandazione B**).

Terapia antiaggregante

Nei pazienti diabetici, l'aspirina a basse dosi (75-150 mg/dì) è raccomandata nella prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari, così come nei pazienti non diabetici (Hennekens 2004, ADA 2005).

Nel diabete, l'aspirina è raccomandata anche nella prevenzione primaria, nei pazienti di tipo 1 e 2, di età >40 anni, con fattori di rischio addizionali (familiarità per malattie cardiovascolari, ipertensione, dislipidemia, fumo, micro e macroalbuminuria).

Raccomandazioni

Impiegare l'aspirina a basse dosi come strategia di prevenzione secondaria nei pazienti diabetici con storia pregressa di angina, IMA, TIA, ictus, arteriopatia periferica, *claudicatio* o procedure di rivascularizzazione (livello della prova I; forza della raccomandazione A).

Impiegare l'aspirina a basse dosi come strategia di prevenzione primaria nei pazienti diabetici di tipo 1 e 2 con aumentato rischio cardiovascolare, ovvero coloro di età >40 anni o che hanno altri fattori di rischio come familiarità per malattie cardiovascolari, ipertensione, dislipidemia, fumo o albuminuria (livello della prova I; forza della raccomandazione B).

Questa terapia non ha alcun impatto negativo sulla funzione renale e sulla proteinuria dei pazienti con diabete di tipo 1 e 2 e nefropatia. Tuttavia, basse dosi di aspirina (100 mg/dì) non sembrerebbero ridurre in maniera significativa gli eventi cardiovascolari nei diabetici, forse per una minore sensibilità all'aspirina da parte di questi pazienti (resistenza all'aspirina) (Watala 2004, Yan 2005). L'aspirina dovrebbe quindi essere usata a dosi >100 mg/dì nei pazienti diabetici. In caso di controindicazioni all'uso dell'aspirina, questa deve essere sostituita con altri farmaci antiaggreganti (ticlopidina o clopidogrel).

Raccomandazione

Sostituire l'aspirina a basse dosi, ove indicata con altri farmaci anti-aggreganti nei pazienti con allergia all'aspirina, diatesi emorragica, recente sanguinamento gastrointestinale o malattia epatica clinicamente attiva, in trattamento anti-coagulante o di età <21 anni (livello della prova III; forza della raccomandazione C).

Abolizione del fumo

Il fumo, tramite il rilascio di neurotrasmettitori ad azione vasocostrittiva, determina modificazioni morfologiche e funzionali a livello dei vasi sanguigni, inducendo episodi di ipoperfusione renale (Bernhard 2003).

Esiste una chiara prova epidemiologica di un legame tra il fumo e un aumentato rischio cardiovascolare. Inoltre, è stato dimostrato che il fumo di sigaretta rappresenta un fattore di rischio indipendente per la comparsa di microalbuminuria, per la progressione della stessa in proteinuria e, di conseguenza, per lo sviluppo di insufficienza renale, in pazienti diabetici sia di tipo 1 (Chase 1991, Chaturvedi 1995, Scott 2001) sia di tipo 2 (Chuahirun 2002). È stato recentemente riportato che il fumo danneggia la struttura e la funzione del glomerulo in diabetici di tipo 2; rispetto ai non fumatori, i fumatori presentano livelli più elevati di albuminuria e un maggiore ispessimento della GBM (Baggio 2002). Pertanto, i pazienti con nefropatia diabetica dovrebbero essere fortemente incoraggiati a smettere di fumare.

Raccomandazione

Scoraggiare con forza il fumo di sigaretta (livello della prova I; forza della raccomandazione B).

Intervento multifattoriale

La strategia terapeutica più appropriata nei pazienti ad alto rischio cardio-renale è l'approccio terapeutico multifattoriale, che ha l'obiettivo di portare a *target* i valori degli indicatori dei molteplici fattori di rischio, quali l'iperglicemia, la dislipidemia e l'ipertensione arteriosa, che caratterizzano i pazienti con nefropatia diabetica.

La prova più forte di ciò deriva dallo studio Steno 2, che ha dimostrato l'efficacia del trattamento intensivo multifattoriale in un gruppo di pazienti, peraltro non particolarmente numeroso, con diabete mellito di tipo 2 e microalbuminuria. L'intervento comprendeva sia modificazioni dello stile di vita sia terapie farmacologiche di correzione dell'iperglicemia, della dislipidemia e dell'ipertensione arteriosa; ai pazienti con precedenti di malattia cardiovascolare veniva, inoltre, aggiunta aspirina. Tale strategia ha ridotto il rischio di eventi cardiovascolari e microvascolari di circa il 50% (Gaede 2008): durante l'intero periodo di osservazione, la nefropatia diabetica si è sviluppata in 20 pazienti in terapia intensiva e in 37 pazienti in terapia convenzionale (RR 0,44; limiti di confidenza al 95% da 0,25 a 0,77; $p=0,004$). L'intervento intensivo si è anche dimostrato efficace nel tempo, conferendo, anche dopo 5 anni e mezzo dalla fine dello studio, un più basso rischio di morte per cause cardiovascolari (HR 0,43; $p=0,04$) e di eventi cardiovascolari (HR 0,41; $p<0,001$).

Prove dell'utilità del trattamento intensivo combinato della glicemia e della pressione arteriosa derivano anche dall'ADVANCE. I pazienti assegnati sia al controllo intensivo della glicemia sia all'utilizzo dell'ACE-inibitore come farmaco antipertensivo, avevano una riduzione del rischio di comparsa/progressione della nefropatia diabetica pari al 33% ($p=0,005$), di nuova insorgenza di macroalbuminuria del 54% ($p<0,0001$) e di nuova insorgenza di microalbuminuria pari al 26% ($p<0,001$). Il trattamento combinato era inoltre associato a una riduzione del 18% ($p=0,04$) del rischio di mortalità per tutte le cause (Zoungas 2009).

In conclusione, la nefropatia diabetica è una frequente complicanza microvascolare del diabete, la principale o fra le principali cause di ESRD, un formidabile fattore/indicatore di rischio cardiovascolare. A questo proposito, recenti osservazioni dimostrano infatti, che nel diabete tipo 1, in assenza di danno renale, la mortalità a 7 anni (FinnDiane Study) e quella a 20 anni (Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complications Study) sono simili a quella della popolazione generale (Orchard 2010). L'identificazione tempestiva delle fasi iniziali del danno renale offre l'opportunità di intervenire precocemente per prevenire l'insorgenza e rallentare la progressione della nefropatia (Bakris 2011).

Un approccio intensivo e multifattoriale è necessario con l'obiettivo di controllare simultaneamente tutti i fattori di rischio di insorgenza e di progressione del danno renale. Il miglioramen-

to degli esiti renali è infatti strettamente associato all’ottimizzazione del controllo glicemico, all’intensità del controllo pressorio e alla qualità del profilo lipidico (de Boer 2011). Questo approccio tuttavia deve essere progettato senza trascurare le informazioni disponibili in termini di efficacia e sicurezza dei singoli interventi di prevenzione e terapia, in relazione ai vari stadi della nefropatia stessa (vedi la tabella 15).

Tabella 15. Prevenzione/trattamento della nefropatia diabetica

Prevenire la comparsa della microalbuminuria (prevenzione primaria)	Prevenire la progressione da microalbuminuria a proteinuria (prevenzione secondaria)	Prevenire la progressione a ESRD
Controllo della glicemia (HbA1c ≤7,0%)	Controllo della glicemia (HbA1c ≤7,0%)	Controllo della pressione arteriosa: PA ≤130/80 mmHg ≤125/75 se proteinuria >1g/dì (?)
ACE-inibitori o sartani	ACE-inibitori o sartani	ACE-inibitori o sartani Doppio blocco del RAS (?)
Controllo della pressione arteriosa (PA ≤130/80 mmHg)	Controllo della pressione arteriosa (PA ≤130/80 mmHg)	Controllo della glicemia: HbA1c ≤7,0% (?)
Abolizione del fumo	Controllo della dislipidemia	Controllo della dislipidemia
	Abolizione del fumo	Abolizione del fumo
		Dieta ipoproteica (0,8 g/kg)

La terapia nelle fasi avanzate e la terapia sostitutiva

Restrizione proteica

Sebbene vi sia indicazione a ridurre l'apporto proteico con la dieta (Toeller 1997 e 1998), i dati a sostegno di un impatto positivo della restrizione proteica sulla progressione delle nefropatie, in particolare della nefropatia diabetica, sono frammentari (Kasiske 1998, Waugh 2000, Aparicio 2001). La dieta ipoproteica riduce l'iperfiltrazione, la pressione intraglomerulare e rallenta la progressione del danno renale in diversi modelli di nefropatia, sperimentali e sull'uomo, tra i quali la glomerulopatia diabetica (Brenner 1982, Friedlander 1997, Aparicio 2012). Il Cochrane Renal Group dimostra che il ridotto introito di proteine (da 0,3 g/kg/dì + ketoanaloghi a 0,6-0,8 g/kg/dì) riduce del 40% la morte renale in soggetti non diabetici con insufficienza renale (Fouque 2001). Solo pochi studi e ciascuno con un esiguo numero di pazienti con nefropatia diabetica, hanno evidenziato che ridurre l'introito proteico a 0,6 g/Kg/dì (in realtà è stata possibile una restrizione pari a 0,8 g/Kg/dì) determina un modesto rallentamento del declino del GFR. Una metanalisi di 5 studi condotti in pazienti con diabete di tipo 1 e microalbuminuria o nefropatia conclamata mostra una riduzione modesta, ma significativa, dell'escrezione di albumina e del declino del GFR in soggetti a dieta ipoproteica (<0,8 g/kg/dì) (Pedrini 1996). In particolare, gli studi di Zeller e Walker hanno riportato, in diabetici di tipo 1 con nefropatia, una riduzione del declino del GFR anche del 75% in soggetti con apporto proteico di 0,6 gr/kg/dì. Benché il Modification of Diet in Renal Disease Study non abbia dimostrato in un periodo di 2-3 anni evidenti benefici della restrizione proteica sulla patologia renale (Levey 1999), il bilancio delle prove è in accordo con l'ipotesi di un effetto benefico della dieta ipoproteica (Levey 1999 bis). Una modesta restrizione proteica si associa a sensibile riduzione della microalbuminuria anche nel diabete di tipo 2 (Pijls 1999).

Recentemente, Hansen ha dimostrato come la moderata restrizione proteica, benché non modifichi significativamente il declino del GFR, migliora la prognosi in diabetici di tipo 1 con nefropatia progressiva; in un *follow-up* di 4 anni, ESRD o morte intervenivano nel 27% dei diabetici a dieta abituale e nel 10% dei soggetti a dieta ipoproteica (RR=0,23). Rimane comportamento condiviso e supportato da prove relativamente forti, il prescrivere ai pazienti con nefropatia conclamata una dieta con 0,8 g/Kg/dì di proteine e fosforo pari a 500-1.000 mg/dì come riportato dal Recommended Dietary Allowance (RDA).

E' stato suggerito che quando il GFR inizia a declinare, in assenza di difetti di nutrizione, un'ulteriore riduzione a 0,6 g/Kg/dì di proteine può rallentare la riduzione del GFR in soggetti selezionati (Schoenaker 2012). Tali restrizioni proteiche possono prevenire/ridurre la morte renale e le alterazioni metaboliche dell'insufficienza renale (iperparatiroidismo, dislipidemia, iperazotemia, acidosi metabolica, eccetera). La dieta vegetariana, infine, è particolarmente efficace nel controllo della dislipidemia e dell'acidosi metabolica ma, mentre da un lato offre un elevato apporto di fibre, spesso raccomandato nel diabetico per prevenzione cardiovascolare, dall'altro potrebbe favo-

rire l'iperpotassiemia, soprattutto nei soggetti in trattamento con ACE-inibitori. Riduzioni più drastiche dell'apporto di proteine espongono al rischio di peggioramento dello stato nutrizionale.

La pressione arteriosa elevata è fattore di rischio CV maggiore particolarmente importante nel diabetico con nefropatia. Numerosi studi effettuati in pazienti diabetici e una metanalisi di tali studi mostrano che una restrizione moderata dell'apporto di sale riduce significativamente i livelli di pressione arteriosa nei diabetici di tipo 1 (con riduzione pari a 7,11 mmHg per la pressione sistolica e 3,13 mmHg per la pressione diastolica) e nei diabetici di tipo 2 (con una riduzione di 6,9 mmHg per la sistolica e 2,87 mmHg per la diastolica) (Suckling 2010).

Raccomandazioni

La dieta ipoproteica può esplicare un effetto positivo aggiuntivo e non dovrebbe mai essere ignorata nella terapia conservativa dell'insufficienza renale cronica.

E' consuetudine prescrivere una dieta con apporto di proteine di 0,8 g/kg/dì che può ridursi a 0,6 g/kg/dì nelle fasi più avanzate dell'insufficienza renale. L'apporto di fosforo non deve superare e 500-1.000 mg/dì.

Livello della prova III; forza della raccomandazione B.

Trattamento dell'anemia

L'anemia è un'importante complicazione delle fasi avanzate della nefropatia diabetica (Bosman 2001). Si tratta di una anemia iporigenerativa e richiede l'uso dell'eritropoietina, oltre alla somministrazione di ferro, vitamina B12 e acido folico. Essa si associa in modo indipendente a sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra, scompenso cardiaco e altre complicanze cardiovascolari oltre che ad accelerata progressione della retinopatia e della nefropatia (Parfrey 2009). La pronta correzione dell'anemia riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra ed esercita effetti benefici sulle complicanze micro e macrovascolari (in particolare la coronaropatia, la retinopatia e le vasculopatie arteriose periferiche) e potrebbe rallentare la progressione dell'insufficienza renale. Nei pazienti con nefropatia diabetica, l'anemia tende a essere più frequente (rischio due volte superiore), più precoce (Thomas 2004) e più grave che nei nefropatici non diabetici con analoga compromissione della funzione renale (Thomas 2003, Thomas 2004 bis).

Nei pazienti con insufficienza renale cronica, la Revised European Best Practice Guidelines on Anemia 2004, definisce anemia il riscontro di valori di emoglobina (Hb) inferiori a due deviazioni standard rispetto alla media della popolazione generale, corretta per età e genere (Locatelli 2004). Con questi criteri la soglia diagnostica diventa <11,5 g/dl nelle donne e, negli uomini, <13,5 g/dl se di età inferiore a 70 anni e <12 g/dl, se di età superiore a 70 anni. Secondo questa definizione, circa il 20% dei diabetici risulta anemico. Nel diabetico, l'anemia può insorgere anche in presenza di normale funzione renale (Craig 2005). Recentemente, lo European Renal Best Practice Group

ha aggiornato la definizione di anemia per le popolazioni Europee con CKD (Locatelli 2013): la diagnosi di anemia viene posta quando la concentrazione di emoglobina è $<13,5$ g/dl negli uomini adulti ($<13,2$ g/dl negli uomini con età >70 anni) e $<12,0$ g/dl nelle donne, indipendentemente dall'età. Le nuove soglie vanno a rivisitare, per la popolazione Europea, l'altrettanto recente proposta della Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) del 2012.

Diversi sono i meccanismi patogenetici potenziali: deficit funzionale di eritropietina (incapacità di aumentare i livelli di eritropietina in risposta alla riduzione di Hb), stress eritropietico (da malassorbimento di ferro, acido folico e vitamina B12), alterazioni metaboliche e funzionali degli eritrociti responsabili della loro ridotta sopravvivenza (Singh 2009). L'anemia, determinando ipossia tissutale, esplica un ruolo importante nel danno d'organo, associandosi a effetti mitogeni e fibrogenetici, responsabili di progressione della microangiopatia. L'ipossia modifica l'espressione di geni coinvolti nell'angiogenesi, nella permeabilità capillare, nella risposta vasomotoria e nella sopravvivenza cellulare. Seguono effetti emodinamici, incremento dell'attività simpatica e attivazione del sistema renina-angiotensina. Questi adattamenti emodinamici contribuiscono alla progressione della proteinuria e all'ipertensione arteriosa nell'insufficienza renale cronica.

Le modalità di correzione dell'anemia nel paziente diabetico non differiscono da quelle adottate nei pazienti con insufficienza renale non diabetici. L'anemia che si associa a insufficienza renale cronica è generalmente normocromica e normocitica. Dopo aver escluso ogni altra possibile causa di anemia, l'indicazione all'uso dell'eritropietina (EPO) si pone per valori di Hb <11 g/dl; tale valore si raggiunge in genere per livelli di GFR <30 ml/min/1,73 m², ma nei diabetici anche per valori di GFR >45 ml/min/1,73 m². La via di somministrazione dell'EPO può essere sottocutanea (permette un risparmio medio del 30% della dose in circa il 50% dei pazienti trattati) o endovenosa (più utilizzata nei pazienti emodializzati). Anche se non è stato ancora definitivamente stabilito quale sia il livello di Hb ottimale nelle varie fasi di IRC, obiettivi ragionevoli sono valori di Hb pari a 11-12 gr/dl e valori di ematocrito del 33-36%.

Un aspetto importante nel trattamento dell'anemia è la valutazione della biodisponibilità del ferro. La carenza di ferro è il principale fattore limitante l'efficacia della terapia con eritropoietina. La supplementazione marziale migliora sensibilmente l'eritropoiesi a parità di posologia di eritropoietina, ovvero può ridurre anche del 40% il fabbisogno di eritropoietina a parità di effetti sulla sintesi di Hb. I parametri di valutazione dello stato marziale sono il ferro circolante (sideremia), il trasportatore ematico del ferro (transferrina) e gli indici di deposito (ferritina). Sia la sideremia sia la transferrina possono dare informazioni singolarmente, ma più utile può essere il loro rapporto, espresso come percentuale di transferrina satura (TSAT) che corrisponde alla quota di siti della transferrina effettivamente legati al ferro che deve essere tra 20 e 50% con livelli di ferritina tra 100 e 800 ng/ml (KDOQI 2007).

Nei soggetti con CKD e anemia non trattati con ferro o ESA (erythropoiesis stimulating agents) un ciclo di terapia endovenosa (o, quando tollerata, per os) con ferro è utile quando vi è una carenza assoluta di ferro (TSAT $<20\%$ e ferritina <100 ng/ml) o quando è desiderabile un aumento della concentrazione di emoglobina senza iniziare la terapia con ESA e la TSAT è $\leq 25-30\%$ e la ferritina è $\leq 200-500$ mg/ml. Il limite di TSAT di 30% e quello di ferritina di 500 ng/ml non devono essere intenzionalmente superati con il trattamento marziale nei soggetti con CKD in dialisi o no. Per gli adulti con CKD in trattamento con ESA che non ricevono supplementi di ferro, un ciclo

di terapia marziale endovenosa (o per os, se tollerata, soprattutto nei soggetti con CKD non in dialisi) è utile se è necessario ottenere un aumento della concentrazione di emoglobina o una riduzione della dose di ESA quando TSAT <30% e ferritina <300-500 ng/ml. Cautela, anche in questo caso, è necessaria per evitare livelli di ferritina >500 ng/ml durante il trattamento combinato ferro/ESA.

Nell'iniziare e mantenere il trattamento con ESA è necessario bilanciare i potenziali benefici della riduzione della necessità di emotrasfusioni e dei sintomi associati all'anemia, con i rischi di eventi cerebrovascolari, compromissione dell'accesso vascolare e ipertensione. Cautela è necessaria nell'uso di ESA in soggetti con patologia neoplastica attiva (o pregressa patologia neoplastica) e in soggetti con elevato rischio di ictus (o storia di ictus).

In soggetti con CKD ND (non dializzati), la terapia con ESA non dovrebbe essere in ogni caso iniziata a concentrazioni di Hb ≥ 10 g/dl. Nei soggetti con CKD ND con Hb <10 g/dl, la decisione di iniziare la terapia con ESA deve essere individualizzata sulla base di velocità di riduzione dell'Hb, risposta alla terapia marziale, rischio di necessità di emotrasfusione, rischi correlati alla terapia con ESA, presenza di sintomi associati all'anemia. In soggetti a basso rischio (giovani, senza patologie associate) e in quelli in cui possano essere predetti chiari benefici sulla qualità della vita, la terapia con ESA può essere intrapresa per valori di Hb più elevati, purché <12 g/dl. In pazienti a elevato rischio, compresi quelli con cardiopatia ischemica asintomatica, il trattamento con ESA dovrebbe essere iniziato per valori di Hb di 9-10 g/dl per mantenere valori di Hb di circa 10 g/dl. Nei soggetti CKD ND con cardiopatia ischemica, in cui i sintomi ischemici peggiorano in presenza di anemia, il trattamento con ESA potrebbe essere considerato anche per valori di Hb >10 g/dl. Nei pazienti con CKD dializzati, la terapia con ESA dovrebbe essere impiegata per evitare valori di Hb <9 g/dl (KDIGO 2012) o 10 g/dl (Locatelli 2013) iniziando il trattamento per valori di Hb di 9-10 g/dl. Anche in questo caso, così come per i soggetti con CKD ND, la individualizzazione della terapia è ragionevole per i pazienti che possono ottenere benefici in termini di qualità della vita o di protezione cardiaca.

Il trattamento di mantenimento con ESA non dovrebbe essere tale da indurre concentrazioni di Hb >11,5 g/dl in pazienti adulti con CKD. Ancora, è utile individualizzare la terapia nei pazienti in cui valori di Hb >11,5 g/dl possono associarsi a una migliore qualità della vita. In tutti i casi, il trattamento con ESA non deve essere impiegato per mantenere intenzionalmente livelli di Hb superiori a 13 g/dl. Più in generale, sembra ragionevole ottenere e mantenere valori di Hb pari a 10-12 g/dl. Cautela dovrebbe essere adottata nei soggetti a rischio specifico, specialmente se diabetici (arteriopatia periferica sintomatica, patologia cerebro-vascolare, cardiopatia ischemica non sintomatica, patologia neoplastica) in cui i livelli di Hb dovrebbero verosimilmente essere mantenuti verso i valori più bassi del *range* di riferimento (10-12 g/dl).

La dose di attacco della terapia con EPO è 50-150 UI/kg/settimana; la posologia può essere aumentata se si parte da valori di Hb <8 g/dl. In caso di buona risposta alla terapia, si osserva un aumento della Hb pari a 0,2-0,5 g/dl/settimana; se dopo 2-4 settimane l'aumento di Hb è inferiore a 0,7 g/dl, la dose di EPO va incrementata del 50%, evitando tuttavia un aumento di Hb >1,3 g/dl ogni due settimane.

Tra gli studi clinici che hanno esplorato l'opportunità di correggere l'anemia nei soggetti con insufficienza renale cronica in modo completo (normalizzando l'Hb) o parziale (target Hb = 11 g/dl),

lo studio TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy) (Pfeffer 2009) in diabetici con GFR compreso tra 20 e 60 ml/min, trattati con darbepoietina alfa (con target di Hb a 13 g/dl) oppure con placebo (era permesso l'uso di EPO per valori di Hb <9,0 g/dl), non ha dimostrato effetti benefici associati alla normalizzazione dei livelli di Hb su esiti clinici CV (morte per tutte le cause o per cause CV, IMA non fatale, scompenso cardiaco, ictus) e renali (progressione verso l'ESRD). Nei soggetti portati a *target* è stato osservato un raddoppio del rischio di ictus e del rischio di morte per neoplasia e/o tromboembolismo atero-venoso (Skali 2011). Allo stato attuale, non sembra pertanto indicato correggere completamente l'anemia nell'insufficienza renale cronica (Drueke 2009). Tale correzione potrebbe anche essere associata a un aumentato rischio di progressione della CKD (Inrig 2012). In molti pazienti, anche con diabete mellito, i livelli di emoglobina possono essere mantenuti stabili senza trattamento (o trattamento continuativo) con ESA (Skali 2013).

Raccomandazioni per il trattamento dell'anemia da insufficienza renale

Indicazioni per il trattamento con eritropoietina	Valori di Hb <10 g/dl (in alcuni casi, <12 g/dl). Esclusione di cause extra-renali di anemia: emorragie, malnutrizione, ipotiroidismo, carenza di ferro, emolisi.
Obiettivi	Generalmente: Hb 10-12 g/dl.
Ottimizzazione del bilancio del ferro	Ferritina sierica: 100-800 µg/. TSAT: 20-50%.
Precauzioni	L'anemia deve essere corretta gradualmente: la correzione rapida può essere causa di aumenti della pressione arteriosa e alterazioni emodinamiche per aumento della viscosità.
Vie di somministrazione e dosi di eritropoietina	Preferire la somministrazione sottocutanea: la somministrazione ev è un'opzione negli emodializzati. Dose iniziale di 50-150 IU/kg. Monitorare l'Hb ogni 1-2 settimane fino alla stabilizzazione. L'obiettivo è aumentare l'Hb di 1-2 g/dl ogni mese.

Trattamento dialitico

I pazienti diabetici presentano spesso numerosi fattori di rischio, una scarsa tolleranza alla dialisi e, mediamente, un'elevata mortalità. Le condizioni nelle quali questi pazienti giungono al trattamento sostitutivo possono influenzare sensibilmente l'efficacia della dialisi (Bommer 2001) e la sopravvivenza a lungo termine del paziente. Un avvio precoce del trattamento sostitutivo, già con clearance della creatinina di 10-15 ml/min è reso opportuno per il difficile controllo degli edemi periferici, dell'ipertensione arteriosa e per ridurre i rischi della malnutrizione proteica (Mitch 2000, Mitch 2002); inoltre, nelle fasi terminali della nefropatia diabetica, si osserva spesso una

veloce caduta della funzione renale che può favorire il rapido instaurarsi di una sindrome uremica grave (Ritz 1999). Processi flogistici e involutivi delle vene periferiche e la coesistenza di una arteriopatia rendono spesso precaria la situazione anatomica vascolare superficiale; l'allestimento della fistola artero-venosa (FAV) deve quindi essere tempestivo e la sua utilizzazione possibilmente non deve essere immediata.

D'altra parte, la relazione tra momento di inizio della dialisi e mortalità è controversa. Una recente metanalisi di 15 studi (1.285.747 pazienti) dimostra che l'inizio precoce della dialisi (a più elevati valori di eGFR) è associato a un aumentato rischio di mortalità (*early start*, quartile più elevato di funzione renale *vs late start*, quartile più basso di funzione renale: OR per mortalità 1,33, limiti di confidenza al 95% da 1,18 a 1,49). Gli *early starter* erano più anziani di 6,6 anni e più frequentemente diabetici dei *late starter*: il loro aumentato rischio di morte è in parte spiegato dalla più elevata frequenza del diabete oltre che dalla maggiore età e l'esistenza di gravi co-morbidità (Pan 2012). L'arteriopatia periferica è frequente nei pazienti con ESRD e la maggior parte dei pazienti diabetici in dialisi ha arteriopatia periferica grave (Lepäntalo 2012). L'ESRD è un forte fattore di rischio per ulcerazioni e amputazioni maggiori nella popolazione diabetica, con un OR pari a 2,5-3,0. Sfavorevole rimane la prognosi dopo procedure di rivascularizzazione; elevate le morbidità e mortalità peri-operatorie. Tuttavia, anche nei pazienti con diabete ed ESRD, attualmente, la percentuale di salvataggio d'arto dopo rivascularizzazione è relativamente buona e pari al 65-75%. Elevata rimane la mortalità a 1 anno, pari a circa il 38%.

Non esiste consenso sulla sopravvivenza in funzione del tipo di trattamento dialitico ma, secondo il CANUSA Study (CANUSA 1996, Keshaviah 1999) la dialisi peritoneale (PD) e l'emodialisi (HD) permettono analoghe sopravvivenze, almeno a medio termine, con schemi a efficacia dialitica elevata (CAPD: KT/V settimanale >2,0; emodialisi trisettimanale: KT/V di 1,5) (Bertoli 2001). Si può pertanto ritenere che, anche nel paziente diabetico, la scelta tra HD e PD debba essere fondamentalmente legata alle necessità cliniche e, in maniera subordinata, alle preferenze del paziente.

Depurazione extracorporea

Per uno schema trisettimanale, si raccomanda attualmente una dose dialitica con KT/V* di 15. L'utilizzazione di bagni di dialisi contenenti glucosio (1-2 g/l) o, in alternativa, l'infusione intradialitica di glucosio sono preferibili, al fine di evitare ipoglicemie intra e post-dialitiche che richiedono la riduzione, spesso inappropriata, del dosaggio insulinico, cui può conseguire un equilibrio glicemico insoddisfacente. La vasculopatia generalizzata e la neuropatia sono responsabili, nel corso di HD standard, di un'elevata frequenza di episodi ipotensivi che diminuiscono l'efficienza del trattamento dialitico e possono impedire un corretto calo ponderale con possibile aumento della morbidità e della mortalità. L'emodiafiltrazione (HDF) con la sua variante *acetate-free* (AFB), più recentemente le tecniche *on-line*, i cui livelli di tollerabilità e di efficienza dialitica sono migliori

* La clearance dell'urea (K, mL/min) viene normalizzata per l'acqua corporea (V) in cui si distribuisce; viene così definita Kt/V (t= tempo in min). Il Kt/V è comunemente espresso su base settimanale in unità numeriche con uno o due decimali, rappresentando il contenuto corporeo di urea depurato nell'arco di sette giorni.

di quelli in genere ottenibili in con l'HD standard, possono essere considerate il trattamento di elezione per diabetici (Verzetti 1998, Lee 2001).

Dialisi peritoneale

La dialisi peritoneale (PD) offre sopravvivenze uguali o migliori dell'emo-dialisi nei soggetti più giovani e nel corso dei primi anni del trattamento dialitico. La sopravvivenza in dialisi peritoneale non sembra essere diversa tra diabetici e non diabetici, ma è a lungo andare inferiore rispetto a quella offerta dall'emo-dialisi. Nei pazienti con diabete mellito non sono descritti problemi peculiari di ultrafiltrazione e di depurazione, né è stata rilevata una più elevata frequenza di peritoniti (la principale causa di fallimento di questa tecnica dialitica) o di infezioni del tunnel.

L'impiego di soluzioni di dialisi contenenti alte concentrazioni di glucosio e di prodotti di degradazione del glucosio sono state un'altra importante causa del fallimento della PD per il progressivo aumento della permeabilità della membrana con perdita della funzione di ultrafiltrazione e fibrosi peritoneale. Soluzioni prive di glucosio o contenenti basse concentrazioni di prodotti di degradazione del glucosio possono rallentare l'alterazione della struttura e della funzione della membrana peritoneale consentendo, nel diabetico come nel non diabetico, un'efficace PD a lungo termine. La crescente utilizzazione di agenti osmotici alternativi (aminoacidi, ecodestrine) ha rappresentato un vantaggio per il paziente diabetico, in quanto consente di ridurre il carico totale di glucosio e, di conseguenza, l'induzione di ipertrigliceridemia. Anche nei diabetici, l'impiego delle metodiche automatizzate (APD) è sempre più diffuso sia per motivi sociali (facilitare il lavoro a tempo pieno) sia per motivi clinici. E' importante offrire agli uremici diabetici opzioni diversificate di trattamento sostitutivo artificiale, in modo che per ogni paziente sia possibile scegliere il tipo di dialisi meglio tollerato e clinicamente più vantaggioso (O'Toole 2012). I maggiori costi delle metodiche ad alta tolleranza, ridimensionati dalle tecniche *on-line*, dovrebbero essere valutati alla luce di una ridotta morbidità, una miglior riabilitazione e una minor necessità di assistenza sanitaria intra e peri dialitica. L'impiego della CAPD nei pazienti idonei può a sua volta contenere il costo complessivo del programma dialitico. Anche nel paziente in dialisi, importante rimane ottenere un adeguato controllo dei valori glicemici (Sturm 2011, Park 2012). Esiste infatti una associazione inversa significativa tra livelli di HbA1c e mortalità per tutte le cause, se non per eventi cardiovascolari.

Raccomadazioni

Non esistono controindicazioni specifiche al trattamento sostitutivo della funzione renale nel diabetico.

L'allestimento della FAV deve essere tempestivo e la sua utilizzazione possibilmente non deve essere immediata.

L'avvio alla dialisi deve essere precoce già con una clearance creatinina di 10-15 mL/min, solo se condizioni cliniche particolari lo impongono.

Debbono essere offerte opzioni diversificate di trattamento sostitutivo artificiale, in modo che per ogni paziente sia possibile scegliere il tipo di dialisi meglio tollerato e clinicamente più vantaggioso. I trattamenti devono avere una buona efficienza dialitica (CAPD: Kt/V settimanale >2; emodialisi trisettimanale: Kt/V >1,5 per seduta).

Trapianto di rene e rene-pancreas

Il trapianto di rene o di rene e pancreas rappresenta un'importante strategia terapeutica per il paziente affetto da diabete mellito con un quadro di grave insufficienza renale.

I pazienti con diabete di tipo 1 hanno diverse opzioni terapeutiche: trapianto di rene isolato, trapianto di rene e pancreas nelle varie combinazioni (rene e pancreas simultaneo o trapianto di pancreas dopo rene), da donatore cadavere oppure da donatore vivente.

Fra le varie modalità trapiantologiche, quella che vede il simultaneo trapianto di rene e pancreas (SPKT) sembra dare i migliori risultati, probabilmente per l'associazione della correzione del mal funzionamento dei due organi (rene e pancreas).

Tali benefici possono essere schematizzati nel modo seguente:

- maggiore sopravvivenza dei pazienti: Rangel, nel 2009, ha osservato una sopravvivenza dei pazienti diabetici dell'80% a 5 anni dal trapianto combinato rene-pancreas (SPKT), rispetto al 25-30% di quelli che erano rimasti in dialisi. La dialisi rappresenta, infatti, un importante fattore di rischio di mortalità dovuta ad aumento della prevalenza di eventi cardiovascolari. Questo dato è stato ulteriormente confermato in uno studio a 10 anni che ha confrontato pazienti sottoposti a SPKT e pazienti sottoposti a trapianto solo di rene, rilevando una maggiore sopravvivenza dei primi rispetto ai secondi (83% *vs* 70%);
- miglioramento delle complicanze tipiche della malattia diabetica, retinopatia e neuropatia: nonostante la maggior parte dei pazienti al momento del trapianto (SPKT) abbia già lesioni retiniche ritenute irreversibili, dopo 3 o più anni dal trapianto di pancreas è stata registrata una minore necessità di interventi chirurgici, minore incidenza di emorragie vitreali e miglioramento dell'acuità visiva rispetto al trapianto di rene isolato (Capocasale 2007). Alcuni studi (Navarro 1997) avrebbero riportato un miglioramento delle variazioni della frequenza cardiaca, del senso di riempimento gastrico e, in alcuni casi, anche della neuropatia documentata all'esame elettromiografico;
- effetto positivo sul sistema cardiovascolare con miglioramento dell'aterosclerosi coronarica, della frazione di eiezione ventricolare sx, della disfunzione diastolica (de Sa 2009);
- minore recidiva di nefropatia.

I pazienti con diabete di tipo 2 spesso hanno come opzione terapeutica preferenziale il trattamento dialitico nelle sue due forme (emodialisi e/o dialisi peritoneale), non perché vi sia una precisa controindicazione al trapianto renale, ma perché l'età avanzata e le molteplici complicanze micro e/o macrovascolari ne rendono spesso difficile l'esecuzione. Non esistono comunque con-

troindicazioni assolute al trapianto, soprattutto perché, in questi pazienti, la sopravvivenza in dialisi è inferiore rispetto a quella che si osserva nella popolazione non diabetica. E' stato infatti rilevato che dopo trapianto di rene i pazienti con diabete tipo 2 hanno un'addizionale aspettativa di vita di circa 8-19 anni e la sopravvivenza a 5 anni dal trapianto renale è pari all'81% simile a quella osservata nei soggetti non diabetici.

Indicazioni e controindicazioni al trapianto

Per il trapianto di rene valgono le stesse indicazioni e controindicazioni dei pazienti non diabetici, ma per il frequente e rilevante deterioramento cardiovascolare il paziente diabetico corre un rischio maggiore di essere escluso precocemente dall'opzione del trapianto.

Anche i criteri di valutazione del candidato al trapianto combinato rene-pancreas sono simili a quelli seguiti nell'uremico non diabetico per il trapianto di rene e tengono conto principalmente della situazione cardiaca, del circolo periferico, nonché di aspetti urologici, neurologici e oculistici (Morath 2009). Particolarmente approfondito deve essere lo studio dell'apparato cardiovascolare, sede principale delle patologie causa di morte sia nell'immediato post-trapianto sia a distanza di anni dal trapianto (37%). L'arteriopatia periferica grave, la cardiopatia ischemica non suscettibile di correzione chirurgica o mediante angioplastica e, infine, il grave scompenso cardiaco costituiscono altrettante controindicazioni al trapianto.

Anche l'età del ricevente, soprattutto per il trapianto combinato rene-pancreas, sembra svolgere un ruolo importante. Infatti, in alcune casistiche è segnalato un aumento di mortalità nei soggetti con età maggiore di 45-50 anni rispetto ai coetanei sottoposti al trapianto di solo rene. Attualmente, viene posta a 55 anni l'età limite per essere candidati al trapianto combinato rene-pancreas. Importante anche l'eventuale obesità: un IMC >30 kg/m² comporta un aumento del rischio peri e post operatorio.

Negli ultimi anni si è estesa la possibilità di effettuare il trapianto di rene-pancreas o di solo rene ancora prima di iniziare il trattamento dialitico (*preemptive*), scelta che si è dimostrata associata a maggiore sopravvivenza sia del paziente sia dell'organo trapiantato che con il trapianto eseguito dopo l'inizio del trattamento dialitico (Bittar 2006).

Raccomandazioni

La migliore opzione terapeutica per i pazienti affetti da insufficienza renale e diabete di tipo 1 è il trapianto combinato rene-pancreas simultaneo (SPKT).

Anche il paziente con diabete di tipo 2 può essere eleggibile per il trapianto. Tuttavia, le sue patologie concomitanti rendono spesso possibile solo il trapianto di rene.

Migliori risultati in entrambi i casi si ottengono se il trapianto viene effettuato prima dell'inizio del trattamento dialitico (*preemptive*).

ESRD in Italia

Incidenza

I dati più recenti del Registro Italiano di Dialisi e Trapianto, così come di quello di altri paesi, dimostrano che il progressivo incremento di incidenza della ESRD osservato negli ultimi anni è culminato con un picco nel 2004, si è arrestato, se non addirittura invertito. Ciò è senz'altro legato a una migliore gestione clinica dei pazienti con CKD, che vedono quindi rallentata o evitata l'evoluzione verso l'ESRD. Tuttavia, nei prossimi anni è possibile che si verifichi un nuovo incremento di incidenza, per effetto dell'aumento progressivo di alcune delle cause principali di CKD/ESRD, tra cui diabete, ipertensione e obesità.

In ogni caso, pur in presenza di un andamento nel tempo del tutto simile, il tasso di incidenza della ESRD in Italia è inferiore a quello di altri paesi, quali gli USA, il Giappone e la stessa Germania. L'incidenza varia altresì fra le regioni d'Italia, tra un minimo in Basilicata e un massimo in Valle d'Aosta, ed è maggiore nel sesso maschile rispetto al sesso femminile; in entrambi i sessi la fascia d'età maggiormente colpita è quella tra 75-79 anni.

Cause primarie

Tra le cause primarie di ESRD incidente in Italia, il diabete è attualmente la terza (20-21%, con un picco tra i 60 e i 69 anni e un'età media all'inizio della ESRD di 67,5 anni), subito dietro alle patologie vascolari (23-24%) e alle cause ignote (21-22%), che nel nostro paese sono indicate in un'elevata percentuale di casi. Tuttavia, indipendentemente da problemi di codifica, il contributo del diabete alla ESRD in Italia è in aumento. Complessivamente, dal 2000 al 2007 si è verificato un aumento dei casi di pazienti che hanno iniziato un trattamento dialitico per ESRD legata al diabete (dal 20 al 25%) e un aumento dell'età dei pazienti che hanno iniziato un trattamento dialitico (da 64 anni a 68 anni). Il diabete è altresì tra le principali comorbidità dei pazienti in ESRD, insieme all'ipertensione, alla malattia CV e al cancro.

In altri paesi, il diabete è già da anni la prima causa di ESRD, con percentuali superiori al 40% in Nuova Zelanda, USA e Giappone, tra il 30 e il 35% in Germania, Canada, Australia, Finlandia, Austria, Croazia e tra il 25 e il 30% in Ungheria e Grecia. Altri paesi europei come Belgio, Francia, Spagna, Gran Bretagna, Danimarca e Svezia (analogamente all'Italia) presentano invece percentuali inferiori al 25%.

Trattamento

In Italia, circa l'86% dei pazienti con ESRD viene trattato con emodialisi (HD) e solo il restante 14% con dialisi peritoneale (PD). Le scelte terapeutiche variano da regione a regione, dal 100% di HD in Basilicata al 72% di HD e 28% di PD nelle Marche. Solo una piccola percentuale di pazienti, soprattutto nelle Marche e nel Friuli Venezia Giulia, è in trattamento doppio (HD+PD).

L'HD è la principale modalità terapeutica anche nel resto del mondo, tranne che a Hong Kong e in Messico, dove prevale la PD.

Nel 20% di tutti i casi di variazioni di trattamento dalla PD alla HD, il cambiamento avviene entro i 30 giorni dall'arruolamento; la mediana del tempo di cambiamento terapeutico è di 3,3 mesi (IQR, interquartile range, 1,2-6,6 mesi). Nel 31,5% di tutti i casi di variazione di trattamento dall'HD alla PD, il cambiamento avviene entro 30 giorni dall'arruolamento; la mediana del tempo di cambiamento terapeutico è di 1,5 mesi; l'IQR era da 0,9 a 2,3 mesi. La prevalenza di pazienti in trattamento dialitico (HD+PD) nel 2008 era di 751 per milione su un totale di 60.045.068 abitanti. Al 31 dicembre 2008, l'89,4% dei pazienti era in trattamento con HD, il 10,54% in PD, mentre nello 0,05% dei casi non sono disponibili i dati. Mentre non vi è una sostanziale differenza di età nei pazienti in HD e PD (circa 70 anni), questa è significativamente più bassa nei soggetti trapiantati (circa 50 anni). Il trattamento HD risulta essere il trattamento di scelta sopra i 45 anni di età, mentre la PD non viene assolutamente utilizzata nel gruppo di pazienti con età <25 anni. Il trapianto di rene viene effettuato soprattutto nei pazienti tra 25 e 44 anni e tra 45 e 64 anni, mentre non viene adottato nei soggetti con età <25 o >75 anni di età. Nei diabetici, l'HD rimane l'opzione preferita, ma si riscontra un maggior ricorso al trapianto (20% dei casi *vs* 8% nei non diabetici), a spese dell'HD, mentre la PD rimane confinata a un 7% dei casi. Il trapianto è per lo più limitato a pazienti con diabete di tipo 1 in dialisi o anche in pre-dialisi, e spesso, ma non sempre, associato a trapianto di pancreas o di isole, combinato, se gli organi provengono da un unico donatore, o separato, con il rene trapiantato prima del pancreas.

Mortalità

I pazienti in ERSD e trattamento dialitico presentano un'elevata mortalità, soprattutto CV, sebbene questa non sembri più in costante aumento come negli anni precedenti e tenda, invece, a diminuire. La mortalità complessiva è di 14,1 per 100 pazienti per anno (limiti di confidenza al 95% da 13,7 a 14,4). Al settimo anno dall'inizio della dialisi, la sopravvivenza mostra una riduzione dall'85 al 40 % sia nel sesso femminile sia in quello maschile. I pazienti che hanno iniziato con il trattamento HD hanno una probabilità di sopravvivenza inferiore rispetto ai pazienti che hanno iniziato con il trattamento PD. La mortalità per ultimo trattamento è anch'essa superiore per l'HD (17,27%) rispetto alla PD (11,03%) e al trapianto (0,73%). La curva di sopravvivenza mostra come i pazienti con ESRD dovuta a diabete e con età maggiore di 65 anni abbiano una sopravvivenza inferiore rispetto ai pazienti non diabetici e con età inferiore ai 65 anni. Inoltre, mentre i pazienti con ESRD da causa vascolare o sistemica hanno anch'essi una sopravvivenza minore, quelli con ESRD da glomerulonefriti o da causa congenita o ereditaria sono caratterizzati da una sopravvivenza maggiore. Comunque, l'incremento percentuale massimo di mortalità rispetto alla ESRD congenita, ereditaria e da glomerulonefriti si osserva per ESRD da diabete (non aggiustata 380% e aggiustata 300%); infatti, la sopravvivenza al settimo anno dall'inizio della dialisi si riduce al 25% nei soggetti diabetici e al 30% nei soggetti con ESRD dovuta a cause vascolari, a fronte del 70% nei pazienti con ESRD congenita, ereditaria e da glomerulonefriti.

Conclusioni

La nefropatia diabetica è una condizione in continuo mutamento, per effetto di diversi fattori che tendono sia ad aumentarne il peso, come il drammatico aumento di incidenza del diabete, soprattutto di tipo 2, sia a diminuirne l'impatto socio-economico, come il miglioramento nella gestione di questa complicanza fino dai suoi stadi iniziali.

Una migliore gestione, così come una maggiore conoscenza della nefropatia diabetica è stata resa possibile dall'avvento di un sistema di classificazione, come quello proposto dalla NFK/KDOQI, che, pur con i suoi limiti che ne impongono una rivisitazione, ha avuto il merito di facilitare una precoce identificazione della CKD nel diabete e in altre malattie croniche quali l'ipertensione, e di combinare le informazioni relative a due marcatori, quali albuminuria ed eGFR, che sempre meno appaiono essere alterati in contemporanea nei pazienti diabetici.

I dati disponibili in Italia e nel mondo mostrano una progressiva riduzione della prevalenza di micro e macroalbuminuria, presumibilmente dovuta al crescente impiego di bloccanti del RAS (*renin-angiotensin system*). Tuttavia, se si considerano tutte le forme di CKD, compresa quella senza albuminuria, circa il 37% dei diabetici di tipo 2 in Italia risulta essere affetto da questa condizione.

Il diabete, proprio per via dell'aumento di incidenza, costituisce la principale causa di ESRD nel mondo, ma non ancora in Italia, dove tuttavia appare in costante aumento, al netto di possibili problemi di codifica, evidenziati dall'elevata percentuale di ESRD da causa ignota. Fortunatamente, l'incidenza complessiva di ESRD è stabile o in diminuzione in Italia come nel resto del mondo.

Il trattamento dell'ESRD si avvale sempre della terapia dialitica ma, soprattutto nel diabete di tipo 1, vi è anche l'opzione del trapianto, eventualmente combinato con quello di pancreas o di isole.

La mortalità in dialisi, pur se stabile o in riduzione, è comunque rilevante e aumenta con l'aumentare della durata del trattamento, ed è maggiore in corso di HD, modalità preferita nei pazienti, soprattutto diabetici, rispetto alla PD.

Bibliografia

- Abboud H et al. Stage IV Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 56-65.
- ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001; 134: 370-379.
- ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575-1585.
- Adler AI et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412-419.
- Advani A et al. The endothelium in diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 2012; 32: 199-207.
- Alaveras A et al. Promoters of progression of diabetic nephropathy: the relative role of blood glucose and blood pressure control. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 71-74.
- American Diabetes Association. Standards of Medical care in Diabetes – 2013. *Diabetes Care* 2013; 36 (suppl 1): S11-S66.
- Aparicio M et al. Low protein diets and outcome of renal patients. *J Nephrol* 2001; 14: 433-439.
- Aparicio M et al. Protein-restricted diets plus keto/amino acids; a valid therapeutic approach for chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr* 2012; 22: S1-S21.
- Appel GB et al. Analysis of metabolic parameters as predictors of risk in the RENAAL study. *Diabetes Care* 2003; 26: 1402-1407.
- Astor BC et al. Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 1226-1234.
- Astor BC et al; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int* 2011; 79: 1331-1340.
- Atkins RC et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 281-287.
- Baba T et al. Diabetic nephropathy. Its relationship to hypertension and means of pharmacological intervention. *Drugs* 1997; 54: 197-234.
- Baggio B et al. Effects of cigarette smoking on glomerular structure and function in type 2 diabetic patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2730-2736.
- Baigent C et al; SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181-2192.
- Bakris GL et al; ACCOMPLISH Trial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 1173-81.
- Bakris GL. Recognition, pathogenesis and treatment of different stages of nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 444-456.
- Bangalore S et al. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired

- fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011; 123: 2799-2810).
- Bangstad HJ et al. Improvement of blood glucose control in IDDM patients retards the progression of morphological changes in early diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1994; 37: 483-490.
- Bash LD et al. Poor glycemic control in diabetes and the risk of incident chronic kidney disease even in the absence of albuminuria and retinopathy: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2440-2447.
- Bernhard D et al. Disruption of vascular endothelial homeostasis by tobacco smoke: impact on atherosclerosis. *FASEB J* 2003; 17: 2302- 2304.
- Bertoli M et al. Peritoneal dialysis in diabetic patients. *Contrib Nephrol* 2001; 131: 51-60.
- Bianchi C et al. The metabolic syndrome is related to albuminuria in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25: 1412-1418.
- Bilous R et al. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. *Ann Intern Med* 2009; 151: 11-20.
- Bittar J et al. Renal transplantation in diabetic patients. *Transplant Proc* 2006; 38: 895-898.
- Boggi U et al. Transplantation of the pancreas. *Curr Diab Rep* 2012; 12: 568-79.
- Bommer J. Attaining long-term survival when treating diabetic patients with ESRD by hemodialysis. *Adv Ren Replace Ther* 2001; 8: 13-21.
- Bosman DR et al. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2001; 24: 495-499.
- Boussageon R et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011; 343: d4169.
- Brenner BM et al. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982; 307: 652-659.
- Brenner BM et al; RENAAL Study Investigators. An acute fall in estimated glomerular filtration rate during treatment with losartan predicts a slower decrease in long-term renal function. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
- Breyer JA et al. Predictors of the progression of renal insufficiency in patients with insulin-dependent diabetes and overt diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50: 1651-1658.
- Bruno G et al. Prevalence and risk factors for micro and macroalbuminuria in an Italian population-based cohort of non-insulin-dependent diabetic subjects. *Diabetes Care* 1996; 19: 43-47.
- Bruno G et al. Estimated glomerular filtration rate, albuminuria and mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato study. *Diabetologia* 2007; 50: 941-948.
- Bryson CL et al. Racial and ethnic variations in albuminuria in the US Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) population: associations with diabetes and level of CKD. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 720-726.
- Capocasale E et al. Simultaneous kidney-pancreas transplantation: the Parma Center experience. *Acta Biomed* 2007; 78: 123-127.
- Caramori L et al. Enhancing the predictive value of urinary albumin for diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 339-352.

- Chase HP et al. Cigarette smoking increases the risk of albuminuria among subjects with type 1 diabetes. *JAMA* 1991; 265: 614-617.
- Chaturvedi N et al; EURODIAB IDDM Complications Study Group. The relationship between smoking and microvascular complications in the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetes Care* 1995; 18: 785-792.
- Chaturvedi N et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet* 1998; 351: 28-31.
- Chaturvedi N et al. Differing associations of lipid and lipoprotein disturbances with the macrovascular and microvascular complications of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 2071-2077.
- Chaturvedi N et al. Microalbuminuria in type 1 diabetes: rates, risk factors and glycemic threshold. *Kidney Int* 2001; 60: 219-227.
- Chen J et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Ann Intern Med* 2004; 140: 167-174.
- Chuahirun T et al. Cigarette smoking predicts faster progression of type 2 established diabetic nephropathy despite ACE inhibition. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 376-382.
- Coca SG et al. Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2012; 172: 761-769.
- Cockcroft DW et al. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
- Collins R et al. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-2016.
- Collins AJ et al. United States Renal Data System 2011 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2012; 59 (1 Suppl 1): A7, e1-420.
- Craig KJ et al. Anemia and diabetes in the absence of nephropathy. *Diabetes Care* 2005; 28: 1118-1123.
- Currie CJ et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010; 375: 481-489.
- DAI study group. The DAI prospective study on macrovascular complications in patients with type 2 diabetes. Characteristics of the study population. *Ann Ist Super Sanita* 2001; 37: 289-96.
- Dalai P et al. Improving the care of diabetic patients on peritoneal dialysis. *Contrib Nephrol* 2012; 178: 271-7.
- Davidson MH. Cardiovascular risk factors in a patient with diabetes mellitus and coronary artery disease: therapeutic approaches to improve outcomes: perspectives of a preventive cardiologist. *Am J Cardiol* 2012; 110(9 Suppl): 43B-49B.
- Davis TM et al. Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Study investigators. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia* 2011; 54: 280-290.

- DCCT/EDIC Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002; 287: 2563-2569.
- De Berardis G et al. Quality of care and outcomes in type 2 diabetic patients: a comparison between general practice and diabetes clinics. *Diabetes Care* 2004; 27: 398-406.
- De Berardis G et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b4531.
- de Boer IH et al; DCCT/EDIC Research Group. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 365: 2366-2376.
- de Boer IH et al. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and micro-albuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. *Arch Intern Med* 2011; 171: 412-420.
- de Galan BE et al; ADVANCE Collaborative Group. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 883-892.
- de Sá JR et al. The evolution of diabetic chronic complications after pancreas transplantation. *Diabetol Metab Syndr* 2009; 1: 11.
- De Cosmo S et al. Increased urinary albumin excretion, insulin resistance, and related cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes: evidence of a sex-specific association. *Diabetes Care* 2005; 28: 910-915.
- De Cosmo S et al. Insulin resistance and the cluster of abnormalities related to the metabolic syndrome are associated with reduced glomerular filtration rate in patients with type 2. *Diabetes Care* 2006; 29: 432-434.
- De Cosmo S et al. PPAR 2 P12A polymorphism and albuminuria in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of case-control studies. *Nephrol Dial Transplant* 2011 (Epub ahead of print).
- Deferrari G et al. Treatment of diabetic nephropathy in its early stages. *Diabetes, Metabolism Rev*, 1997; 13: 51-61.
- de Francisco AL et al. Anemia trials in CKD and clinical practice: refining the approach to erythropoiesis-stimulating agents. *Contrib Nephrol* 2011; 171: 248-54.
- de Zeeuw D et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004; 65: 2309-2320.
- Diabetes Complications and Control Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications of insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
- Di Angelantonio E et al. Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study. *BMJ* 2010; 341: c4986.
- Diez-Sampedro A et al. Podocytopathy in diabetes: a metabolic and endocrine disorder. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 637-646.
- Douglas K et al. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med* 2006; 145: 117-24.
- Drueke TB et al; CREATE Investigator. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2009; 355: 2071-2084.
- Drury PL et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria are independent predictors

- of cardiovascular events and death in type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetologia* 2011; 54: 32-43.
- Duckworth W et al; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-139.
- EDIC Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000; 342: 381-389.
- Eijkelkamp WB et al. Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1540-1546.
- Eknoyan G et al. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive and kidney diseases (NIDDK). *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 617-622.
- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
- Fioretto P et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *New Engl J Med* 1998; 339: 69-75.
- Fioretto P et al. The kidney in diabetes: dynamic pathways of injury and repair. The Camillo Golgi Lecture 2007. *Diabetologia* 2008; 51: 1347-1355.
- Forsblom C et al; FinnDiane Study Group. Competing-risk analysis of ESRD and death among patients with type 1 diabetes and macroalbuminuria. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 537-544.
- Fouque Dt al. Low protein diets for chronic renal failure in non diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (2): CD001892.
- Fox CS et al; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 2012; 380: 1662-1673.
- Frick MH et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middleaged men with dyslipidemia: safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237-1245.
- Fried LF et al. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59: 260-269.
- Fried LF. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) on progression of kidney disease. *Kidney Int* 2008; 74: 571-6.
- Friedlander MA et al. Optimizing end-stage renal disease therapy for the patient with diabetes mellitus. *Semin Nephrol* 1997; 17: 331-345.
- Gaede P et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580-591.
- Gansevoort RT et al; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011; 80: 93-104.

- Garber AJ et al. AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013. *Endocr Pract* 2013; 19: 327-36.
- Ginsberg HN et al; ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563-1574.
- Giorgino F et al. Factors associated with progression to macroalbuminuria in microalbuminuric Type 1 diabetic patients: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia* 2004; 47: 1020-1028.
- Go AS et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-1305.
- Graefe-Mody U et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 939-946.
- Grundy SM et al; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-239.
- Grundy SM et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-52.
- Gu HF et al. Genetic association studies in diabetic nephropathy. *Curr Diabetes Rev* 2012; 8: 336-344.
- Guerra G et al. Diabetes and kidney transplantation: past, present, and future. *Curr Diab Rep* 2012; 12: 597-603.
- Haffner SM et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2661-2667.
- Halimi JM. The emerging concept of chronic kidney disease without clinical proteinuria in diabetic patients. *Diabetes Metab* 2012; 38: 291-297.
- Haller H et al; ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364: 907-917.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-259.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-2016.
- Heerspink HLet al. Composite renal endpoints: was ACCOMPLISH accomplished? *Lancet* 2010; 375: 1140-1142.
- Hemmelgarn BR et al; Alberta Kidney Disease Network. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* 2010; 303: 423-429.
- Hennekens CH et al. Use of aspirin to reduce risks of cardiovascular disease in patients with diabetes: clinical and research challenges. *Diabetes Care* 2004; 27: 2752-2754.

- Holman RR et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-1589.
- Holtkamp FA et al. An acute fall in estimated glomerular filtration rate during treatment with losartan predicts a slower decrease in long-term renal function. *Kidney Int* 2011; 80: 282-287.
- Hovind P et al. Remission and regression in the nephropathy of type 1 diabetes when blood pressure is controlled aggressively. *Kidney Int* 2001; 60: 277-283.
- Hung AM et al. Comparative effectiveness of incident oral antidiabetic drugs on kidney function. *Kidney Int* 2012; 81: 698-706.
- Hung AM et al. Kidney function decline in metformin versus sulfonylurea initiators: assessment of time-dependent contribution of weight, blood pressure, and glycemic control. *Pharmacoeconomics Drug Saf* 2013 Apr 17. doi: 10.1002/pds.3432. [Epub ahead of print].
- Inrig JK et al. Effect of hemoglobin target on progression of kidney disease: a secondary analysis of the CHOIR (Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency) Trial. *Am J Kidney Dis* 2012; Apr 24. [Epub ahead of print]
- Inzucchi SE et al; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35: 1364-79.
- Inzucchi SE et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; 55: 1577-96.
- Ismail-Beigi F et al; ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 419-430.
- Ismail-Beigi F et al. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med* 2011; 154: 554-559.
- Jenkins AJ et al; DCCT/EDIC Research Group. Lipoproteins in the DCCT/EDIC cohort: association with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003; 64: 817-828.
- Jerums G et al. Integrating albuminuria and GFR in the assessment of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 397-406.
- Jerums G et al. The clinical significance of hyperfiltration in diabetes. *Diabetologia* 2010; 53: 2093-3104.
- Jun M et al. Intensive glycemic control and renal outcome. *Contrib Nephrol* 2011; 170: 196-208.
- Kashihara N et al. Oxidative stress in diabetic nephropathy. *Curr Med Chem* 2010; 17: 4256-4269.
- Kasiske BL et al. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 954-961.
- KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease: 2007 Update of Hemoglobin Target. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 471-530.

- Keating GM. Fenofibrate: a review of its lipid-modifying effects in dyslipidemia and its vascular effects in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011; 11: 227-247.
- Keshaviah PR et al. Timely initiation of dialysis: a urea kinetic approach. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 344-386.
- Khosla N et al. Microalbuminuria. *Clin Lab Med* 2006; 26: 635-653.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter* 2012; Suppl 2: 279-335.
- Kolset SO et al. Diabetic nephropathy and extracellular matrix. *J Histochem Cytochem* 2012; 60: 976-986.
- Kramer HJ et al. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2003; 289: 3273-3277.
- Lachin JM et al; DCCT/EDIC Research Group. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial-revisited. *Diabetes* 2008; 57: 995-1001.
- Lachin JM et al; ADOPT Study Group. Renal function in type 2 diabetes with rosiglitazone, metformin, and glyburide monotherapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1032-1040.
- Lamb EJ et al. How should proteinuria be detected and measured? *Ann Clin Biochem* 2009; 46: 205-217.
- Lee HB et al. Peritoneal dialysis in diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: S200-203.
- Lepäntalo M et al. Peripheral arterial disease in diabetic patients with renal insufficiency: a review. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28 Suppl 1: 40-5.
- Levey AS et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-470.
- Levey AS et al. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2426-2439.
- Levey AS et al; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-612.
- Levey AS et al. Proteinuria as a surrogate outcome in CKD: report of a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 205-226.
- Levey AS et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011; 80: 17-28.
- Lewis EJ et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-1462.
- Lewis EJ et al; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860.
- Lipska KJ et al. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011; 34: 1431-1437.

- Liu Y. New insights into epithelial-mesenchymal transition in kidney fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 212-222.
- Locatelli F et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: S1141-S1147.
- Locatelli F et al; on behalf of the ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Apr 12. [Epub ahead of print]
- Macchia A et al. Statins but not aspirin reduce thrombotic risk assessed by thrombin generation in diabetic patients without cardiovascular events: the RATIONAL trial. *PLoS One* 2De
- Berardis G et al. Association of aspirin use with major bleeding in patients with and without diabetes. *JAMA* 2012; 307: 2286-94.
- MacIsaac RJ et al. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 195-200.
- Magee GM et al. Is hyperfiltration associated with the future risk of developing diabetic nephropathy? A meta-analysis. *Diabetologia* 2009; 52: 691-697.
- Magri CJ, Fava S. The role of tubular injury in diabetic nephropathy. *Eur J Intern Med* 2009; 20: 551-555.
- Mann JF et al; ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547-553.
- Mann JF et al; ASCEND Study Group. Avasentan for overt diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 527-535.
- Marcovecchio ML et al. Ambulatory blood pressure measurements are related to albumin excretion and are predictive for risk of microalbuminuria in young people with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 1173-1181.
- Maric C et al. Obesity, metabolic syndrome and diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol* 2011; 170: 28-35.
- Matsushita K et al; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 2073-2081.
- Mauer M et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 40-51.
- Miao Y et al. Increased serum potassium affects renal outcomes: a post hoc analysis of the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *Diabetologia* 2011; 54: 44-50.
- Matsushita K et al; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2012; 307: 1941-1951.
- Matsushita K et al; Alberta Kidney Disease Network. Clinical risk implications of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation for estimated GFR. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 241-249.

- Miller WG et al; National Kidney Disease Education Program-IFCC Working Group on Standardization of Albumin in Urine. Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. *Clin Chem* 2009; 55: 24-38.
- Mitch WE. Dietary therapy in uremia: the impact on nutrition and progressive renal failure. *Kidney Int Suppl* 2000; 75: S38-S43.
- Mitch WE. Insights into the abnormalities of chronic renal disease attributed to malnutrition. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: S22-S277.
- Molitch ME et al. Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial and the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care* 2010; 33: 1536-1543.
- Morath C et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation in type 1 diabetes. *Clin Transplant* 2009; 23: S115-S120.
- Najafian B, Mauer M. Progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients. *Diab Res Clin Pract* 2009; 83: 1-8.
- Nathan DM et al; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Arch Intern Med* 2009; 169: 1307-1316.
- Nathan DM et al; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 17-30.
- National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: s1-s266.
- Navarro X et al. Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 1997; 42: 727-736.
- Navarro-González JF et al. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 327-340.
- Nicolucci A et al. Antiplatelet therapy for every diabetic person? *Diabetes Care* 2011; 34: S150-4.
- Ninomiya T et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1813-1821.
- Orchard TJ et al. Nephropathy in type 1 diabetes; a manifestation of insulin resistance and multiple genetic susceptibility? Further evidence from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complication Study. *Kidney Int* 2002; 62: 963-970.
- Orchard TJ et al. In the absence of renal disease, 20 year mortality risk in type 1 diabetes is comparable to that of the general population: a report from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetologia* 2010; 53: 2312-2319.

- O'Toole SM et al. Managing diabetes in dialysis patients. *Postgrad Med J* 2012; 88: 160-166.
- Packham DK et al. Relative incidence of ESRD versus cardiovascular mortality in proteinuric type 2 diabetes and nephropathy: results from the DIAMETRIC (Diabetes Mellitus Treatment for Renal Insufficiency Consortium) database. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 75-83.
- Palmer ND et al. Insights into the genetic architecture of diabetic nephropathy. *Curr Diab Rep* 2012; 12: 423-431.
- Palumbo PJ. Glycemic control, mealtime glucose excursions, and diabetic complications in type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 609-618.
- Pan Y et al. Association of early versus late initiation of dialysis with mortality: systematic review and meta-analysis. *Nephron Clin Pract* 2012; 120: c121-31.
- Parfrey PS et al. Erythropoietin therapy and left ventricular mass index in CKD and ESRD patients: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 755-762.
- Park J et al. Glycemic control in diabetic dialysis patients and the burnt-out diabetes phenomenon. *Curr Diab Rep* 2012; 12: 432-9.
- Parving HH et al; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-878.
- Parving HH et al. Long-term beneficial effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients. *Kidney Int* 2001; 260: 228-234.
- Parving HH et al; DEMAND investigators. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney Int* 2006; 69: 2057-2063.
- Parving HH et al; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433-2446.
- Parving HH et al. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE): rationale and study design. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1663-1671.
- Parving HH et al; ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 2204-13.
- Pavakis M et al. Pre-emptive kidney transplantation to improve survival in patients with type 1 diabetes and imminent risk of ESRD. *Semin Nephrol* 2012; 32: 505-11.
- Pavakis M. The timing of dialysis and kidney transplantation in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 689-93.
- Pedrini MT et al. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and non-diabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 627-632.
- Penno G et al. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens* 2011; 29: 1802-1809.
- Penno G et al; Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Rate and Determinants of Association Between Advanced Retinopathy and Chronic Kidney Disease in Patients With Type 2 Diabetes: The Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian multicenter study. *Diabetes Care* 2012; 35: 2317-2323.
- Perkins BA et al. HYPERLINK "<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12788992>" Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 2285-2293.
- Persson F et al; AVOID Study Investigators. Impact of baseline renal function on the efficacy and

- safety of aliskiren added to losartan in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Diabetes Care* 2010; 33: 2304-2309.
- Persson F et al. Aliskiren in combination with losartan reduces albuminuria independent of baseline blood pressure in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1025-1031.
- Pfeffer MA et al; TREAT Investigators. A trial of darbopoietin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2019-2032.
- Pijls LT et al. The effect of protein restriction on albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1445-1453.
- Pollock JS et al. Endothelin, nitric oxide, and reactive oxygen species in diabetic kidney disease. *Contrib Nephrol* 2011; 172: 149-59.
- Pugliese G et al. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation provides a better definition of cardiovascular burden associated with CKD than the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study formula in subjects with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2011; 218: 194-199.
- Radbill B et al. Rationale and strategies for early detection and management of diabetic kidney disease. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 1373-1381.
- Qaseem A et al; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2012; 156: 218-231.
- Radbill B et al. Rationale and strategies for early detection and management of diabetic kidney disease. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 1373-1381.
- Rangel EB et al. Kidney transplant in diabetic patients: modalities, indications and results. *Diabetol Metab Syndr* 2009; 1: 2.
- Ravid M et al. Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia. *Arch Int Med* 1998; 158: 998-1004.
- Reboldi G et al Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens* 2011; 29: 1253-69.
- Reboldi G et al. Blood pressure lowering in diabetic patients. *J Hypertens* 2012; 30: 438-9.
- Remuzzi G et al. Clinical practice. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 346: 1145-1151.
- Retnakaran R et al; UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 2006; 55: 1832-1839.
- Ritz E et al. Clinical manifestation and natural history of diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol* 2011; 170: 19-27.
- Roumie CL et al. Initiation of sulfonylureas versus metformin is associated with higher blood pressure at one year. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21: 515-23.
- Rubins HB et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol: Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-418.
- Ruggenenti P et al; Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941-1951.

- Ruggenenti P et al. The RAAS in the pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 319-330.
- Russo E et al. Managing diabetic patients with moderate or severe renal impairment using DPP-4 inhibitors: focus on vildagliptin. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013; 6: 161-70.
- Rutledge JC et al. Role of triglyceride-rich lipoproteins in diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 361-370.
- Sacks DB et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002; 48: 436-472.
- Sandhu S et al. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2006-16.
- Satchell SC, Tooke JE. What is the mechanism of microalbuminuria in diabetes: a role for the glomerular endothelium? *Diabetologia* 2008; 51: 714-725.
- Scheen AJ. Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 648-658.
- Schoenaker DA et al; the EURODIAB Prospective Complications Study Group. Dietary saturated fat and fibre and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality among type 1 diabetic patients: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia* 2012 Apr 12. [Epub ahead of print].
- Scott LJ et al. A non linear effect of hyperglycemia and current cigarette smoking are major determinants on the onset of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 2001; 50: 2842-2849.
- Shichiri M et al. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23 (suppl 2): B21-B29.
- Shurraw S et al; Alberta Kidney Disease Network. Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1920-1927.
- Singh DK et al. Erythropoietic stress and anemia in diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 204-210.
- SIN-RIDT Report 2011. Report Referring to the Calendar Year 2009, <http://www.sin-ridt.org/sin-ridt.org.htm>
- Skali H et al; TREAT Investigators. Stroke in patients with type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and anemia treated with Darbepoetin Alfa: the trial to reduce cardiovascular events with Aranesp therapy (TREAT) experience. *Circulation* 2011; 124: 2903-2908.
- Skali H et al. Hemoglobin stability in patients with anemia, CKD, and type 2 diabetes: an analysis of the TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy) placebo arm. *Am J Kidney Dis* 2013; 61: 238-46.
- Solini S et al. Diverging association of reduced glomerular filtration rate and albuminuria with coronary and noncoronary events in patients with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicentre Study. *Diabetes Care* 2012; 35: 143-149.
- Stanton RC. Oxidative stress and diabetic kidney disease. *Curr Diab Rep* 2011; 11: 330-336.
- Stephenson JM et al. Blood pressure, retinopathy and urinary albumin excretion in IDDM: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1995; 38: 599-603.
- Stewart JH et al; ESRD Incidence Study Group. Trends in incidence of treated end-stage renal

- disease, overall and by primary renal disease, in persons aged 20-64 years in Europe, Canada and the Asia-Pacific region, 1998-2002. *Nephrology (Carlton)* 2007; 12: 520-527.
- Stratton IM et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-412.
- Sturm G et al. Association of HbA1c values with mortality and cardiovascular events in diabetic dialysis patients. The INVOR study and review of the literature. *PLoS One* 2011; 6: e20093.
- Suckling RJ et al. Altered dietary salt intake for preventing and treating diabetic kidney disease. *The Cochrane Collaboration* 2010; 12: 1-68.
- Tang SC et al. Diabetic tubulopathy: an emerging entity. *Contrib Nephrol* 2011; 170: 124-134.
- Tang SC et al. The pathogenic role of the renal proximal tubular cell in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3049-56.
- Tenenbaum A et al. Fibrates are an essential part of modern anti-dyslipidemic arsenal: spotlight on atherogenic dyslipidemia and residual risk reduction. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 125.
- The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-2559.
- The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-2572.
- The CANUSA Study Group. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 198-207.
- The Diabetes Control and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int* 1995; 47: 1703-1720.
- The EUCLID Study Group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 1997; 349: 1787-1792.
- The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.
- Thomas MC et al. Unrecognized anemia in patients with diabetes: a cross-sectional survey. *Diabetes Care* 2003; 26: 1164-1169.
- Thomas MC et al. The burden of anaemia in type 2 diabetes and the role of nephropathy: a cross-sectional audit. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1792-1797.
- Thomas MC et al. Anemia in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4359-4363.
- Thomas MC et al. The burden of chronic kidney disease in Australian patients with type 2 diabetes (the NEFRON study). *Med J Aust* 2006; 185: 140-144.
- Thomas MC et al. Nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (national evaluation of the frequency of renal impairment co-existing with NIDDM [NEFRON] 11). *Diabetes Care* 2009; 32: 1497-502.
- Thomas MC et al. Towards understanding the inherited susceptibility for nephropathy in diabetes. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21: 195-202.

- Thorn LM et al; FinnDiane Study Group. syndrome in type 1 diabetes: association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane study). *Diabetes Care* 2005; 28: 2019-2024.
- Tillin T et al. The role of antihypertensive therapy in reducing vascular complications of type 2 diabetes. Findings from the DIabetic RETinopathy Candesartan Trials-Protect 2 study. *J Hypertens* 2011; 29: 1457-1462.
- Tobe SW et al; ONTARGET and TRANSCEND Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both in people at high renal risk: results from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Circulation* 2011; 123: 1098-1107.
- Toeller M et al. Protein intake and urinary albumin excretion rates in the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1997; 40: 1219-1226.
- Toeller M, Buyken AE. Protein intake-new evidence for its role in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1926-1927.
- Tonelli M et al; Alberta Kidney Disease Network. Using proteinuria and estimated glomerular filtration rate to classify risk in patients with chronic kidney disease: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011; 154: 12-21.
- Turnbull FM et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 2288-2298.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-713.
- USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; <http://www.usrds.org/adr.aspx>
- Valk EJ et al. Diabetic nephropathy in humans: pathologic diversity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20: 285-289.
- Vallon V et al. Renal function in diabetic disease models: the tubular system in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Annu Rev Physiol* 2012; 74: 351-375.
- van der Velde M et al; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011; 79: 1341-1352.
- Vergouwe Y et al. Progression to microalbuminuria in type 1 diabetes: development and validation of a prediction rule. *Diabetologia* 2010; 53: 254-262.
- Verzetti G et al. Acetate-free biofiltration versus bicarbonate haemodialysis in the treatment of patients with diabetic nephropathy: a cross-over multicentric study. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 955-961.
- Viberti G, et al; MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672-678.

- Wada T et al. Clinical impact of albuminuria in diabetic nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2012; 16: 96-101.
- Wada J et al. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Clin Sci (Lond)* 2013; 124: 139-152.
- Wang PH et al. Meta-analysis of effects of intensive glycemic control on late complications of type 1 diabetes mellitus. *Lancet* 1993; 341: 1306-1309.
- Wanner C et al. Dyslipidemia and renal disease: pathogenesis and clinical consequences. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 195-201.
- Watala C et al. Reduced sensitivity of platelets from type 2 diabetic patients to acetylsalicylic acid (aspirin)-its relation to metabolic control. *Thromb Res* 2004; 113: 101-113.
- Waugh NR, Robertson AM. Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD002181.
- White NH et al. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 2008; 126: 1707-1715.
- Wiseman AC. Pancreas transplant options for patients with type 1 diabetes mellitus and chronic kidney disease: simultaneous pancreas kidney or pancreas after kidney? *Curr Opin Organ Transplant* 2012; 17: 80-6.
- Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003; 290: 2159- 2167.
- Yan et al. Aspirin response and failure in diabetic patients with cardiovascular disease. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5: 190-197.
- Zimmerman BR. Postprandial hyperglycemia. Implications for practice. *Am J Cardiol* 2001; 88: S32-S36.
- Zimmet P et al. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414: 782-787.
- Ziyadeh FN. Different roles for TGF- β and VEGF in the pathogenesis of the cardinal features of diabetic nephropathy. *Diab Res Clin Pract* 2008; 82: S38-S41.
- Ziyadeh FN et al. Pathogenesis of the podocytopathy and proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Curr Diabetes Rev* 2008; 4: 39-45.
- Zoungas S et al; the ADVANCE Collaborative Group. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes. New results from the ADVANCE trial. *Diabetes Care* 2009; 32: 2068-2074.