

# Linee Guida della nefropatia diabetica

*P.Cavallo Perin, S.Di Paolo, F.Locatelli, R.Nosadini, G.Penno, G.Piccoli*

**Coordinatore:** *G. Deferrari*

**Segretario:** *C.Robaldo*

**Comitato di Revisione:** *C. Catalano, G. Cinotti, P. Fioretto, V.E. Andreucci, G. Pagano, G. Pugliese, F.P. Schena, A. Ramello, P. Zucchelli*

## Sezioni

1. Linee Guida diagnostiche
2. Definizione e terapia dell'ipertensione arteriosa
3. Prevenzione
4. Terapia sostitutiva

## Legenda

Gli standard e le raccomandazioni

A indicano una solida evidenza scientifica (un trial controllato randomizzato o meta-analisi di trial)

B si basano su studi clinici ben condotti ma non randomizzati

C si basano solo sul parere di esperti, su opinioni e su studi clinici che riportano in maniera descrittiva esperienze cliniche

L'incidenza annua per milione di abitanti di insufficienza renale terminale (ESRF) è aumentata in tutti i paesi industrializzati: negli USA da 80-90 a 250 pazienti e in Italia da 70-80 a oltre 120 (1-3). In questa popolazione, i diabetici costituiscono una coorte numerosa e in rapida crescita (3-6): più di un terzo dei nuovi pazienti in dialisi negli Stati Uniti, il 17% in Europa, il 12% nel Registro Lombardo e il 19% nel Registro Piemontese (1-4) sono diabetici, per lo più con diabete di tipo 2 (1, 7, 8, 8bis). Numerose ricerche hanno permesso di accertare che nella maggioranza dei pazienti affetti da diabete di tipo 1 la compromissione della funzione renale è dovuta a nefropatia diabetica; questa è responsabile dell'insufficienza renale terminale nei due terzi di quelli con diabete di tipo 2, in cui possono essere presenti altri tipi di nefropatie in una percentuale variabile dal 10 a oltre il 50% con discrepanze in parte dipendenti dai criteri di selezione (9-10). La nefropatia diabetica non è solo causa di ESRF ma è frequentemente associata a ipertensione arteriosa e a malattie cardiovascolari con alta mortalità (7, 8, 11).

La storia naturale della nefropatia diabetica è stata definita dettagliatamente nel diabete di tipo 1 da Mogensen (12, 13); è possibile delinearla, sebbene meno precisamente, anche nel tipo 2 (14-27).

Per ragioni non ancora del tutto note, soltanto il 30-35% dei pazienti diabetici presenta complicanze renali nel corso della malattia. Durante i primi 7-13 anni di malattia, non compaiono alterazioni ematiche e urinarie, ma si sviluppano importanti anomalie della struttura e della funzione renale: ipertrofia renale, iniziali lesioni morfologiche e aumento del filtrato glomerulare (FG). In questo stadio comunque circa il 10% dei pazienti con diabete tipo 2 è già microalbuminurico, alcuni sono proteinurici, oltre la metà sono affetti da ipertensione arteriosa pur in assenza di microalbuminuria.

Dopo 7-13 anni inizia, sia nel diabete tipo 1 che nel tipo 2, il cosiddetto stadio della "nefropatia incipiente", caratterizzato dalla presenza di microalbuminuria (escrezione di albumina compresa tra 20 e 200 µg/min). In questo stadio il FG è aumentato o normale e sono presenti evidenti alterazioni glomerulari. La pressione arteriosa nel tipo 1, sebbene entro i valori standard ritenuti normali, tende ad essere più elevata che nei pazienti normoalbuminurici, mentre nel tipo 2 un numero sempre maggiore di pazienti (circa l'80%) risulta essere iperteso. La microalbuminuria è predittiva di nefropatia clinica soprattutto nel tipo 1 (14, 15, 27-30).

Dopo 10-20 anni di diabete di tipo 1, sempre nei pazienti che progrediscono verso l'ESRF, insorge la nefropatia clinica, caratterizzata dalla presenza di proteinuria clinica persistente. In questo stadio il FG inizia a ridursi e progressivamente compare ipertensione. Sono presenti lesioni strutturali renali avanzate. Una volta che compare la nefropatia clinica, la progressione verso l'ESRF nei pazienti non trattati è inesorabile (la caduta del FG è 8-10 ml/min per anno). L'incidenza cumulativa di ESRF è circa 30%. Nel diabete tipo 2 il decorso è simile a quello del tipo 1; il declino del FG è simile o lievemente più lento (4-7 ml/min per anno) e l'incidenza cumulativa di ESRF sembra essere più bassa rispetto al tipo 1 (18), anche se questo dato richiede ulteriori conferme.

Sono stati identificati numerosi fattori di rischio per lo sviluppo e la progressione della nefropatia diabetica (7, 8); tra essi i principali sono:

### *Fattori legati al diabete*

- Scadente controllo glicemico
- Ipertensione arteriosa
- Diabete di lunga durata
- Microalbuminuria/proteinuria

### *Fattori genetici*

- Sesso maschile
- Familiarità per ipertensione arteriosa, nefropatie e malattie cardiovascolari
- Appartenenza razziale o etnica
- Polimorfismi genici

### *Altri*

- Dislipidemia
- Parametri emostatici alterati (?)
- Fumo

Per quanto riguarda i fattori genetici, la loro esistenza è chiaramente indicata dal fatto che solo un sottogruppo di pazienti diabetici sviluppa danno renale. In tali pazienti è spesso riportata una maggiore frequenza di storia familiare positiva per ipertensione, nefropatie, malattie cardiovascolari, o, pur se con dati contrastanti, una maggiore attività del controtrasporto Na-Li nei globuli rossi (31). Numerosi studi hanno ricercato marcatori genetici di una eventuale predisposizione alla nefropatia diabetica, concentrando l'attenzione in particolare sui geni connessi con il sistema renina-angiotensina-aldosterone e soprattutto il gene dell'ACE; due recenti meta-analisi hanno evidenziato una significativa associazione tra presenza di genotipo D o ID e nefropatia diabetica (32, 33).

Tuttavia i ruoli relativi e i meccanismi patogenetici dei diversi fattori di rischio non sono chiari, anche perché l'effetto di alcuni di essi è spesso interattivo e difficile da dissecare. Indicazioni sul ruolo dei singoli fattori di rischio e su possibili strategie preventive e terapeutiche derivano anche da ampi studi prospettici di intervento che utilizzano validi end points: **incidenza di microalbuminuria nei pazienti normoalbuminurici, incidenza di incremento annuale della microalbuminuria 50% e incidenza di proteinuria e/o di end points strutturali nei pazienti microalbuminurici, decremento del FG e incidenza di ESRF o di mortalità nei pazienti proteinurici.** Sfortunatamente sono pochi gli studi aderenti ai criteri sopra menzionati.

Per prevenire o limitare le gravi conseguenze della nefropatia diabetica è importante puntualizzare: 1) i criteri diagnostici di nefropatia; 2) la definizione e la terapia dell'ipertensione arteriosa; 3) le strategie preventive e terapeutiche durante i vari stadi di evoluzione della nefropatia.

È importante ricordare che il paziente con nefropatia diabetica dovrebbe essere seguito di concerto dal diabetologo e dal nefrologo. Questo intervento multidisciplinare è altamente consigliato per pazienti con proteinuria clinica e/o con creatinemia > di 1.5-2 mg/dl. Questa opinione è peraltro recentemente e autorevolmente riportata anche da Eberhard Ritz (33bis). Peraltro il ruolo del nefrologo dovrebbe essere previsto anche nella fase microalbuminurica, come del resto anche nelle fasi avanzate dell'IRC il follow-up nefrologico non prescinde dal corretto controllo metabolico della malattia di base da parte del diabetologo.

## **Sezione 1. Linee Guida diagnostiche**

### **1.1 Albuminuria**

Il primo segno di nefropatia diabetica è spesso un aumento della escrezione urinaria di albumina. L'esame delle urine standard è quindi il primo step diagnostico.

Qualora l'esame urine standard risulti normale, l'eventuale presenza di nefropatia incipiente deve essere ricercata misurando l'escrezione urinaria di albumina, non rilevabile all'esame urine routinario. A tal fine dovrà essere adottata una determinazione quantitativa con metodo radioimmunologico, nefelometrico o immunoturbidimetrico.

Esistono varie metodiche di valutazione dell'albuminuria. La variabilità dell'albuminuria durante la giornata ed in rapporto a condizioni fisiologiche quali l'esercizio fisico o i pasti, nonché la complessità delle raccolte temporizzate fanno sì che il metodo maggiormente raccomandabile per valutazioni di screening sia il rapporto albumina/creatinina (A/C) sulle

urine emesse al mattino al risveglio in assenza di infezioni delle vie urinarie. Con tale metodica, sulla base dei dati recentemente riportati (34) si definiscono normoalbuminurici i pazienti con rapporto A/C < 2.3 mg/mmol se maschi e di 2.9 se femmine, e microalbuminurici quelli con rapporto compreso tra 2.3 e 19 mg/mmol, se maschi, o 2.9 e 20, se femmine, in due su tre campioni non consecutivi. Nei pazienti così sottoposti a screening, l'eventuale incremento del rapporto A/C deve essere confermato con il dosaggio dell'albuminuria su raccolte notturne minutate (AER) che deve essere positivo in almeno due su tre campioni raccolti nell'arco di sei mesi. Con i metodi quantitativi si definisce microalbuminurico un paziente con valori di AER di 20-200 µg/min (o 30-300 mg/die) e macroalbuminurico un paziente con AER > 200 µg/min (o 300 mg/die) (35). A questo livello di albuminuria è presente di solito proteinuria clinicamente rilevabile con i comuni sticks (**300 mg/litro**). **L'albuminuria (A/C o AER) andr** à ricontrollata ogni anno nei pazienti normoalbuminurici e ogni sei mesi in quelli microalbuminurici.

Se l'esame standard rileva la presenza di una proteinuria dosabile, può essere utile eseguire il rapporto proteine/creatinina (P/C) (mg/mg) sulle urine del primo mattino: se è superiore a 1, è necessario procedere a una valutazione nefrologica approfondita, che può essere richiesta anche in caso di normalità di questi parametri, dal riscontro di ematuria o di aumento della creatinemia. Una micro- o macroalbuminuria in assenza di retinopatia diabetica, un'ipercreatininemia non associata a micro- o macroalbuminuria, una macroalbuminuria non preceduta da microalbuminuria, impongono la ricerca di una possibile nefropatia non diabetica, eventualmente anche con il ricorso alla biopsia renale.

## 1.2 Filtrato glomerulare

Un dato fondamentale per valutare l'entità della compromissione renale in corso di diabete è la stima del FG. Il metodo più diffuso è la misura della clearance della creatinina su urine delle 24 ore; una stima indiretta più agevole è la misura della creatinemia (mg/dl) e il calcolo del FG con la formula di Cockcroft e Gault (36):

$$[(140-\text{età}) \times \text{peso ideale}] / \text{creat} \times 72 (\times 0.85 \text{ se donne})$$

o con la formula forse più precisa ma più complessa recentemente proposta da Levey (37):

$$170 \times (\text{creat})^{-0.999} \times (\text{età})^{-0.176} \times (\text{BUN})^{-0.170} \times (\text{alb})^{+0.318} \\ \times 1(0.762 \text{ se donne})$$

Tale dato deve essere valutato almeno annualmente nei pazienti normoalbuminurici e più frequentemente in presenza di nefropatia incipiente o conclamata.

La misura precisa del FG può essere ottenuta solo utilizzando la clearance plasmatica (alternativamente la clearance plasmatica urinaria in caso di insufficienza renale) del Cr51-EDTA, dello iotalamato, dello ioexolo e dell'inulina. Tali metodiche sono tuttavia indispensabili per valutare il FG in corso di ricerche cliniche o per la caratterizzazione diagnostica di alcuni casi particolari. In stadi molto avanzati di insufficienza renale, una stima attendibile dei valori del FG può essere ottenuta calcolando il valore medio della clearance ureica e di quella creatinica (38).

## 1.3 Imaging renale

In occasione della prima diagnosi di micro-macroalbuminuria l'ecotomografia del rene e delle vie urinarie è utile a svelare possibili anomalie potenzialmente in grado di influenzare la progressione del danno renale (malformazioni delle vie urinarie, rene "piccolo", cisti renali, litiasi, idronefrosi, ecc). Poiché sia la micro che la macroalbuminuria si associano ad una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari, è necessario procedere alla valutazione degli altri fattori di rischio e del danno cardiovascolare (esame obiettivo, ECG, ecocardiogramma, eco-doppler carotideo, iliaco-femoro-popliteo e renale). La diagnosi di altre complicanze del diabete, come la retinopatia (la sua presenza aiuta a confermare indirettamente l'eziologia diabetica del danno renale) e la neuropatia somatica e autonoma completa l'inquadramento diagnostico e risulta utile nel programma di sorveglianza e di intervento (frequenza dei controlli, scelta dei farmaci anti-ipertensivi). Questi accertamenti andranno ripetuti di norma almeno ogni 1-2 anni.

La diagnostica per immagini con mezzi di contrasto richiede particolare cautela nei diabetici micro o macroalbuminurici, soprattutto in presenza di creatinemia superiore a 1.5 mg/dl per l'elevato rischio di insufficienza renale acuta. Tale rischio deve essere considerato soprattutto in occasione di coronarografia, arteriografia periferica o TAC. È pertanto consigliabile ridurre al minimo la quantità di mezzo di contrasto e assicurare una adeguata idratazione (per esempio 1 ml/kg/ora nelle due ore precedenti l'esame e nelle 24 ore successive).

### **Raccomandazione (A)**

---

Il primo step diagnostico è costituito dall'esame urine standard.

Qualora l'esame urine standard risulti normale, deve essere valutata periodicamente l'escrezione urinaria di albumina con metodi appropriati e quantitativi (rapporto A/C o AER).

In presenza di proteinuria dosabile e/o di un rapporto proteinuria/creatininuria sulle urine del primo mattino superiore a 1 e/o di ematuria, è necessario procedere ad una estensiva valutazione nefrologica.

Il FG deve essere valutato routinariamente almeno mediante creatininemia e calcolo del FG con la formula di Cockcroft e Gault o di Levey.

---

## Sezione 2. Definizione e terapia dell'ipertensione arteriosa

### 2.1 Definizione

I risultati di molti studi trasversali hanno dimostrato che sia nel diabete tipo 1 che nel tipo 2 l'ipertensione arteriosa si associa frequentemente al danno renale (7, 8, 23, 39, 40).

La pressione arteriosa deve essere misurata almeno annualmente se  $< 130/85$  mmHg, altrimenti con maggior frequenza ed almeno ogni 6 mesi. Laddove è possibile, è auspicabile la misurazione della pressione arteriosa nelle 24 ore soprattutto per il monitoraggio della terapia.

Indipendentemente dalla definizione di ipertensione arteriosa nella popolazione generale (**140/90 mm Hg**), il paziente diabetico deve essere trattato con terapia anti-ipertensiva in presenza di valori di diastolica **85 mmHg** o di sistolica **130 mmHg** (11).

### 2.2 Terapia

Il primo approccio alla terapia di questi pazienti è quello non farmacologico. È nota infatti l'importanza per il controllo dei valori pressori della riduzione dell'apporto sodico nella dieta, del calo ponderale in presenza di sovrappeso, dell'abolizione del fumo, della riduzione dell'assunzione di alcool, nonché dell'attività fisica.

Qualora nell'arco di 4-6 settimane i valori di pressione arteriosa non siano scesi al di sotto di 130/85 mm Hg, è opportuno iniziare una terapia con inibitori dell'enzima di conversione (ACE-inibitori) o con antagonisti del recettore dell'angiotensina II o anche con alfa1-bloccanti, specie nei pazienti con diabete di tipo 2 soprattutto dislipidemici (per il favorevole effetto metabolico); diabetici anziani con ipertensione sistolica isolata possono iniziare il trattamento con calcio-antagonisti a lento rilascio. Gli studi ABCD e FACET e la rielaborazione recente degli studi MIDAS e EPESE hanno evidenziato un'incidenza più elevata di eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete di tipo 2 ipertesi trattati con calcio-antagonisti diidropiridinici rispetto a quelli trattati con altri antiipertensivi. Tuttavia nello studio ALLHAT, ancora in corso, una *interim analysis* non ha riscontrato alcuna differenza nell'incidenza di eventi cardiovascolari tra calcio-antagonisti diidropiridinici e altri farmaci (41-45). Ancora di maggior rilievo è il riscontro di una bassa incidenza di eventi cardiovascolari nei diabetici trattati con calcio-antagonisti nel vasto trial HOT (45 bis). Anche nel diabete di tipo 1 è stata ottenuta una sostanziale equivalenza di risultati (46). Nei pazienti con cardiopatia ischemica, tachiaritmie, ecc. trovano indicazione elettiva i beta-bloccanti cardioselettivi. Nella donna gravida dovrà essere evitato l'uso di ACE-inibitori o antagonisti del recettore dell'angiotensina II, ma, come nelle non diabetiche, è consigliabile l'uso di nifedipina, labetalolo o metildopa.

### **Le raccomandazioni (B) per la terapia dell'ipertensione nel diabete sono:**

---

#### APPROCCIO NON FARMACOLOGICO

Se dopo 4-6 sett.

PA ancora **130/85**

ACE-I o Antagonisti recettori AII

o  $\alpha_1$ -Bloccanti (specie nei pazienti con diabete tipo 2 dislipidemici senza danno renale)

o Calcio Antagonisti a lento rilascio (diabetici anziani con ipertensione sistolica isolata)

o  $\beta$ -bloccanti cardioselettivi (se cardiopatia ischemica, tachiaritmia, ecc.)

Se dopo 4 sett.

PA ancora **130/85**

AGGIUNGERE UN 2° FARMACO DI ALTRA  
CLASSE O SOSTITUIRE  
(ideale: ACE-I + Ca-Antag.)

Se dopo 4 sett.  
PA ancora **130/85**

SOSTITUIRE O AGGIUNGERE UN 3° FARMACO  
(spesso un DIURETICO, specie in pazienti edematosi)

Se dopo 4 sett.  
PA ancora **130/85**

AGGIUNGERE UN 4° FARMACO  
(ricordare anche CLONIDINA TTS e MINOXIDIL)

---

Se il primo farmaco risulta *del tutto inefficace* nell'arco di 4 settimane o in presenza di *effetti indesiderati*, è necessario sostituire il farmaco in atto con un altro tra quelli precedentemente menzionati. In caso non vengano raggiunti valori pressori inferiori a 130/85 nell'arco dello stesso periodo, orientativamente si dovrà associare al primo un secondo farmaco tra quelli sopra riportati; un'associazione ideale potrebbe essere ACE-inibitore più calcio antagonista. Se il target pressorio non è ancora raggiunto è opportuno aggiungere un terzo farmaco (spesso un diuretico alle dosi minime, specie nei pazienti edematosi) ed infine arrivare alla quadruplica terapia con l'inserimento anche di clonidina o minoxidil. Se l'associazione di tre o quattro farmaci porta al controllo pressorio ottimale andrà verificata la possibilità di sospendere uno dei farmaci precedentemente inseriti.

Tutte queste raccomandazioni riguardano la terapia anti-ipertensiva di per sé. Come specificato in seguito in presenza di danno renale possono essere utilizzati farmaci anti-ipertensivi con la finalità di raggiungere e ottenere un effetto renoprotettivo indipendentemente dai valori pressori sopra riportati e dalla necessità di attendere 4-6 settimane prima di iniziare la terapia farmacologica.

## Sezione 3.Prevenzione

### 3.1 Prevenzione primaria

Studi sia nell'animale che nell'uomo hanno dimostrato il ruolo fondamentale dell'iperglicemia nello sviluppo della nefropatia diabetica.

Gli effetti dell'iperglicemia possono essere mediati da numerosi fattori. In primo luogo, l'iperglicemia promuove l'ipertensione glomerulare. Inoltre essa induce numerose conseguenze intra ed extracellulari e, in particolare, l'attivazione della via dei polioli, del sistema della proteinchinasi C e la formazione di prodotti di glicazione. Successivamente, può comparire una anormale sintesi e/o degradazione di proteine della matrice extracellulare. Tali anomalie emodinamiche e biochimiche portano a una perdita della selettività della barriera glomerulare e a variazioni dello spessore della membrana basale, nonché all'espansione della matrice mesangiale e interstiziale, con conseguente glomerulosclerosi e fibrosi tubulo-interstiziale (7, 8, 47).

I risultati del DCCT hanno dimostrato il ruolo del controllo glicemico nel ridurre l'incidenza della microalbuminuria nei pazienti con diabete di tipo 1 normoalbuminurici. Infatti, la terapia insulinica intensiva riduceva lo sviluppo della microalbuminuria di oltre il 35% rispetto al gruppo in terapia convenzionale (48). Risultati simili sono stati ottenuti anche nel tipo 2 (49). In generale nei trials lo stretto controllo glicemico comporta una maggiore frequenza di episodi ipoglicemici. Il ruolo che il cattivo controllo glicemico ha nel determinare l'insorgenza di nefropatia diabetica è ulteriormente stressato dalla comparsa nel rene trapiantato di più gravi lesioni morfologiche glomerulari nei pazienti tipo 1 con controllo glicemico standard rispetto a quelli con controllo ottimale (50).

Il possibile ruolo dei farmaci anti-ipertensivi e principalmente degli ACE-inibitori nella prevenzione primaria della microalbuminuria e della nefropatia diabetica è a tutt'oggi incerto. Nel diabete di tipo 2 è stato recentemente dimostrato che il trattamento con ACE-inibitori per sei anni in pazienti normotesi con normale escrezione urinaria di albumina è in grado di ridurre del 12.5% il rischio assoluto di sviluppare microalbuminuria (51). Uno studio simile recentemente realizzato in soggetti normoalbuminurici con diabete di tipo 1 (52) anch'essi normotesi, ha dato risultati inconclusivi.

### **Raccomandazione (A)**

Nei pazienti normoalbuminurici l'accurato controllo glicemico rappresenta una efficace prevenzione primaria. L'emoglobina glicata deve essere mantenuta al di sotto del 7.5%.

---

### **Raccomandazione (B)**

Nei pazienti normoalbuminurici con pressione arteriosa **130/85 mmHg** è anche necessario ridurre l'eventuale sovrappeso, l'apporto sodico e di alcool, e abolire il fumo. In caso di mancata risposta è opportuno iniziare terapia con farmaci anti-ipertensivi, privilegiando gli ACE-inibitori.

---

## **3.2 Prevenzione secondaria**

Il controllo glicemico sembra anche avere un ruolo importante sull'incidenza della proteinuria clinica nei pazienti microalbuminurici. Studi prospettici suggeriscono una associazione tra l'incidenza cumulativa della proteinuria e il livello di iperglicemia sia nel diabete di tipo 1 (53) che nel tipo 2 (16). Alcuni recenti studi a lungo termine presentano risultati contrastanti sul ruolo del buon controllo glicemico nel ridurre l'incidenza di nefropatia clinica, quando la terapia è iniziata nella fase della microalbuminuria. Infatti una recente rivalutazione dei dati del DCCT non dimostra una significativa riduzione in questi pazienti dell'incidenza di proteinuria (54). Inoltre, in altri due studi la pressione arteriosa può aver influenzato i risultati, amplificando il ruolo positivo del buon controllo glicemico nello studio danese (55) e mascherandolo in quello inglese (56). Inoltre sempre in pazienti con diabete di tipo 1, è stata documentata una frequente regressione della microalbuminuria a seguito del miglioramento del controllo glicemico (57). I risultati ottenuti in Giappone su un piccolo numero di pazienti con diabete di tipo 2 suggeriscono che nei pazienti in buon controllo glicemico l'incidenza di proteinuria sia inferiore a quella osservata nei pazienti in cattivo controllo (27). Un recente lavoro che utilizza end-points strutturali sottolinea l'importanza del buon controllo glicemico; infatti in pazienti con diabete di tipo 1 microalbuminurici, un buon controllo riduce significativamente la progressione delle alterazioni morfologiche glomerulari (58).

È ormai dimostrato che l'ipertensione arteriosa è un fattore determinante di progressione verso la nefropatia clinica una volta instauratasi la microalbuminuria (56, 59, 60). L'ipertensione arteriosa, insieme all'iperglicemia cronica, aumenta ulteriormente l'ipertensione glomerulare (47). Infatti la limitata capacità di autoregolazione dell'arteriola afferente, dimostrata in animali diabetici, soprattutto in presenza di ipertensione arteriosa, può contribuire all'ipertensione glomerulare e al risultante danno funzionale del rene diabetico. Sia nei pazienti normotesi che negli ipertesi gli ACE-inibitori riducono significativamente l'incidenza della nefropatia clinica (22, 26, 61-66), risultando verosimilmente efficaci indipendentemente dalla loro azione anti-ipertensiva, anche se negli studi di Viberti (61), Laffel (63), Microalbuminuria Captopril Study Group (65) e Lebovitz (26), i valori pressori erano lievemente ma significativamente più bassi nel gruppo trattato con ACE-inibitori. Inoltre un recente lavoro condotto in Italia su pazienti con diabete di tipo 1 normotesi microalbuminurici, ha dimostrato che ACE-inibitori e calcio antagonisti diidropiridinici sono ugualmente efficaci nel ritardare la progressione verso la nefropatia clinica, anche se l'ACE-inibitore sembrava essere più efficace del calcio antagonista diidropiridinico nell'incremento dell'albuminuria nell'ambito della microalbuminuria (46).

### **Raccomandazione (A)**

- Accurato controllo glicemico, con valori di HbA1c < 7.5%
  - P.A. ottimale\*: 120/70-75 (PAM 90) [< 50 anni]  
125-130/80-85 (PAM 95-100) [**50 anni**]
  - ACE inibitori \*\* se ben tollerati
  - Altri anti-ipertensivi da sostituire agli ACE-I se poco tollerati: antagonisti dei recettori dell'AII\*\*, Ca-antagonisti a lento rilascio
  - Altri anti-ipertensivi eventualmente da associare per raggiungere la PA ottimale: Ca-antagonisti,  $\alpha$ -bloccanti, tiazidi,  $\beta$ -bloccanti
  - Dieta iposodica se PA **130/85**
  - Controllo dislipidemia, riduzione del sovrappeso, abolizione del fumo e dell'apporto di alcool
  - Dieta normoproteica (0.9-1.0 g/kg/die)
- 

\* Anche sulla base di recenti Consensus Conferences (70-73)

\*\* Incrementi della creatininemia > 1.0 mg/dl o comparsa di iperpotassiemia dopo una settimana di ACE-I o antagonisti del recettore dell'AII comportano la sospensione del farmaco e lo studio delle arterie renali.

Una recente meta-analisi, presentata all'11th Meeting dell'European Diabetic Nephropathy Study Group del maggio 1998 - comprensiva di 8 studi randomizzati, includenti 474 diabetici tipo 1 con microalbuminuria, 240 in terapia con ACE-inibitori, 234 in trattamento placebo - dimostra che il trattamento con ACE-inibitori riduce in media del 79% la progressione della microalbuminuria verso la macroalbuminuria. La regressione verso la normoalbuminuria avviene con frequenza più che doppia nei pazienti in terapia con ACE-inibitori rispetto a quelli in trattamento con placebo. L'efficacia del trattamento non risultava influenzata da fattori quali il controllo glicemico e i valori della pressione arteriosa (67).

Nei pazienti ipertesi una riduzione dei livelli pressori a valori di circa 140/90 mmHg o lievemente inferiori ha dimostrato effetti positivi nella prevenzione della nefropatia clinica, anche utilizzando calcio antagonisti diidropiridinici (68, 69).

Queste informazioni consentono di ritenere dimostrata l'importanza, per prevenire o ritardare l'insorgenza della nefropatia diabetica clinica, di un accurato controllo dei valori pressori. Gli ACE-inibitori sono farmaci di prima scelta, anche nei pazienti normotesi.

### 3.3 Prevenzione terziaria

Si ritiene che la terapia insulinica intensiva non influenzi significativamente la progressione della nefropatia nei suoi stadi finali. Alcuni studi non controllati sembrano per altro suggerire un ruolo favorevole (74, 75). Recentemente è stato documentato che dieci anni di euglicemia, ottenuta dopo trapianto di pancreas, fanno regredire lesioni glomerulari diabetiche avanzate (76). Va ricordato che con valori di creatininemia superiori a 2 mg/dl è di norma necessario sostituire gli ipoglicemizzanti orali, in particolare fenformina e metformina, con la terapia insulinica.

Quando insorge la nefropatia clinica, l'ipertensione è il fattore determinante nella riduzione del FG e nella progressione verso l'ESRF. Questo ruolo è dimostrato in studi longitudinali sia nel diabete tipo 1 che nel tipo 2 (20, 77) dalla correlazione tra la caduta del FG e i valori pressori.

Studi su pazienti affetti da diabete di tipo 1 con nefropatia sottoposti a trattamento anti-ipertensivo dimostrano che livelli pressori di circa 135/85 mmHg rallentano il declino del FG (78-84). Tutti i trattamenti anti-ipertensivi (ACE-inibitori, beta bloccanti o triplo-terapia, intendendosi con quest'ultima l'associazione di beta bloccante, vasodilatatore e diuretico) si dimostrano ugualmente efficaci nel ridurre la caduta del FG a parità di livelli pressori e un ruolo specifico degli ACE-inibitori non sembra dimostrabile. Ciò è confermato dai dati di nove studi che dimostrano la relazione tra declino del FG e pressione arteriosa media (78-86). Valori di pressione media tra 95 e 100 mmHg (125-130/80-85) sembrano essere i più indicati per mantenere stabile la funzione renale (40, 72). Anche se gli studi attualmente disponibili su pazienti con tipo 1 e nefropatia conclamata non dimostrano, in maniera conclusiva, una maggiore efficacia degli ACE-inibitori, questi farmaci sono il trattamento anti-ipertensivo di prima scelta almeno in pazienti con livelli di creatininemia **3 mg/dl. Questa scelta** è basata non solo sui loro effetti renoprotettivi, ma anche sull'assenza di effetti negativi sul metabolismo glico-lipidico e sulla loro buona tollerabilità. Farmaci di seconda scelta sono gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, i calcio-antagonisti a lento rilascio, gli alfa-bloccanti, i diuretici, i beta-bloccanti e la clonidina.

Sfortunatamente sono scarsi i dati sul declino del FG in pazienti nefropatici con diabete di tipo 2 in rapporto al tipo di farmaco anti-ipertensivo. Studi della durata di almeno 18 mesi su oltre 10 pazienti dimostrano che, nonostante la riduzione della pressione arteriosa media a valori tra 100 e 110 mmHg, il trattamento anti-ipertensivo non mostra un chiaro ruolo nel rallentare il declino del FG rispetto all'andamento naturale (26, 87-89). Due studi recenti dimostrano che gli ACE-inibitori sarebbero significativamente più efficaci della terapia convenzionale (beta-bloccante più diuretico) (87, 90). Inoltre due studi dimostrano che anche i calcio antagonisti non diidropiridinici sarebbero più efficaci della terapia convenzionale (90, 91). Sono necessari però studi longitudinali a lungo termine e con più ampia casistica prima di poter raccomandare un particolare tipo di farmaco renoprotettivo nei pazienti con diabete 2 e nefropatia clinica.

È infine da ricordare che un trattamento anti-ipertensivo efficace nei pazienti con tipo 1 e con tipo 2, non solo sembra ridurre la progressione della nefropatia ma anche il rischio di mortalità; tale effetto è stato in particolare dimostrato per gli ACE-inibitori (53, 74, 83, 92-95).

Dati recenti suggeriscono che l'ipercolesterolemia costituisce un importante fattore di rischio per la progressione della nefropatia nei pazienti diabetici proteinurici (96-98). L'importanza del colesterolo è anche suggerita da un recente studio prospettico in pazienti nefropatici con diabete di tipo 2 (99). In questo studio il trattamento ipocolesterolemizzante per due anni ha rallentato il peggioramento del filtrato glomerulare rispetto al gruppo in placebo, indipendentemente da altri fattori di rischio. Tuttavia ulteriori studi prospettici di lunga durata saranno necessari prima di raccomandare definitivamente la terapia ipolipemizzante quale mezzo per rallentare la progressione della nefropatia diabetica.

Per lungo tempo si è pensato che le proteine assunte con la dieta giocassero un ruolo per la progressione del danno renale cronico, ma finora non vi sono trials clinici che abbiano dimostrato in maniera conclusiva l'efficacia della dieta ipoproteica (100, 101). Nel diabete solo due studi con un piccolo numero di pazienti hanno dimostrato un effetto della dieta ipoproteica nel rallentare la progressione del danno renale (102, 103). La scarsità dei dati disponibili suggerisce l'uso di diete solo moderatamente ipoproteiche, con preferenza per le proteine vegetali (legumi) e per il pesce, sconsigliando l'utilizzo di

severe limitazioni dell'apporto proteico a pazienti già sottoposti a numerose restrizioni dietetiche. Analogamente a quanto viene abitualmente attuato nei soggetti non diabetici, può essere utile anche una riduzione dell'apporto di fosforo, per i suoi effetti positivi nei confronti del controllo dell'iperparatiroidismo secondario.

Si ricorda infine l'importanza di evitare/correggere i fattori in grado di accelerare la caduta del FG (infezioni renali, uso di mezzi di contrasto in diagnostica per immagini, assunzione di FANS, ecc).

### **Raccomandazione (B)**

---

Nel diabete di tipo 1:

- PA ottimale: 120/75 (< 50 anni)  
125-130/80-85 (**50 anni**)
- ACE inibitori\* se ben tollerati
- Altri farmaci anti-ipertensivi se gli ACE-I sono poco tollerati: antagonisti dei recettori dell'AII\*, Ca-antagonisti a lento rilascio
- Altri farmaci utili per raggiungere la PA ottimale: Ca-antagonisti, diuretici,  $\alpha$ -bloccanti,  $\beta$ -bloccanti, clonidina, ecc
- Dieta iposodica (5-6 g/die)
- Controllo dislipidemia e sovrappeso, abolizione del fumo e dell'apporto di alcool
- Dieta lievemente ipoproteica (0.7-0.9 g/kg/die)
- Con FG < 70 ml/min riduzione dell'apporto di fosforo

\* Incrementi della creatininemia > 1.0 mg/dl o comparsa di iperpotassiemia dopo una settimana di ACE-I o antagonisti del recettore dell'AII comportano la sospensione del farmaco e lo studio delle arterie renali. Gli ACE-I e gli antagonisti del recettore AII sono sconsigliabili o da usare con estrema cautela in pazienti con creatininemia > 3 mg/dl.

### **Raccomandazione (C)**

---

Nel diabete di tipo 1:

- Controllo glicemico

Nel diabete di tipo 2:

- Raccomandazioni simili al tipo 1, anche se non esistono prove certe dell'efficacia della terapia.
- 

## **Sezione 4. Terapia sostitutiva**

### **4.1 Sostituzione artificiale**

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 influenzarne sensibilmente i risultati.

Un avvio precoce del trattamento sostitutivo, già con clearance della creatinina di 10-15 ml/min è reso opportuno da diverse ragioni: il difficile controllo degli edemi e dell'ipertensione arteriosa; i rischi della malnutrizione proteica qui accentuata dalla proteinuria elevata, dalle restrizioni dietetiche e dalla sintomatologia gastrointestinale uremica e diabetica (104-108); la veloce caduta della funzione renale, che spesso si verifica nelle fasi terminali della nefropatia diabetica, e che può favorire il rapido instaurarsi di una sindrome uremica grave.

Come indicatore della funzione renale, in alternativa ai livelli creatinemicici - spesso inaffidabili per la concomitanza di malnutrizione e di diminuzione della "lean body mass" - e alla determinazione indiretta con la formula di Cockcroft e Gault o di Levey, è consigliabile l'impiego della clearance della creatinina, o del valore medio tra clearance ureica e creatinica (38).

Processi flogistici e involutivi delle vene periferiche e la coesistenza di una arteriopatia rendono spesso precaria la situazione anatomica vascolare superficiale (108); l'allestimento della fistola artero-venosa deve quindi essere tempestivo e la sua utilizzazione non deve possibilmente essere immediata.

È fondamentale l'adeguata informazione del paziente sulle prospettive e le opzioni del trattamento sostitutivo: sono auspicabili programmi *ad hoc*, e può essere utile un intervento psicologico istituzionale; il buon supporto che in alcune sedi viene abitualmente fornito a questi soggetti, è confermato dall'assenza di un tasso più elevato di interruzioni volontarie del trattamento dialitico nei pazienti con diabete mellito (109).

*Tipo di trattamento e risultati a lungo termine*

Pur permanendo un rischio di morte maggiore di quello relativo ai soggetti non diabetici (6), in questi ultimi anni la sopravvivenza in dialisi dei pazienti con diabete è notevolmente migliorata (6). Oltre all'età e al tipo di diabete (tipo 2 più sfavorevole del tipo 1), numerosi fattori influenzano significativamente la mortalità: stato nutrizionale, albuminemia, controllo glicemico anche in fase predialitica, anamnesi di cardiopatia ischemica, episodi vascolari cerebrali, abitudine al fumo.

Non esiste consenso unanime riguardo all'effetto sulla sopravvivenza del tipo di trattamento depurativo artificiale ma, secondo il CANUSA study (112), la dialisi peritoneale (PD) e l'emodialisi (HD) permettono analoghe sopravvivenze almeno a medio termine, con schemi ad efficacia dialitica elevata (CAPD: Kt/V settimanale >2.1; emodialisi trisettimanale: Kt/V di 1.5 per seduta\*) (112); un'equivalenza è stata descritta anche in casistiche italiane (3, 5).

Non sono state notate differenze tra le due metodiche nei confronti della progressione della neuropatia e della vasculopatia periferica e nella distribuzione delle cause di decesso, mentre in alcune casistiche è segnalato un tasso maggiore di ospedalizzazione in PD.

Si può pertanto ritenere che, anche nel paziente diabetico, la scelta tra HD e PD debba essere fondamentalmente legata alla preferenza del paziente, ad eventuali opportunità cliniche e, solo subordinatamente, ad esigenze organizzative.

Non è ancora del tutto chiaro se metodiche ad alta tolleranza, in particolare emofiltrazione (HF) postdiluizionale, comportino significative differenze in termini di morbilità e mortalità nei pazienti con diabete mellito (112, 113).

Esistono problemi particolari per le diverse metodiche che sono di seguito riassunte.

### *Dialisi peritoneale*

Nei pazienti con diabete mellito non sono descritti problemi peculiari di ultrafiltrazione e di depurazione, né è stato rilevato un più elevato tasso di peritoniti o di infezioni del tunnel. All'inizio dell'esperienza in dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD) era parso che la somministrazione intra-peritoneale (IP) di insulina con il liquido di dialisi, pur con dosi in media 3.5 volte superiori a quelle utilizzate per via sottocutanea, potesse giustificare una scelta preferenziale di questa metodica; in seguito, l'evidenza di tassi più elevati di peritonite (114) ha provocato un diffuso abbandono di questo tipo di somministrazione che tuttavia taluni centri continuano ad impiegare in prima istanza, in accordo con alcuni protocolli internazionali, come quello del Toronto Western Hospital (115), ricorrendo alla via sottocutanea solo in caso di peritonite.

La crescente utilizzazione di agenti osmotici alternativi (aminoacidi, icodestrina) rappresenta un vantaggio per il paziente con diabete, diminuendo il carico totale di glucosio e, di conseguenza, l'induzione di ipertrigliceridemia. Una sacca notturna contenente aminoacidi è stata consigliata in caso di problemi nutrizionali (116).

Anche nei diabetici, l'impiego delle metodiche automatizzate (APD) è sempre più diffuso per motivi sociali, ad esempio per facilitare il lavoro a tempo pieno, o clinici, ad esempio difficoltà di ultrafiltrazione caratterizzate nel test di equilibratura peritoneale (PET) da un grado di permeabilità medio-elevato ed elevato, o ancora, quando non si riesca in CAPD a raggiungere un livello di Kt/V settimanale di almeno 2.0 (110).

### *Depurazione extracorporea*

Alcuni studi sottolineano l'importanza nei diabetici di un'efficienza elevata dell'HD: per uno schema trisettimanale si raccomanda attualmente una dose minima dialitica di un Kt/V di 1.5 (110). L'utilizzazione di bagni di dialisi contenenti glucosio (1-2 g/L) o, in alternativa, di infusione di glucosio in corso di dialisi è preferibile al fine di evitare ipoglicemie post-dialitiche che richiedono la riduzione, spesso inappropriata, del dosaggio insulinico, e si associano a un controllo insoddisfacente della potassiemia.

La vasculopatia diffusa e la neuropatia sono responsabili, nel corso di HD standard, di un'elevata frequenza di episodi ipotensivi che aggravano la retinopatia, diminuiscono l'efficienza del trattamento e possono impedire una corretta disidratazione; in questi casi di scarsa tolleranza al trattamento, la mortalità e la morbilità dell'HD (117) possono pertanto essere influenzate negativamente.

Attualmente, l'emodiafiltrazione (HDF) e la sua variante "acetate-free" (AFB), nonché l'emofiltrazione (HF), i cui livelli di tollerabilità e di efficienza dialitica sono migliori di quelli in genere ottenibili in questi soggetti con l'HF o con l'HD, sono considerate il trattamento di elezione per diabetici con marcata intolleranza all'HD convenzionale (118).

In conclusione, è 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. I maggiori costi delle metodiche ad alta tolleranza dovrebbero essere valutati alla luce di una ridotta morbilità, 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.

## **4.2 Trapianto di rene e rene-pancreas**

Per il trapianto di rene nei diabetici valgono le medesime indicazioni e controindicazioni valide nei non diabetici. Per il frequente, rilevante deterioramento cardiovascolare cui è soggetto in corso di terapia dialitica, il paziente diabetico corre un rischio maggiore di essere escluso precocemente da questa opzione di trattamento; è opportuno quindi che il suo inserimento in lista di attesa sia tempestivo, meglio se nella fase predialitica, e che i criteri di allocazione degli organi tengano conto di questa fragilità clinica.

Negli uremici con diabete di tipo 1, il trapianto combinato di rene e pancreas è attualmente la opzione migliore, anche per la qualità della vita (119). L'influenza sulle complicanze sistemiche del diabete è ancora dibattuta; esistono peraltro dati convincenti secondo cui il doppio trapianto consentirebbe una minore recidiva di nefropatia (120, 121) un miglioramento della neuropatia (122, 123) e una stabilizzazione della retinopatia (124); gli effetti sulla macroangiopatia periferica sono controversi (119, 125). Rispetto a quello di solo rene, il trapianto combinato di rene e pancreas è tuttavia più problematico per una maggiore morbilità infettiva e chirurgica (124).

I criteri di valutazione del candidato al doppio trapianto sono simili a quelli seguiti per l'uremico standard per un trapianto di rene, e tengono conto principalmente della situazione cardiaca, del circolo periferico, nonché di aspetti urologici, neurologici e oculistici.

### **Raccomandazione (B)**

---

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

L'avvio alla dialisi deve essere precoce già con una clearance creatinica di 10-15 ml/min. 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*).

Un numero maggiore di diabetici con ESRF dovrebbe essere avviato, il più precocemente possibile eventualmente prima dell'inizio della dialisi, al trapianto renale e, per i casi di diabete di tipo 1, al doppio trapianto di rene e pancreas.

---

La presenza di arteriopatia periferica grave, di cardiopatia ischemica non suscettibile di correzione chirurgica o mediante angioplastica, e di scompenso cardiaco costituiscono una controindicazione al trapianto di rene e pancreas (126, 127). In alcune casistiche è segnalato un aumento della mortalità, rispetto al trapianto di solo rene, nei soggetti di oltre 45 anni di età con doppio trapianto. I casi con oltre 45-50 anni vanno pertanto considerati con cautela. Nelle condizioni ai limiti delle indicazioni può essere preso in considerazione il trapianto di solo rene.

### **Ringraziamenti**

Gli Autori sono profondamente grati alla Dr.ssa Monica Repetto per l'assidua collaborazione nella ricerca bibliografica e nella stesura di questo documento.

### **Bibliografia**

1. Excerpts from the USRDS 1997 Annual Data Report: Incidence and prevalence of ESRD. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: S40-53.
2. D'Amico G. Comparability of the different registries on renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 113-8.
3. Marcelli D, Spotti D, Conte F, et al. Prognosis in diabetic patients on dialysis: analysis of Lombardy Registry data. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1895-900.
4. Triolo G, Salomone M, Piccoli GB, Torazza ML, Marciello A. Diabetes mellitus is currently one of the most frequent causes or associated causes of uremia. Data from Piedmont Registry of dialysis and transplantation. *Minerva Urol Nefrol* 1996; 48: 31-6.
5. Piccoli GB, Quarello F, Bonello F, et al. Diabetic Patients on Dialysis: a changing picture. *Kidney Int* 1993; 41 (suppl): S14-7.
6. Friedlander MA, Hricik DE. Optimizing end-stage renal disease therapy for the patient with diabetes mellitus. *Semin Nephrol* 1997; 17: 331-45.
7. Viberti GC, Walker JD, Pinto J. Diabetic nephropathy. In: Alberti KGMM, De Fronzo RA, Keen H, Zimmet P, eds. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. John Wiley & Sons Ltd, 1992; pp 1267-328.
8. Parving HH, Osterby R, Anderson PW, Hsueh WA. Diabetic Nephropathy. In: Brenner BM, ed. *The Kidney*, W.B. Saunders, Philadelphia, PA, 1996; pp 1864-92.
- 8bis. Catalano C, Pastorino M, Kelly PJ, et al. Diabetes mellitus and renal replacement therapy in Italy: prevalence, main characteristics and complications. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5 (9): 788-96.
9. Viberti GC, Morgens CE, Possa P, Biolous R, Mangili R. St. Vincent Declaration 1994: Guidelines for the prevention of diabetical renal failure. In: Mergensen CE, ed. *The kidney and hypertension in diabetes mellitus*. Norwenn, MA, Kluwer Academic Publisher, 1994; pp. 515-27.
10. Fioretto P, Mauer M, Brocco E, et al. Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996; 39: 1569-76.
11. The Sixth Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-46.

12. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983; 32: 64-78.
13. Mogensen CE. Prediction of clinical diabetic nephropathy in IDDM patients. *Diabetes* 1990; 39: 761-7.
14. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984; 310: 356-60.
15. Haneda M, Kikkawa R, Togawa M, et al. High blood pressure is a risk factor for the development of microalbuminuria in Japanese subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diab Comp* 1992; 6: 181-5.
16. Ballard DJ, Humphrey LL, Melton LJ, et al. Epidemiology of persistent proteinuria in type II diabetes mellitus. *Diabetes* 1988; 37: 405-12.
17. Schmitz A, Vaeth M. Microalbuminuria: a major risk factor in non-insulin-dependent diabetes. A 10-year follow-up study of 503 patients. *Diabet Med* 1988; 5: 126-34.
18. Humphrey LL, Ballard DJ, Frohnert PP, Chu CP, O'Fallon WM, Palumbo PJ. Chronic renal failure in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1989; 111: 788-96.
19. Hasslacher C, Ritz E, Wahl P, Michael C. Similar risks of nephropathy in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 859-63.
20. Hasslacher C, Bostedt-Kiesel A, Kempe HP, Wahl P. Effect of metabolic factors and blood pressure on kidney function in proteinuric type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 36: 1051-6.
21. Ravid M, Savin H, Lang R, Jutrin I, Shoshana L, Lishner M. Proteinuria, renal impairment, metabolic control, and blood pressure in type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1225-9.
22. Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993; 118: 577-81.
23. Saffioti S, Cheli V, Pontremoli R, et al. Prevalence of microalbuminuria in non insulin-dependent diabetes mellitus in Genoa, Italy. *Kidney Int* 1993; 43: 762A.
24. Gall M, Nielsen FS, Smidt UM, Parving HH. The course of kidney function in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1993; 36: 1071-8.
25. Nielsen S, Schmitz A, Rehling M, Mogensen CE. Systolic blood pressure relates to the rate of decline of glomerular filtration rate in type II diabetes. *Diabetes Care* 1993; 16: 1427-32.
26. Lebovitz HE, Wiegmann TB, Cnaan A, et al. Renal protective effects of enalapril in hypertensive NIDDM: role of baseline albuminuria. *Kidney Int* 1994; 45 (suppl): S150-5.
27. Kawazu S, Tomono S, Shimizu M, et al. The relationship between early diabetic nephropathy and control of plasma glucose in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diab Comp* 1994; 8: 13-7.
28. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982; I: 1430-2.
29. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin dependent diabetes. *N Engl J Med* 1984; 311: 89-93.
30. Parving HH, Oxenboll B, Svendsen PA, Christiansen JS, Andersen AR. Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A longitudinal study of urinary albumin excretion. *Acta Endocrinol* 1982; 100: 550-5.
31. DeFronzo R. Diabetic nephropathy: etiologic and therapeutic considerations. *Diabetes Reviews* 1995; 3: 510-64.
32. Fujisawa T, Ikegami H, Kawaguchi Y, et al. Meta-analysis of association of insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme gene with diabetic nephropathy and retinopathy. *Diabetologia* 1998; 41: 47-52.
33. Staessen JA, Wang JG, Ginocchio G, et al. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk. *J Hypertens* 1997; 15: 1579-85.
- 33bis. Ismail N, Becker B, Strzelczyk, E, Ritz. Renal disease and hypertension in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1999; 55: 1-28.
34. Mangili R, Deferrari G, Di Mario U, et al. Prevalence of hypertension and microalbuminuria in adult IDDM patients without renal failure in Italy: validation of screening techniques to detect microalbuminuria. *Acta Diabetol* 1992; 29: 156-66.
35. Pontremoli R, Sofia A, Ravera M, et al. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in essential hypertension: the MAGIC study. *Microalbuminuria: A Genoa Investigation on Complications. Hypertension* 1997; 30: 1135-43.
36. Cockcroft D, Gault MK. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
37. Levey AS, Bosch JP, Levis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. For the Modification of Diet in Renal Disease Study Group: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70.
38. Hakim R, Levin N. Malnutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 125-37.
39. Mangili R, Deferrari G, Di Mario U, et al. Arterial hypertension and microalbuminuria in IDDM: The Italian microalbuminuria study. *Diabetologia* 1994; 37: 1015-24.
40. Deferrari G, Cheli V, Robaudo C. Treatment of diabetic nephropathy in its early stages. *Diabetes/Metab Rev* 1997; 13: 51-61.
41. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645-52.
42. Tatti T, Pahor N, Byington RP, et al. Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597.
43. Byington RP, Craven T, Furberg CD, Pahor M. Isradipine, raised glycosylated haemoglobin, and risk of cardiovascular events. *Lancet* 1997; 350: 1075-6.
44. Pahor M, Kritchevsky SB, Zuccalà G, Guralnik JM. Diabetes and risk of adverse events with calcium antagonists. *Diabetes Care* 1998; 21: 193-4.
45. Cutler JA. Calcium-channel blockers for hypertension - Uncertainty continues. *N Engl J Med* 1998; 338: 679-80.
- 45bis. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. (The Hot Study Group). Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *The Lancet* 1998; 351: 1755-62.
46. Crepaldi G, Carta Q, Deferrari G, et al. Effects of lisinopril and nifedipine on the progression to overt albuminuria in IDDM patients with incipient nephropathy and normal blood pressure. *Diabetes Care* 1998; 21: 104-10.
47. Hostetter TH. Diabetic nephropathy: metabolic versus hemodynamic considerations. *Diabetes Care* 1992; 15: 1205-15.
48. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
49. Ohkubo Y, Kishikawa H, Haraki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103-17.
50. Barbosa J, Steffes MW, Sutherland DER, Connert JE, Venkateswara Rao K, Mauer SM. Effect of glycemic control on early diabetic renal lesions. *JAMA* 1994; 272: 600-6.
51. Ravid M, Brosh D, Levi Z, Bar-Dayan Y, Ravid D, Rachmani R. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type II diabetes mellitus. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 982-8.

52. The EUCLID Study Group: Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 1997; 349: 1787-92.
53. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. *Am J Med* 1985; 78: 785-94.
54. Diabetes Control and Complications Trial 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: 1703-20.
55. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Jensen T, Lauritzen T, Deckert T. Effect of improved metabolic control on loss of kidney function in type I (insulin-dependent) diabetic patients: an update of the Steno studies. *Diabetologia* 1991; 34: 164-70.
56. Microalbuminuria Collaborative Study Group, United Kingdom. Intensive therapy and progression to clinical albuminuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *Br Med J* 1995; 311: 973-7.
57. Bojestig M, Arnqvist HJ, Karlberg BE, Ludvigsson J. Glycemic control and prognosis in type I diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* 1996; 19: 313-7.
58. Bangstad HJ, Osterby R, Dahl-Jorgenson K, Berg KJ, Hartmann A, Hanssen KF. Improvement of blood glucose control in IDDM patients retards the progression of morphological changes in early diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1994; 37: 483-90.
59. Derby L, Warram JH, Laffel LMB, Krolewski AS. Elevated blood pressure predicts the development of persistent proteinuria in the presence of poor glycemic control, in patients with type I diabetes. *Diab Metab* 1989; 15: 320-6.
60. Kunzelman CL, Knowler WC, Pettitt DJ, Bennett PH. Incidence of proteinuria in type 2 diabetes mellitus in the Pima Indians. *Kidney Int* 1989; 35: 681-7.
61. Viberti GC, Mogensen CE, Groop LC, Pauls JF. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *JAMA* 1994; 271: 275-9.
62. Mathiesen ER, Hommel E, Giese J, Parving HH. Efficacy of captopril in postponing nephropathy in normotensive insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Br Med J* 1991; 303: 81-7.
63. Laffel LNM, McGill JB, Gans DJ. The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. *Am J Med* 1995; 99: 497-504.
64. Mathiesen ER, Hommel E, Smidt UM, Parving HH. Efficacy of captopril in normotensive diabetic patients with microalbuminuria - 8 years follow-up. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 452.
65. The Microalbuminuria Captopril Study Group: Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996; 39: 587-93.
66. Lacourciere Y, Nadeau A, Poirier L, and Tancrede G. Captopril or conventional therapy in hypertensive type II diabetics. *Hypertension* 1993; 21: 786-94.
67. The ACE inhibitors in diabetic nephropathy trialist group: When should ACEinhibitors be used in IDDM patients: a combined analysis of trials. 11th Meeting European Diabetic Nephropathy Study Group, Rennes, France, May 1998; 29-30.
68. Mosconi L, Ruggenti P, Perna A, Mecca G, Remuzzi G. Nitrendipine and enalapril improve albuminuria and glomerular filtration rate in non-insulin dependent diabetes. *Kidney Int* 1996; 49: S91-3.
69. Velussi M, Brocco E, Frigato F, et al. Effects of culazapril and amlodipine on kidney function in hypertensive NIDDM patients. *Diabetes* 1996; 45: 216-22.
70. American Diabetes Association: Consensus development conference on the diagnosis and management of nephropathy in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1994; 17: 1357-61.
71. Bennett PH, Jaffner S, Kasiske BL, et al. Screening and management of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus: recommendations to the scientific advisory board of the NKF from an ad hoc committee of the council on diabetes mellitus of the NKF. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 107-12.
72. Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. (Consensus report). *Lancet* 1995; 346: 1080-4.
73. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 1998: Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care* 1998; 21: S7-12.
74. Parving HH, Rossing P, Hommel E, Smidt UM. Angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy: Ten years' experience. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 99-107.
75. Nyberg G, Blohme G, Norden G. Impact of metabolic control in progression of clinical diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1987; 30: 82-6.
76. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DER, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998; 339: 69-75.
77. Rossing P, Hommel E, Smidt UM, Parving HH. Impact of arterial blood pressure and albuminuria on the progression of diabetic nephropathy in IDDM patients. *Diabetes* 1993; 42: 715-9.
78. Parving HH, Smidt UM, Hommel E, et al. Effective antihypertensive treatment postpones renal insufficiency in diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 188-95.
79. Rossing P, Hommel E, Smidt UM, Parving HH. Reduction in albuminuria predicts diminished progression in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1994; 45: S145-9.
80. Parving HH, Hommel E, Smidt UM. Protection of kidney function and decrease in albuminuria by captopril in insulin dependent diabetics with nephropathy. *Br Med J* 1988; 297: 1086-91.
81. Bjork S, Nyberg G, Mulec H, Granerus G, Herlitz H, Aurell M. Beneficial effects of angiotensin converting enzyme inhibition on renal function in patients with diabetic nephropathy. *Br Med J* 1986; 293: 471-4.
82. Bjork S, Mulec H, Johnsen SA, Norden G, Aurell M. Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *Br Med J* 1992; 304: 339-43.
83. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-62.
84. Elving LD, Wetzels JFM, van Lier HJJ, de Nobel E, Berden JHM. Captopril and atenolol are equally effective in retarding progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1994; 37: 604-9.
85. Parving HH, Andersen AR, Hommel E, Smidt UM. Effects of long-term anti-hypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *Hypertension* 1985; 7: III14-7.
86. Mogensen CE. Long-term anti-hypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br Med J* 1982; 285: 685-8.
87. Liou HH, Huang TP, Campese VM. Effect of long-term therapy with captopril on proteinuria and renal function in patients with non-insulin-dependent diabetes and with non diabetic renal diseases. *Nephron* 1995; 69: 41-8.
88. Slataper R, Vicknair N, Sadler R, Bakris GL. Comparative effects of different antihypertensive treatments on progression of diabetic renal disease. *Arch Intern Med* 1993; 153: 973-80.
89. Nielsen FS, Rossing P, Gall MA, Skøtt P, Smidt UM, Parving HH. Long term effects of lisinopril and atenolol on kidney function in hypertensive non-insulin-dependent diabetic subjects with diabetic nephropathy. *Diabetes* 1997; 46: 1182-8.

90. Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, Sadler R, Leurgans S. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50: 1641-50.
91. Bakris GL, Mangrum A, Copley JB, Vicknair N, Sadler R. Effects of calcium channel or beta-blockade on the progression of diabetic nephropathy in African Americans. *Hypertension* 1997; 29: 744-50.
92. Parving HH, Jacobsen P, Rossing K, Smidt UM, Hommel E, Rossing P. Benefits of long-term antihypertensive treatment on prognosis in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1996; 49: 1778-82.
93. Knowles HCJ. Long-term juvenile diabetes treated with unmeasured diet. *Trans Assoc Am Phys* 1971; 84: 95-101.
94. Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T. Diabetic nephropathy in type I (insulin-dependent) diabetes: An epidemiological study. *Diabetologia* 1983; 25: 496-501.
95. Sawiki PT, Mühlhauser I, Didjurgeit U, Reimann M, Bender R, Berger M. Mortality and morbidity in treated hypertensive type 2 diabetic patients with micro- or macroproteinuria. *Diabetic Medicine* 1995; 12: 893-8.
96. Mulec H, Johnsen SA, Wiklund O, Björck S. Cholesterol: a renal risk factor in diabetic nephropathy? *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 196-201.
97. Ravid M, Neumann L, Lishner M. Plasma lipids and the progression of nephropathy in diabetes mellitus type II: effects of ACE inhibitors. *Kidney Int* 1995; 47: 907-10.
98. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR. Hypercholesterolemia: A determinant of renal function loss and deaths in IDDM patients with nephropathy. *Kidney Int* 1994; 45: S125-31.
99. Lam KSL, Cheng IKP, Janus ED, Pang RWC. Cholesterol-lowering therapy may retard the progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1995; 38: 604-9.
100. Mitch WE, Walser M. Nutritional therapy for the uremic patient. In: Brenner BM, ed. *The Kidney*, Saunders, Philadelphia, 1996, pp. 2382-423.
101. Klahr S. The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1993; 329: 1459.
102. Walker JD, Bending JJ, Dodds RA, et al. Restriction of dietary protein and progression of renal failure in diabetic nephropathy. *Lancet* 1989; II: 1411-5.
103. Zeller K, Whittaker E, Sullivan R, Raskin P, Jacobson HR. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991; 324: 78-84.
104. Wu MS, Yu CC, Yang CW, et al. Poor pre-dialysis glycaemic control is a predictor of mortality in type II diabetic patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2105-10.
105. Rosansky SJ. Treatment of hypertension in renal failure patients: when do we overtreat? When do we undertreat? *Blood Purif* 1996; 14: 315-20.
106. Rottembourg J, Issad B, Allouache M, Baumelou A, Deray G, Jacobs C. Clinical aspects of continuous ambulatory and continuous cyclic peritoneal dialysis in diabetic patients. *Perit Dial Int* 1989; 9: 289-94.
107. Koch M, Thomas B, Tschope W, Ritz E. Survival and predictors of death in dialysed diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 36: 1113-7.
108. Segoloni GP, Mangiarotti G, Pacitti A. La chirurgia degli accessi vascolari per emodialisi. In: Andreucci V, ed. *Aspetti Tecnici in Nefrologia Forum Service Editore, Genova, 1998 pp 34.*
109. Catalano C. Discontinuation of treatment among Italian diabetic patients treated by renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1142-4.
110. United States Renal Data System: patient mortality and survival. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (suppl 1): S69-80.
111. Keshavani P, Ma J, Thorpe K, Churchill D, Collins A. Comparison of 2 years survival in hemodialysis and peritoneal dialysis with a dose of dialysis matched using the peak concentration hypothesis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 540.
112. Churchill DN, Taylor DW, Keshaviah PR, et al. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcome. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Group. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7 (2): 198-207.
113. Pacitti A, Salomone M, Segoloni GP, Vercellone A. Long-term results of high-tolerance extracorporeal methods in the light of the new high-efficiency treatments. (Article in Italian) *Minerva Urol Nefrol* 1990; 42: 17-22.
114. Quellhorst E, Hildebrand U, Solf A. Long-term morbidity: hemofiltration vs. hemodialysis. *Contrib Nephrol* 1995; 113: 110-9.
115. Selgas R, et al. Comparative study of two different routes for insuline administration in CAPD diabetic patients: A multicenter study. *Adv Perit Dial* 1988; 4: 126.
116. Khanna R, Leibel B. The Toronto Western Hospital Protocol. *Perit Dial Bull* 1981; 1: 101.
117. Arfeen S, et al. 1% amino acid peritoneal dialysate: single-cycle study in diabetic patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 86.
118. Segoloni GP, Pacitti A, Squicciarino G, et al. Hemofiltration in diabetic uremic patients. *Int J Artif Organs* 1983; 6: 15-9.
119. Verzetti G, Navino C, Bolzani R, Galli G, Panzetta G. Acetate-free biofiltration versus bicarbonate haemodialysis in the treatment of patients with diabetic nephropathy: a cross-over multicentric study. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 955-61.
120. Hricik DE. Combined kidney-pancreas transplantation. *Kidney Int* 1998; 53: 1091-102.
121. Groth CG, Tyden G, Brattstrom C, Bohman SO, Ostman J. Pancreatic transplantation for diabetes mellitus: The Stockholm Experience. *Transplant Proc* Febbraio 1988; 20 (suppl 1): S862-5.
122. Cheung AH, Sutherland DE, Gillingham KG, et al. Simul-taneous pancreas-kidney transplant versus kidney transplant alone in diabetic patients. *Kidney Int* 1992; 41 (4): 924-9.
123. Allen RDM, Al-Harbi IS, Morris JGL, et al. Diabetic neuropathy after pancreas transplantation: determinant of recovery. *Transplantation* 1997; 63: 830-8.
124. Landgraf R. Impact of pancreas transplantation on diabetic secondary complications and quality of life. *Diabetologia* 1996; 39: 1415-24.
125. Manske CL, Wang Y, Thomas W. Mortality of cadaveric kidney transplantation versus combined kidney-pancreas transplantation in diabetic patients. *The Lancet* 1995; 346: 1658-62.
126. Morrissey PE, Shaffer D, Madras PN. Progression of peripheral vascular disease after combined kidney-pancreas transplantation in diabetic patients with end-stage renal failure. *Transplant Proc* 1997; 29: 662-3.
127. Sells RA, Taylor JD, Brown MW. Selection for low cardiovascular risk markedly improves patient and graft survival in pancreaticorenal transplant recipients. *Transplant Proc* 1995; 27: 3082.