

Linee guida per lo screening, il monitoraggio, la prevenzione e il trattamento della nefropatia diabetica

A cura del Gruppo di Studio SID “Nefropatia diabetica”

Introduzione.....	30	Terapia ipolipemizzante	42
<i>Epidemiologia della nefropatia diabetica</i>		Terapia anti-aggregante	44
<i>Storia naturale della nefropatia diabetica</i>		Abolizione del fumo	45
Screening, diagnosi e monitoraggio della nefropatia diabetica	33	Dieta ipoproteica	45
<i>Microalbuminuria</i>		Gestione del paziente con insufficienza renale cronica	46
<i>GFR</i>		<i>Ulteriore restrizione proteica</i>	
<i>Altre indagini</i>		<i>Trattamento degli squilibri idro-elettrolitici e acido-base</i>	
Controllo glicemico.....	36	<i>Trattamento degli squilibri del metabolismo fosfo-calcico</i>	
<i>Prevenzione primaria</i>		<i>Trattamento dell'anemia</i>	
<i>Prevenzione secondaria</i>		<i>Uso di farmaci</i>	
Terapia anti-ipertensiva.....	38	Trattamento del paziente con insufficienza renale terminale	50
<i>Prevenzione primaria</i>		<i>Trattamento dialitico</i>	
<i>Prevenzione secondaria</i>		<i>Trapianto di rene e rene-pancreas</i>	
<i>Considerazioni aggiuntive</i>		Appendice	52

Introduzione

Il termine nefropatia diabetica descrive l'insieme delle manifestazioni cliniche e morfologiche che caratterizzano la patologia renale nel diabete, una patologia direttamente associata alle alterazioni metaboliche del diabete stesso e sottesa da un verosimile background genetico.

Epidemiologia della nefropatia diabetica

Il diabete è una delle cause più importanti di insufficienza renale terminale. Tra i pazienti entrati in terapia sostitutiva renale, l'incidenza negli Stati Uniti è stata pari al 44% nel periodo 1999-2002 (1), in Europa fino al 39% in Finlandia e al 34% in Austria nel 2002 (2), e in Italia pari al 16% nel periodo 2000-2002 (3). La prevalenza dell'insufficienza renale terminale è ovunque in crescita, soprattutto per effetto del drammatico

incremento della prevalenza del diabete di tipo 2 (4) e dell'aumento dell'aspettativa di vita dei diabetici, tale da consentire la comparsa della nefropatia e la sua progressione verso l'insufficienza renale (5).

L'incidenza della nefropatia è simile nel diabete di tipo 1 e 2, con circa il 30% dei pazienti che sviluppa la complicanza. Anche la velocità media di deterioramento della funzione renale (riduzione del *glomerular filtration rate*, GFR) nella fase conclamata della nefropatia è simile nel diabete di tipo 1 (8-10 ml/min per anno) e 2 (4-7 ml/min per anno). Di conseguenza, a causa della maggiore prevalenza del diabete di tipo 2, oltre l'80% dei pazienti diabetici sottoposti a terapia dialitica è rappresentato da soggetti affetti da questa forma di diabete (5,6).

La nefropatia diabetica comporta una netta riduzione della aspettativa di vita dovuta in gran parte all'eleva-

to rischio cardiovascolare presente già prima della comparsa di insufficienza renale, sebbene tale riduzione diventi drammatica nei pazienti con insufficienza renale terminale. La aspettanza di vita è infatti superiore a 5 anni soltanto nel 20-40% dei casi; nel diabete di tipo 2, la sopravvivenza a 5 anni (<10% in alcuni studi) è peggiore che nel diabete di tipo 1 (35-50%) (6).

Storia naturale della nefropatia diabetica

Dal punto di vista strutturale, la nefropatia diabetica è una condizione a preminente interessamento glomerulare, che coinvolge però anche i compartimenti vascolare e tubulo-interstiziale. Vi sono tuttavia differenze tra tipo 1 e tipo 2 sul piano morfologico (6).

La storia naturale della nefropatia nel diabete di tipo 1 è stata elegantemente descritta agli inizi degli anni 80 da Mogensen e suddivisa in 5 stadi evolutivi (Tabella 1).

Il I stadio, detto di iperfiltrazione, è caratterizzato appunto da aumento del GFR, ipertrofia renale e, talora, microalbuminuria.

L'iperfiltrazione è presente all'esordio della malattia in molti pazienti, è legata allo scompenso metabolico e regredisce più o meno rapidamente e completamente in seguito al ripristino del compenso. A parte l'aumento del volume glomerulare, la struttura renale è normale.

Il II stadio, clinicamente silente, è caratterizzato dalla presenza di una normale *albumin excretion rate* (AER), normali valori pressori, normale o elevato GFR.

Nonostante il silenzio clinico, in questo stadio cominciano a svilupparsi tutte le alterazioni strutturali che caratterizzano la glomerulopatia diabetica, in particolare l'espansione della regione mesangiale e l'ispessimento della membrana basale glomerulare (*glomerular basement membrane*, GBM). La maggior parte dei pazienti diabetici (circa il 70 %) non sviluppa la nefropatia diabetica e rimane in questo stadio, mentre nel sottogruppo di pazienti a rischio, la nefropatia progredisce rapidamente, fino a causare le manifestazioni cliniche che caratterizzano lo stadio successivo.

Il III stadio, chiamato anche nefropatia incipiente, è caratterizzato dalla presenza di microalbuminuria. Il GFR è normale o aumentato, ed i valori pressori cominciano ad aumentare superando spesso il range di normalità. La glomerulopatia diabetica è di grado moderato.

Il IV stadio, chiamato anche nefropatia clinica, è caratterizzato dalla presenza di macroalbuminuria e proteinuria, che, in alcuni pazienti, raggiunge livelli nefrosici. Quest'ultima evenienza, che in passato rappresentava la regola, è di riscontro meno frequente, probabilmente come conseguenza del trattamento con farmaci anti-ipertensivi ad azione anti-proteinurica. Il GFR è normale o ridotto e si comincia ad avere un progressivo aumento della creatininemia. La quasi totalità dei pazienti presenta ipertensione arteriosa. La glomerulopatia diabetica è molto avanzata e sono presenti lesioni anche a livello tubulo-interstiziale e vascolare.

Tabella 1 **Storia naturale della nefropatia diabetica nel diabete mellito di tipo 1**

Stadio	Albuminuria	Pressione arteriosa	GFR	Alterazioni strutturali
Iperfiltrazione	Normale o aumentata	Normale	Aumentato	ipertrofia glomerulare ↑ pressione intraglomerulare
Latente (clinicamente)	Normale	Normale	Normale o aumentato	↑ spessore GBM ↑ volume mesangiale
Nefropatia incipiente	30–299 mg/24 ore	Normale, ma in aumento	Normale o aumentato	↑↑ spessore GBM ↑↑ volume mesangiale
Nefropatia conclamata	300 mg/24 ore	Aumentata	Normale o in progressiva riduzione	↑↑↑ spessore GBM ↑↑↑ volume mesangiale obliterazione glomerulare parziale con ipertrofia glomeruli residui
Insufficienza renale terminale	300 mg/24 ore	Aumentata	Ridotto	obliterazione glomerulare totale

Il V stadio, detto di insufficienza renale terminale, è caratterizzato dai sintomi dell'uremia; in questa fase, la maggior parte delle strutture renali presenta sclerosi e vi è necessità di terapia sostitutiva.

Nel diabete di tipo 2, invece, non vi sono studi di storia naturale altrettanto dettagliati, tali da permettere una puntuale definizione degli stadi evolutivi.

La microalbuminuria è il più precoce marcatore di rischio di nefropatia (7), sebbene, tra i diabetici di tipo 1 e 2, vi siano soggetti normoalbuminurici con ridotto GFR, a indicare l'incapacità della microalbuminuria di individuare tutti i soggetti diabetici con danno renale associato (8).

Nel diabete di tipo 1, la prevalenza della microalbuminuria è intorno al 20% e l'incidenza è compresa tra l'1.6 e il 4.8 per 100 persone/anno. Raramente essa è presente nei primi 5-7 anni di malattia. A differenza che negli anni '80, quando ben il 65-80% dei pazienti microalbuminurici progrediva alla proteinuria, dati recenti hanno mostrato che la progressione verso la proteinuria nell'arco di un decennio avviene in circa il 30-45% dei casi, mentre il 20-25% dei pazienti regredisce alla normoalbuminuria e il 30-50% rimane allo stadio di microalbuminuria. La comparsa di nefropatia conclamata, in assenza di interventi, prelude alla progressiva riduzione del GFR, che interviene con velocità estremamente variabile da individuo a individuo. Tuttavia, oggi, non solo la velocità di caduta del GFR tende a ridursi sempre più, ma addirittura alcuni pazienti non vanno incontro ad insufficienza renale terminale e rimangono nello stadio della proteinuria o regrediscono allo stadio della microalbuminuria. Questa sostanziale modifica della storia naturale della malattia è stata attribuita alle più aggressive ed efficaci misure di prevenzione e terapia rispetto al passato, con particolare riferimento al miglior controllo glicemico e pressorio (7).

Nel diabete di tipo 2, la prevalenza della microalbuminuria è intorno al 20% e l'incidenza è compresa tra l'1.0 e il 7.2 per 100 persone/anno, sebbene studi biopatici abbiano dimostrato che in circa un terzo dei casi non si accompagni a lesioni renali significative, né tipiche né atipiche (9). Inoltre, la microalbuminuria può presentarsi già alla diagnosi o a breve distanza da essa, probabilmente perché l'esordio della malattia risale in realtà a parecchi anni prima (10). La progressione verso la macroalbuminuria avviene nel 21-53% dei casi; anche questi dati sono in continuo cambiamento per effetto del trattamento.

Oltre a costituire un marcatore precoce di nefropatia, la micro/macroalbuminuria è un indicatore di aumentata morbilità e mortalità cardiovascolare nel diabete di tipo 1 e 2, tanto da rappresentare un fattore di rischio cardiovascolare indipendente (11). Infine, la microalbuminuria è associata anche ad insulino-resistenza e sindrome metabolica, di cui è un importante marcatore (12).

Nello studio di Casale Monferrato, il rischio cumulativo di insufficienza renale cronica nei diabetici di tipo 2 è risultato pari al 6.1% dopo 20 anni di malattia e al 9.3% dopo 30 anni di malattia; tuttavia, il rischio è 2 volte superiore nei pazienti con microalbuminuria rispetto ai normoalbuminurici (13).

Numerosi sono i fattori di rischio riconosciuti per lo sviluppo e la progressione della nefropatia diabetica (Tabella 2) (14). Tra questi, ve ne sono alcuni il cui

Tabella 2 Fattori di rischio per lo sviluppo della nefropatia diabetica

Fattore di rischio	Caratteristiche
Durata del diabete	non modificabile
Insorgenza della malattia prima dei 20 anni di età	non modificabile (DM1)
Controllo glicemico	modificabile
Controllo pressorio	modificabile
Dislipidemia	modificabile
Obesità	modificabile
Fumo	modificabile
Sesso maschile	non modificabile
Appartenenza razziale o etnica	non modificabile
Familiarità per ipertensione, nefropatie o malattie cardiovascolari	non modificabile
Specifici polimorfismi genici	da identificare
Elevato introito di proteine	da validare
Alterazioni della coagulazione e della fibrinolisi	da validare
Iperfiltrazione glomerulare	da validare
Oligonefropatia	da validare
Peso alla nascita	da validare

DM1 = diabete mellito di tipo 1

ruolo è stato ampiamente dimostrato da studi di associazione e talora di intervento; è il caso del controllo glicemico e pressorio, dell'obesità e della dislipidemia, del fumo e della familiarità. Altri, invece, debbono ancora essere pienamente validati. Elevati livelli basali di albuminuria, ancorché entro il range di normalità, e la concomitanza di retinopatia sono anch'essi associati ad un più elevato rischio di sviluppare microalbuminuria, sebbene siano da considerarsi non tanto dei fattori quanto dei marcatori di rischio. Infine, la proteinuria, con effetto soglia pari a 600 mg/24 ore, contribuisce di per sé alla progressione del danno renale nella nefropatia diabetica e non, e rappresenta, quindi, nel diabete di tipo 1 e 2, un importante fattore di progressione e predittore della velocità di declino del GFR.

Bibliografia

1. US Renal Data System, <http://www.usrds.org/adr.htm>
2. ERA-EDTA Registry, <http://www.era-edta-reg.org>
3. Registro Italiano di Dialisi e Trapianto, <http://www.sin-ridt.org>
4. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 21:1414-1431, 1998
5. Ritz E, Rychlik I, Locatelli F, Halimi S. End-stage renal failure in type 2 diabetes: a medical catastrophe of worldwide dimensions. *Am J Kidney Dis* 34:795-808, 1999
6. Estacio RO, Schrier RW. Diabetic nephropathy: pathogenesis, diagnosis, and prevention of progression. *Adv Intern Med* 46:359-408, 2001
7. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? *Diabetes* 49:1399-1408, 2000
8. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:195-200, 2004
9. Fioretto P, Mauer M, Brocco E, Velussi M, Frigato F, Muollo B, Sambataro M, Abaterusso C, Baggio B, Crepaldi G, Nosadini R. Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 39:1569-1576, 1996
10. Keller CK, Bergis KH, Fliser D, Ritz E. Renal findings in patients with short term type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 7:2627-2635, 1996
11. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Barger G, Ferrero S, Pagano G, Cavallo-Perin P. Fibrinogen and albumin excretion rate are major independent predictors of 11-yr cardiovascular mortality in type 2 diabetes: The Casale Monferrato Study. *Diabetologia* 48:427-434, 2005
12. Mykkanen L, Zaccaro DJ, Wagenknecht LE, Robbins DC, Gabriel M, Haffner SM. Microalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects: The insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 47:793-800, 1998
13. Bruno G, Biggeri A, Merletti F, Barger G, Ferrero S, Cavallo-Perin P. Low incidence of end-stage renal disease and chronic renal failure in type 2 diabetes: A 10-yr prospective study. *Diabetes Care* 26:2353-2358, 2003
14. Colhoun HM, Lee ET, Bennett PH, Lu M, Keen H, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH. Risk factors for renal failure: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 44(Suppl 2):S46-S53, 2001

Screening, diagnosi e monitoraggio della nefropatia diabetica

Lo screening e la stadiazione della nefropatia diabetica si basa sul dosaggio della microalbuminuria (1), mentre la diagnosi presuppone l'esclusione di altre malattie renali. Infine, le variazioni nel tempo (e in rapporto alla terapia) del GFR sono, ancor più delle modificazioni dell'albuminuria e della proteinuria, il parametro fondamentale da considerare nel follow-up del paziente.

Microalbuminuria

Il dosaggio della microalbuminuria deve essere effettuato ogni anno, a partire da 5 anni dopo la diagnosi nel diabete di tipo 1 e fin dalla diagnosi nel diabete di tipo 2 (1). Deve essere preceduto dall'esame standard delle urine; se questo dimostra la presenza di proteine (*dipstick* positivo), è necessario eseguire una valutazio-

ne quantitativa della proteinuria, se il *dipstick* è invece negativo, si esegue il dosaggio della microalbuminuria.

La raccolta delle urine per lo screening della microalbuminuria può essere effettuata con tre modalità:

1. raccolta delle urine delle 24 ore (con eventuale misurazione contemporanea della creatinina plasmatica per la simultanea determinazione della *clearance* della creatinina);
2. raccolta urinaria temporizzata (ad esempio di 4 ore o *overnight*);
3. raccolta di urine *early-morning* o random con misurazione del rapporto albumina/creatinina.

Quest'ultimo metodo è il più semplice per i pazienti ambulatoriali e in genere consente di ottenere informazioni accurate; in tal caso, le prime urine del mattino sono da preferirsi.

Per misurare concentrazioni urinarie di albumina nel range della microalbuminuria sono necessari test spe-

cifici poiché i metodi di dosaggio standard delle proteine urinarie non sono sufficientemente sensibili. I metodi radioimmunologico, immunonefelometrico e immunoturbidimetrico sono altrettanto adeguati per la misurazione di basse concentrazioni di albumina urinaria.

Il range di normalità dell'AER è 1.5-20 $\mu\text{g}/\text{min}$ (<30 mg/24 ore) (Tabella 3); tuttavia va tenuto in considerazione il fatto che, nella popolazione generale, raramente è >15 $\mu\text{g}/\text{min}$, mentre la media geometrica è di 6.5 $\mu\text{g}/\text{min}$.

microalbuminuria, è necessario escludere ed eventualmente trattare o risolvere condizioni che possano aver modificato in maniera aspecifica l'AER. Tra queste vi sono il diabete di nuova diagnosi ovvero la presenza di iperglicemia o ipertensione marcate, scompenso cardiaco congestizio ed episodi febbrili intercorrenti, mentre di recente è stata ridimensionata l'influenza dell'attività fisica e delle infezioni delle vie urinarie. Dopo aver escluso o eliminato i possibili fattori confondenti, l'AER

Tabella 3 **Stadiazione della nefropatia diabetica**

Classificazione	Raccolta spot (μg albumina/mg creatinina)	Raccolta 24 ore (mg albumina/24 ore)	Raccolta notturna (μg albumina/min)
Normoalbuminuria	<30	<30	<20
Microalbuminuria	30-299	30-299	20-199
Proteinuria	≥ 300	≥ 300	≥ 200

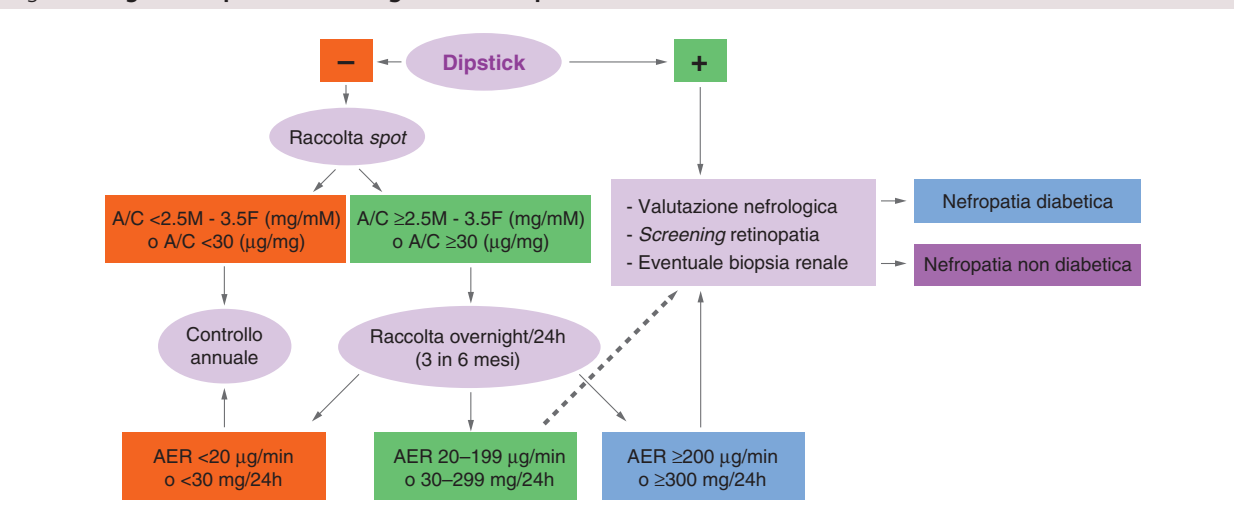
Si definisce microalbuminuria l'AER ≥ 30 mg/24 ore e <300 mg/24 ore (equivalente a 20-199 $\mu\text{g}/\text{min}$ su un campione di urine temporizzato o a 30-299 $\mu\text{g}/\text{mg}$ creatinina su un campione di urine random) (Tabella 3). Il rapporto albumina/creatinina può essere espresso non solo in $\mu\text{g}/\text{mg}$, come negli USA, ma anche in mg/mmol, modalità più utilizzata in Europa (si definisce microalbuminuria il range di valori tra 2.5 e 25 mg/mmol nei maschi e tra 3.5 e 25 mg/mmol nelle femmine). Se l'esame è positivo per la presenza di

dovrà essere rivalutata almeno tre volte nei successivi 3-6 mesi. Data l'ampia variabilità intra-individuale nell'AER, almeno due delle tre raccolte devono fornire risultati positivi per poter classificare il singolo individuo come microalbuminurico.

Si definisce macroalbuminuria l'AER ≥ 300 mg/24 ore (equivalente a ≥ 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ su un campione di urine temporizzato o a ≥ 300 $\mu\text{g}/\text{mg}$ creatinina su un campione di urine random) (Tabella 3).

In Figura 1 è illustrato l'algoritmo per lo screening

Figura 1 **Algoritmo per lo screening della nefropatia diabetica**



della microalbuminuria. La misurazione va ripetuta ogni anno ovvero, in presenza di microalbuminuria o proteinuria, a cadenza semestrale, al fine di monitorare sia la progressione della malattia sia la risposta alla terapia.

La presenza di microalbuminuria e soprattutto di proteinuria impone un approfondimento diagnostico che consenta di valutare il grado di compromissione della funzione renale e di stabilire con sufficiente precisione l'origine diabetica della nefropatia. Al tempo stesso, l'assenza di microalbuminuria non esclude la presenza di una ridotta funzione renale, che deve essere pertanto valutata (2).

Raccomandazione: Eseguire un dosaggio annuale della microalbuminuria su tre campioni di urine a partire da 5 anni dopo la diagnosi nel diabete di tipo 1 e dalla diagnosi nel diabete di tipo 2 (Grado C, livello IV)

GFR

Il più importante indicatore della funzionalità renale è il GFR. Il metodo più diffuso per la stima del GFR è la misura della *clearance* della creatinina su urine delle 24 ore.

Una stima indiretta, ma più agevole è possibile attraverso la misura della creatininemia ed il calcolo del GFR con uno dei diversi metodi disponibili (Tabella 4). L'equazione del *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group* modificata secondo Levey sembra essere la metodica più facilmente utilizzabile (3), sebbene la formula di Cockcroft e Gault sia largamente in uso (4).

La valutazione della creatininemia, tuttavia, presenta delle limitazioni legate alla bassa sensibilità nel segnalare una riduzione del GFR, specialmente nelle fasi più precoci di alterazione della funzione renale. Studi recenti, sebbene non univoci, suggeriscono che la

misura della concentrazione ematica della cistatina C, una proteina a basso peso molecolare, possa rappresentare un marcatore sierico molto sensibile alle variazioni del GFR e quindi un'alternativa verosimile alla creatininemia e al calcolo del GFR, almeno negli stadi iniziali della nefropatia.

Una misura più accurata del GFR, da riservare a casi particolari o a ricerche cliniche, può essere ottenuta solo utilizzando la clearance plasmatica (raramente la *clearance* urinaria) del ^{51}Cr -EDTA, dello iotalamato, dello ioexolo o dell'inulina (gold standard).

Raccomandazione: Stimare il GFR a partire dalla creatininemia utilizzando la formula di Cockcroft e Gault o l'equazione del MDRD modificata secondo Levey (Grado C, livello IV)

Altre indagini

L'analisi del sedimento urinario consente di evidenziare la presenza di eventuali reperti atipici, come emazie, leucociti e cilindri.

L'ecotomografia del rene e delle vie urinarie può essere utile per valutare le dimensioni dei reni, lo spessore della corticale e il rapporto corticale/midollare e, infine, per svelare possibili anomalie in grado di influenzare la progressione del danno renale (malformazioni delle vie urinarie, cisti renali, litiasi, idronefrosi, ecc.).

La biopsia renale deve essere eseguita ove si sospetti la presenza di una nefropatia non diabetica, sulla base di un'insorgenza precoce (nel diabete di tipo 1) e un decorso rapido della compromissione della funzione renale, dell'assenza di retinopatia e di un sedimento atipico.

La valutazione e il monitoraggio degli altri fattori di rischio cardiovascolare (fumo di sigaretta, ipertensione, dislipidemia, obesità) e dell'eventuale danno cardiova-

Tabella 4 **Metodiche per la stima del GFR dalla creatininemia**

Formula di Cockcroft e Gault

$\text{GFR (in ml/min)} = \{[140 - \text{età (in anni)}] \times \text{peso in (kg)}\} / [72 \times \text{creatininemia (in mg/dl)}] \times 0.85 \text{ se donne}$

Formula di Levey (equazione del MDRD modificata)

$\text{GFR (in ml/min/1.73 m}^2\text{)} = 186 \times [\text{creatininemia (in mg/dl)}]^{-1.154} \times [\text{età (in anni)}]^{-0.203} \times 0.742 \text{ (nelle femmine)} \times 1.210$
(in soggetti di razza nera)

scolare già in atto (esame obiettivo, ECG, ecocardiogramma, eco-Doppler carotideo, iliaco-femoro-popliteo ed eventualmente renale) si rendono necessari per via dell'associazione della microalbuminuria e della proteiuria con eventi cardiovascolari.

Lo screening delle altre complicanze del diabete, come la retinopatia (la cui presenza non solo conferma indirettamente l'origine diabetica del danno renale, ma rappresenta anche un indipendente fattore di progressione) e la neuropatia somatica e autonoma, completa l'inquadramento diagnostico e risulta utile per la definizione del programma di sorveglianza e di intervento (frequenza dei controlli, scelta dei farmaci antiipertensivi).

Il monitoraggio circadiano della pressione arteriosa (*ambulatory blood pressure monitoring*, ABPM) può essere indicato nei pazienti apparentemente normotesi, sulla base di studi che hanno dimostrato valori di pres-

sione notturna più elevati che nei diabetici di tipo 1 con microalbuminuria rispetto a quelli con normoalbuminuria e l'attenuazione del calo fisiologico notturno nei diabetici di tipo 1 normoalbuminurici a rischio di sviluppare la nefropatia diabetica.

Bibliografia

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 28(Suppl 1):S4-S36, 2005
2. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? *Diabetes* 49:1399-1408, 2000
3. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault Equations for Estimating Renal Function. *J Am Soc Nephrol* 16:763-773, 2005
4. Cockcroft D, Gault MK. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16:31-41, 1976

Controllo glicemico

Studi sperimentali hanno dimostrato come l'iperglicemia possa indurre alterazioni della funzione e della struttura renali attraverso molteplici meccanismi, quali l'attivazione della via dei poliolli, della via delle esosamine e della proteinchinasi C, la formazione di prodotti di glicosilazione avanzata e lo stress ossidativo (1). Anche le alterazioni emodinamiche secondarie all'iperglicemia sembrano giocare un ruolo (2).

Numerosi studi clinici hanno confermato il ruolo fondamentale dell'iperglicemia nell'influenzare lo sviluppo e il decorso della nefropatia diabetica, documentando una riduzione del rischio relativo del 15-30% per ogni riduzione assoluta della HbA_{1c} pari all'1% (3). Peraltro, non sono stati identificati né una soglia nella correlazione tra HbA_{1c} e incidenza delle complicanze né un valore di HbA_{1c} al di sotto del quale ogni ulteriore riduzione non si associa a nuovi benefici in termini di riduzione del rischio.

Prevenzione primaria

Sia nel diabete di tipo 1 che di tipo 2, il controllo glicemico intensivo è risultato in grado di prevenire la comparsa di microalbuminuria.

Nel *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), il trattamento insulinico intensivo di pazienti diabetici di tipo 1 ha ridotto il rischio di microalbuminuria del 24% rispetto alla terapia convenzionale, con una diminuzione dell'incidenza pari a circa il 22% per ogni punto percentuale di riduzione della HbA_{1c} (4). Risultati simili sono stati ottenuti per la prevenzione della retinopatia. Inoltre, il beneficio del trattamento intensivo sulle complicanze microvascolari è risultato estendersi nel tempo, come dimostrato dal follow-up dei pazienti del DCCT negli 8 anni successivi al termine dello studio (*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC) Study) (5).

Lo *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) ha dimostrato anche nel diabete di tipo 2 l'efficacia del controllo glicemico intensivo sulla comparsa di complicanze microvascolari, che si riduceva del 25% per una diminuzione della HbA_{1c} da 7.9 a 7.0% (6). I dati dell'UKPDS, sono stati confermati dallo studio Kumamoto, condotto su una popolazione di giapponesi con diabete di tipo 2, meno ampia che nell'UKPDS (7).

Raccomandazione: Obiettivo del trattamento: livelli di HbA_{1c} <7.0% (Grado C, livello IV)

Raccomandazione: *L'ottimizzazione del controllo glicemico riduce il rischio di sviluppare la nefropatia diabetica (Grado A, livello Ib)*

Prevenzione secondaria

L'efficacia di un buon controllo glicemico nel ridurre l'incidenza di nefropatia conclamata in pazienti con nefropatia incipiente è tuttora dibattuta. Studi prospettici suggeriscono una associazione tra incidenza cumulativa della proteinuria e grado di iperglicemia sia nel diabete di tipo 1 (8) sia nel diabete di tipo 2 (9). Nel DCCT non è stata dimostrata una differenza nel rischio di progressione dalla microalbuminuria alla nefropatia clinica fra il gruppo di pazienti in terapia intensiva e convenzionale; va tuttavia ricordato come, dei 73 pazienti microalbuminurici all'inizio dello studio, soltanto 4 abbiano sviluppato proteinuria nel gruppo in terapia intensiva e 6 nel gruppo in terapia convenzionale (10). Gli effetti del trattamento intensivo, al contrario, si sono manifestati nel tempo, come dimostrato dallo studio EDIC (4); questo studio ha riportato che, a 8 anni dalla fine del DCCT, soltanto l'1.4% dei pazienti trattati intensivamente durante il DCCT hanno sviluppato macroalbuminuria rispetto al 9.4% dei pazienti trattati in modo convenzionale, con una riduzione del rischio dell'84%. Infine, il trapianto di pancreas ha prodotto la regressione del danno glomerulare in soggetti con diabete tipo 1 con normo e microalbuminuria (11). Non sono stati riportati dati sulla progressione da microalbuminuria a nefropatia clinica nello studio UKPDS; tuttavia, nei 15 anni di follow-up, viene riferito un effetto benefico progressivo sia sulla comparsa di proteinuria sia sul raddoppio dei livelli di creatinemia (6). Malgrado il piccolo numero di pazienti con diabete tipo 2 e microalbuminuria, anche lo studio di Kumamoto ha confermato l'efficacia del trattamento insulinico intensivo nel ridurre la progressione verso la nefropatia conclamata (7).

Raccomandazione: *L'ottimizzazione del controllo glicemico rallenta la progressione da microalbuminuria a proteinuria (Grado A, livello Ib)*

L'impatto del controllo glicemico sulla progressione della nefropatia nei suoi stadi più avanzati, pur ripetutamente descritto nel diabete di tipo 1 (12), non è documentato da studi prospettici controllati; anche nel diabete di tipo 2 sono disponibili solamente studi osservazionali che dimostrano l'importanza del controllo metabolico sul declino del GFR (13). A fronte della scarsità di dati clinici convincenti in tal senso, è stata incontrovertibilmente documentata la regressione delle lesioni glomerulari ottenuta anche nei pazienti macroalbuminurici dopo 10 anni di euglicemia prodotta dal trapianto di pancreas (11). Un attento controllo glicemico è quindi raccomandabile anche nei pazienti proteinurici, anche per i benefici sulle altre complicanze della malattia.

Raccomandazione: *L'ottimizzazione del controllo glicemico rallenta la progressione della nefropatia diabetica (Grado B, livello IIA)*

La strategia è sostanzialmente simile nel paziente microalbuminurico e proteinurico, ovvero qualunque schema terapeutico sia in grado di migliorare i profili glicemici circadiani e la HbA1c può sostanzialmente essere adottato. Tuttavia nel paziente proteinurico, è opportuno considerare una soglia di 1.5 mg/dl di creatinemia e di 90 ml/min di *clearance* della creatinina per la metformina, di 2 mg/dl e 60 ml/min per sulfoniluree (che sono convertite dal fegato in metaboliti inattivi, tranne in parte la glibenclamide, che vengono poi eliminati dal rene) e acarbosio (nonostante non sia assorbito a livello gastrointestinale in maniera significativa), e di 3 mg/dl e 30 ml/min per repaglinide e tiazolidinedioni (eliminati prevalentemente per via epatica). Nessun valore soglia di funzione renale si applica al trattamento insulinico.

Bibliografia

1. Di Mario U, Pugliese G. 15th Golgi lecture: from hyperglycaemia to the dysregulation of vascular remodelling in diabetes. *Diabetologia* 44:674-92, 2001
2. Cooper ME, Gilbert RE, Epstein M. Pathophysiology of diabetic nephropathy. *Metabolism* 47(Suppl 1):3-6, 1998
3. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 341:1306-1309, 1993
4. 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* 290:2159-2167, 2003
5. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 342:381-389, 2000
 6. 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* 352:837-853, 1998
 7. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 23(Suppl 2):B21-29, 2000
 8. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. *Am J Med* 78:785-794, 1985
 9. Ballard DJ, Humphrey LL, Melton LJ 3rd, Frohnert PP, Chu PC, O'Fallon WM, Palumbo PJ. Epidemiology of persistent proteinuria in type II diabetes mellitus. Population-based study in Rochester, Minnesota. *Diabetes* 37:405-412, 1998
 10. The 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* 47:1703-1720, 1995
 11. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 339:69-75, 1998
 12. Breyer JA, Bain RP, Evans JK, Nahman NS Jr, Lewis EJ, Cooper M, McGill J, Berl T. Predictors of the progression of renal insufficiency in patients with insulin-dependent diabetes and overt diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *Kidney Int* 50:1651-1658, 1996
 13. Rossing K, Christensen PK, Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Parving HH. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 66:1596-1605, 2004

Terapia anti-ipertensiva

Il paziente diabetico viene definito iperteso quando i valori pressori sono uguali o superiori a 130/80 mmHg. Nei pazienti con diabete di tipo 1, l'ipertensione è solitamente causata da una coesistente nefropatia diabetica e caratteristicamente si manifesta nel momento in cui il paziente sviluppa microalbuminuria. Nei pazienti con diabete di tipo 2, l'ipertensione è presente alla diagnosi di diabete in circa il 70% dei soggetti e può essere associata alla presenza della nefropatia diabetica, ovvero può essere espressione della coesistenza di ipertensione "essenziale", oppure essere dovuta a una serie di cause secondarie, tra le quali la malattia renovascolare. L'ipertensione sistolica isolata è stata attribuita alla perdita di elasticità della parete aterosclerotica dei grossi vasi.

Raccomandazioni: Obiettivi del trattamento: valori pressori <130/80 mmHg (Grado A, livello Ia) in pazienti con proteinuria >1g/die, valori pressori <125/75 mmHg (Grado C, livello IV)

L'ipertensione arteriosa è un fattore di rischio di nefropatia diabetica ed un potente fattore di progressione; la riduzione dei valori pressori mediante terapia anti-ipertensiva è in grado di ridurre la velocità di perdita della funzione renale e lo sviluppo di insufficienza renale

terminale (1). Numerosi farmaci anti-ipertensivi hanno un effetto nefro-protettivo riducendo la proteinuria che viene oggi considerata non soltanto una manifestazione di danno renale ma anche un promotore della progressione verso l'insufficienza renale terminale (2). Inoltre, la proteinuria rappresenta un potente predittore degli effetti nefro-protettivi a lungo termine della terapia anti-ipertensiva (2). Non tutti i farmaci anti-ipertensivi hanno la stessa azione anti-proteinurica e lo stesso effetto nefro-protettivo; sia nel diabete di tipo 1 che di tipo 2, è stato dimostrato che i farmaci che inibiscono il sistema renina-angiotensina (*renin-angiotensin system*, RAS), inibitori dell'enzima di conversione (*angiotensin-converting enzyme inhibitors*, ACE-I) o bloccanti del recettore AT1 (*angiotensin receptor blockers*, ARB) sono superiori agli altri anti-ipertensivi da questo punto di vista.

Prevenzione primaria

Il possibile ruolo dei farmaci anti-ipertensivi nella prevenzione primaria della microalbuminuria e della nefropatia diabetica è a tutt'oggi incerto. In pazienti diabetici di tipo 1, normoalbuminurici e normotesi, il trattamento per 2 anni con lisinopril non si è dimostrato efficace nel prevenire lo sviluppo di microalbuminuria (3). Nel diabete di tipo 2, lo studio UKPDS ha dimostrato che uno stretto controllo pressorio non è in grado di ridurre lo sviluppo di microalbuminuria, senza alcuna differenza fra trattamento con ACE-I e β -bloccanti (4). In modo analogo, nello studio *micro-Heart*

Outcomes Prevention Evaluation (HOPE), non si è osservata alcuna differenza per quanto riguarda lo sviluppo di microalbuminuria fra pazienti trattati con ramipril e con placebo, nonostante i valori pressori fossero inferiori nel primo gruppo (5). Lo studio *Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD)*, sempre in pazienti con diabete di tipo 2, ha mostrato una riduzione significativa nello sviluppo di microalbuminuria in soggetti normotesi sottoposti a stretto controllo pressorio rispetto alla terapia convenzionale, senza differenza alcuna fra il trattamento con ACE-I e con calcio-antagonisti (6). Al contrario, nello stesso studio, non vi era alcuna differenza nella coorte di pazienti ipertesi. Recentemente, lo studio *Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT)* ha mostrato che gli ACE-I, rispetto ai calcio-antagonisti e ad altri farmaci anti-ipertensivi, riducono il rischio di sviluppare microalbuminuria in pazienti diabetici di tipo 2 ipertesi (7).

Raccomandazione: *Nel paziente iperteso normoalbuminurico con diabete di tipo 2, gli ACE-I riducono il rischio di sviluppare microalbuminuria (Grado A, livello Ib)*

Prevenzione secondaria

La terapia anti-ipertensiva, ed in particolar modo il blocco del RAS con ACE-I o ARB, si è rivelata in grado di ridurre la progressione a nefropatia conclamata nei pazienti microalbuminurici ipertesi o normotesi, sia con diabete di tipo 1 sia con diabete di tipo 2, anche indipendentemente dall'azione anti-ipertensiva.

Riguardo il diabete di tipo 1, una recente meta-analisi conferma che il trattamento con ACE-I riduce in media del 62% la progressione della microalbuminuria verso la macroalbuminuria; inoltre, la regressione verso la normoalbuminuria avviene con frequenza più che doppia nei pazienti in terapia con ACE-I rispetto a quelli trattati con placebo (8). Non sono disponibili studi con ARB in questi pazienti, per quanto sia presumibile che l'efficacia di questi agenti sia simile. Poiché una quota significativa di pazienti microalbuminurici regredisce alla normoalbuminuria senza terapia anti-ipertensiva, si consiglia di mettere in atto norme quali il miglioramento del compenso metabolico e la cessazione dall'abitudine al fumo prima di iniziare l'ACE-I.

Raccomandazioni: *Nel paziente diabetico di tipo 1 iperteso con microalbuminuria, iniziare terapia con ACE-I (Grado A, livello Ia)*

Nel paziente diabetico di tipo 1 normoteso con microalbuminuria, migliorare il controllo glicemico, motivare il paziente a smettere di fumare; se, dopo 6 mesi, questi obiettivi sono stati raggiunti e la microalbuminuria persiste, iniziare terapia con ACE-I (Grado C, livello IV)

Fino a pochi anni fa, gli effetti dell'inibizione del RAS nei pazienti con diabete di tipo 2 erano poco noti; infatti, gli studi condotti con ACE-I comprendevano un numero limitato di pazienti, spesso con breve durata di follow-up. Lo studio più rilevante dal punto di vista della numerosità e della durata del follow-up, lo studio MICRO-HOPE, ha dimostrato una riduzione del 24% nel rischio di sviluppare proteinuria in diabetici di tipo 2 trattati con ramipril (5).

Recentemente, sono stati condotti 2 importanti studi randomizzati e controllati in pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e microalbuminuria. Nello studio *IRbesartan MicroAlbuminuria in Type 2 Diabetic Subjects (IRMA-2)* sono stati valutati gli effetti del trattamento con irbesartan, alla dose di 300 e 150 mg, vs. placebo per un follow-up di 2 anni. Mentre i valori pressori erano sovrapponibili nei 3 gruppi, il rischio di progredire alla proteinuria clinica era ridotto del 70% nei pazienti trattati con 300 mg di irbesartan, rispetto ai pazienti trattati con placebo. Nei pazienti trattati con 150 mg di irbesartan, non si osservava una riduzione significativa del rischio di sviluppare proteinuria (9).

Lo studio *MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan (MARVAL)* ha valutato gli effetti del valsartan, rispetto all'amlodipina, in pazienti con diabete di tipo 2 e microalbuminuria. Al termine delle 24 settimane di follow-up, i pazienti che ricevevano 80 mg di valsartan andavano incontro meno frequentemente alla progressione e più frequentemente alla regressione, rispetto ai pazienti trattati con amlodipina. Questi studi suggeriscono quindi un effetto nefro-protettivo degli ARB indipendente, o quantomeno aggiuntivo, all'azione anti-ipertensiva (10).

Nei diabetici di tipo 2 con microalbuminuria, uno studio suggerisce che il trattamento combinato con ACE-I e ARB possa essere ancora più efficace nel ridurre la pressione arteriosa e l'albuminuria del trattamento con un singolo agente capace di bloccare il RAS (11);

questi dati necessitano tuttavia di conferma.

Da quanto detto, nel diabete di tipo 2, gli ARB appaiono più efficaci che non gli ACE-I in prevenzione secondaria. Tuttavia, il recente studio *Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril* (DETAIL), della durata di 5 anni, che ha confrontato l'effetto di telmisartan ed enalapril in pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e nefropatia iniziale (l'81% era microalbuminurico), ha dimostrato che la perdita di GFR era simile nei due gruppi, come pure i valori di AER, suggerendo che i 2 farmaci sono nefro-protettivi in pari misura (12).

Raccomandazioni: Nel paziente diabetico di tipo 2 iperteso con microalbuminuria, iniziare terapia con ARB o ACE-I (Grado A, livello Ib).

Nel paziente diabetico di tipo 2 normoteso con microalbuminuria di età >55 anni (evenienza rarissima utilizzando le correnti definizioni di ipertensione arteriosa), iniziare terapia con ACE-I, al fine di ridurre il rischio cardiovascolare (Grado A, livello Ib)

In presenza di nefropatia clinica, l'ipertensione è il più importante fattore determinante la progressione della proteinuria, la riduzione del GFR e l'evoluzione verso l'insufficienza renale terminale. In soggetti con diabete tipo 1 e 2 e nefropatia conclamata, il trattamento anti-ipertensivo è risultato rallentare il declino del GFR indipendentemente dai farmaci anti-ipertensivi utilizzati. Tutti i trattamenti anti-ipertensivi (ACE-I, β -bloccanti o la combinazione di β -bloccanti, vasodilatatori e diuretici) sono risultati efficaci nel ridurre la caduta del GFR a parità di livelli pressori (13).

Tuttavia, alla fine degli anni '80, gli ACE-I sono emersi quali farmaci in grado di ridurre l'albuminuria e rallentare il declino del GFR più di altri. Nel 1993, il *Captopril Collaborative Study Group* ha dimostrato, in un follow-up di 4 anni, che il captopril è più efficace rispetto al placebo (terapia anti-ipertensiva convenzionale con esclusione dei calcio-antagonisti) nel ridurre la percentuale di soggetti in cui si verificava il raddoppio dei valori della creatininemia (-48%), l'incidenza di dialisi o trapianto nonché il numero di eventi fatali (14). Più recentemente, in un follow-up di 4 anni, è stata descritta una efficacia simile di ACE-I e calcio-antagonisti a lunga durata d'azione nel rallentare la progressione della nefropatia in pazienti diabetici di tipo 1 ipertesi (15). Nei soggetti con diabete di tipo 1 e

nefropatia, enalapril e losartan hanno ridotto in eguale misura pressione arteriosa e albuminuria (16). Per quanto riguarda gli ARB, invece, non esistono studi a lungo termine con end-point solidi (creatininemia, GFR, insufficienza renale terminale). Dati preliminari suggeriscono infine che, in pazienti diabetici di tipo 1 con nefropatia clinica, il doppio blocco del RAS (ACE-I + ARB) possa offrire vantaggi addizionali in termini di nefro-protezione.

In conclusione, nel paziente con diabete di tipo 1 e nefropatia clinica, il provvedimento terapeutico più importante è ridurre i valori pressori; benché gli studi non sempre ne dimostrino una maggiore efficacia, gli ACE-I sono il trattamento di prima scelta, almeno in pazienti con livelli di creatininemia ≥ 3 mg/dl. Farmaci di seconda scelta sono gli ARB, i calcio-antagonisti a lunga durata d'azione, soprattutto i non di-idropiridinici, i diuretici, i β -bloccanti, gli α -bloccanti e la clonidina.

Raccomandazioni: Nel paziente diabetico di tipo 1 protei-nurico: Farmaco di I scelta: ACE-I (Grado A, livello Ib) - Se non tollerato: ARB (Grado C, livello IV) - Se il target pressorio non è raggiunto: aggiungere ARB, calcio-antagonisti, diuretici, β -bloccanti, α -bloccanti e clonidina (Grado C, livello IV)

Nel diabete di tipo 2, gli studi condotti con ACE-I hanno riguardato un numero limitato di pazienti, spesso con follow-up inadeguati, e complessivamente non è stato chiaramente documentato un maggiore effetto nefro-protettivo degli ACE-I in termini di riduzione della caduta del GFR. Due recenti studi, condotti invece su ampie casistiche, hanno dimostrato che, nei soggetti con diabete di tipo 2 e nefropatia conclamata, gli ARB sono in grado di conferire nefro-protezione rispetto ad altri farmaci anti-ipertensivi. Lo studio *Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial* (IDNT) ha dimostrato che la somministrazione di 300 mg di irbesartan è in grado di ritardare l'insorgenza di insufficienza renale terminale e del raddoppio della creatininemia, rispetto ad un calcio-antagonista, amlodipina, o al placebo, in un follow-up di 2.6 anni. L'effetto nefro-protettivo dell'irbesartan persisteva dopo correzione per i valori pressori ottenuti (17). Lo studio *Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan* (RENAAL) ha dimostrato che 50-100 mg di losartan

sono in grado di ridurre il rischio di insufficienza renale terminale e di raddoppio della creatininemia del 28% e 25%, rispettivamente, rispetto alla terapia anti-ipertensiva convenzionale, in un follow-up di 5 anni. Anche in questo studio i benefici andavano oltre quelli attribuibili alla riduzione dei valori pressori (18). Anche nei soggetti con diabete di tipo 2 e nefropatia clinica, il doppio blocco del RAS (ACE-I + ARB) si è mostrato in grado di ridurre efficacemente l'albuminuria e la pressione arteriosa (19).

In conclusione, nel diabete di tipo 2, gli ARB piuttosto che gli ACE-I sono stati impiegati in studi controllati di nefro-protezione in soggetti con nefropatia conclamata, e vengono pertanto raccomandati quali farmaci di prima scelta nel trattamento della nefropatia del diabete di tipo 2. Come detto, lo studio DETAIL, recentemente pubblicato, ha dimostrato un'efficacia simile di enalapril e telmisartan in termini di riduzione del declino del GFR in 250 pazienti con diabete di tipo 2, di cui soltanto il 19% con proteinuria (12). Trattandosi però di un gruppo di pazienti con nefropatia molto meno avanzata rispetto ai pazienti studiati nei 2 studi di cui sopra, non è possibile trarre conclusioni definitive, sebbene sia molto probabile che gli ACE-I abbiano un'azione nefro-protettiva simile a quella degli ARB.

Raccomandazioni: Nel paziente diabetico di tipo 2 protei-nurico: Farmaco di I scelta: ARB (Grado A, livello Ib) - Se non tollerato: ACE-I (Grado C, livello IV) - Se il target pressorio non è raggiunto: aggiungere ARB, calcio-antagonisti, diuretici, β -bloccanti, α -bloccanti e clonidina (Grado C, livello IV)

Considerazioni aggiuntive

L'inizio della terapia anti-ipertensiva, soprattutto quella con ACE-I e ARB, induce un declino del GFR. Tale effetto, generalmente reversibile, è dovuto agli effetti emodinamici che conseguono ad una acuta riduzione della pressione di perfusione renale ed è quindi di natura funzionale. Questi farmaci dovrebbero essere temporaneamente sospesi se la creatininemia aumenta di più del 30%, ovvero se aumenta di più di 0.5 mg/dl, per valori basali di creatininemia <2 mg/dl, o di più di 1 mg/dl, per valori basali di creatininemia >2 mg/dl. Se ciò avviene, è necessario valutare la possibile presenza di stenosi delle arterie renali. Il trattamento può essere

ripreso dopo correzione e risoluzione dei fattori che hanno precipitato il deterioramento della funzione renale o dopo aver escluso la presenza di stenosi delle arterie renali (20).

L'uso di ACE-inibitori o di antagonisti recettoriali può indurre iperpotassiemia, soprattutto nei pazienti con insufficienza renale avanzata. Nella maggior parte dei casi, l'iperpotassiemia può essere efficacemente controllata o limitata da semplici prescrizioni dietetiche (ad esempio evitare il consumo di frutti o verdure che ne sono particolarmente ricchi) e/o dalla contemporanea somministrazione di una blanda terapia diuretica (20).

Creatininemia ed elettroliti sierici devono essere rivalutati dopo 1-2 settimane dall'inizio del trattamento anti-ipertensivo con ACE-I e/o ARB, dopo qualunque aggiustamento posologico si dovesse effettuare e, successivamente, ogni 3-6 mesi.

Sebbene non vi sia un livello di creatininemia che controindichi di per sé il trattamento con ACE-I o ARB, si consiglia di iniziare la somministrazione di questi farmaci con grande cautela se la creatinina è >3 mg/dl. Va infine ricordato che i farmaci anti-ipertensivi, soprattutto ACE-I e ARB, vanno utilizzati al massimo dosaggio tollerato dal paziente; aumentando la posologia dei singoli farmaci spesso la riduzione dei valori pressori che si ottiene è di lieve entità, mentre aumenta l'azione anti-proteinurica e nefro-protettiva (20).

Raccomandazioni: Nel corso del trattamento con ACE-I o ARB: Monitorare potassiemia e creatininemia dopo 1-2 settimane dall'inizio della terapia con ACE-I e ARB e periodicamente (Grado C, livello IV) - Sospendere se la creatinina aumenta di >30% (Grado C, livello IV) - Iniziare il trattamento con ACE-I o ARB con molta cautela se la creatinina è >3 mg/dl (Grado C, livello IV) - Utilizzare il massimo dosaggio di ACE-I e ARB tollerato dal paziente (Grado C, livello IV)

Bibliografia

1. Viberti G. The need for tighter control of cardiovascular risk factors in diabetic patients. J Hypertens 21(Suppl):S3-6, 2003
2. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. N Engl J Med 339:1448-1456, 1998
3. The EUCLID Study Group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. Lancet 349:1787-1792, 1997

4. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 317:703-713, 1998
5. 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* 355:253-259, 2000
6. 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* 338:645-652, 1998
7. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisan R, Dodesini AR, Remuzzi G; Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENE-DICT) Investigators. Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 351:1941-1951, 2004
8. The ACE inhibitors in diabetic nephropathy trialist group. Should all patients with type 1 diabetes and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 134:370-379, 2001
9. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P; 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* 345:870-878, 2001
10. Viberti G, Wheeldon NM; MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 106:672-678, 2002
11. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Br Med J* 321:1440-1444, 2000
12. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, Mustonen J; Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 351:1952-1961, 2004
13. Deferrari G, Cheli V, Robaudo C. Treatment of diabetic nephropathy in its early stages. *Diabetes Metab Rev* 13:51-61, 1997
14. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 329:1456-1462, 1993
15. Tarnow L, Rossing P, Jensen C, Hansen BV, Parving HH. Long-term renoprotective effect of nisoldipine and lisinopril in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 23:1725-1730, 2000
16. Andersen S, Tarnow L, Rossing P, Hansen BV, Parving HH. Renoprotective effects of angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 57:601-606, 2000
17. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:851-860, 2001
18. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345:861-869, 2001
19. Rossing K, Christensen PK, Jensen BR, Parving HH. Dual blockade of the renin-angiotensin system in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover study. *Diabetes Care* 25:95-100, 2002
20. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 28 (Suppl 1):S4-S36, 2005

Terapia ipolipemizzante

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 (1). In particolare, è stata dimostrata una relazione tra ipercolesterolemia e nefropatia; infatti, elevati livelli di colesterolo sono risultati significativamente correlati al declino del GFR (2-4). In uomini e donne diabetiche, il profilo lipidico caratterizzato da elevati livelli di trigliceridi (soprattutto della sottoclasse delle VLDL più pic-

cole) è risultato associarsi a nefropatia diabetica (5). Inoltre, negli uomini, elevati livelli di LDL e ridotti livelli di HDL sono risultati anch'essi associati a nefropatia (5). Questo profilo lipidico di tipo aterogeno è caratteristico dell'insulino-resistenza e del diabete di tipo 2, ma sia esso (5) sia la presenza di insulino-resistenza, adiposità centrale e storia familiare di diabete di tipo 2 (6) sono risultati associati a rischio più elevato di nefropatia anche nei diabetici di tipo 1.

L'assetto lipidico dovrebbe essere valutato più volte l'anno. Tuttavia può essere richiesto un monitoraggio più frequente per il raggiungimento degli obiettivi terapeutici (7).

Raccomandazione: Monitoraggio dei lipidi sierici: l'assetto lipidico dovrebbe essere valutato frequentemente nei pazienti diabetici (Grado C, livello IV)

La dislipidemia nei diabetici dovrebbe essere trattata aggressivamente. È stato infatti dimostrato che la terapia con agenti ipolipemizzanti diminuisce la morbilità e la mortalità cardiovascolare nei pazienti diabetici ed in altri pazienti ad alto rischio cardiovascolare; ciò si è verificato soprattutto con le statine, anche indipendentemente dai livelli di colesterolo LDL (8-10), ma anche con i fibrati, in soggetti con elevati livelli di trigliceridi e bassi livelli di colesterolo HDL (11-12).

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 (13). 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.

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 (14-16).

Raccomandazioni: Obiettivi del trattamento: colesterolo LDL <100 mg/dl (<2.6 mmol/l) (Grado A, livello Ia) o <70 mg/dl (<1.8 mmol/l) in pazienti diabetici ad alto rischio con malattia cardiovascolare (Grado B, livello IIa) - colesterolo non HDL (totale - HDL, nei pazienti con trigliceridi >200 mg/dl) <130 mg/dl (<3.4 mmol/l) o <100 mg/dl (<2.6 mmol/l) in pazienti diabetici ad alto rischio con malattia cardiovascolare (Grado B, livello IIa) - colesterolo HDL >40 mg/dl (>1.1 mmol/l) (Grado A, livello Ib); nelle femmine >50 mg/dl (>1.3 mmol/l) (Grado B, livello III) - trigliceridi <150 mg/dl (<1.7 mmol/l) (Grado A, livello Ib)

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 (7).

Raccomandazione: Nei diabetici dovrebbe essere incoraggiato un cambiamento dello stile di vita e la terapia farmacologica dovrebbe essere iniziata indipendentemente dai livelli ematici di colesterolo LDL (Grado A, livello Ia)

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. 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 ad elevato rischio di miosite, i farmaci ipolipemizzanti dovrebbero essere inizialmente utilizzati al dosaggio più basso, per poi eventualmente aumentare con estrema cautela. La combinazione di statine e fibrati dovrebbe essere evitata in corso di insufficienza renale.

Raccomandazioni: Trattamento farmacologico:

Utilizzare una statina nei pazienti con malattia cardiovascolare o nei pazienti con età >40 anni senza malattia cardiovascolare e con livelli di colesterolo totale ≥ 135 mg/dl (Grado A, livello Ia); nei pazienti con età <40 anni solo se ad alto rischio (grado C, livello IV) - Utilizzare un fibrato nei pazienti con bassi livelli di colesterolo HDL e/o elevati valori di trigliceridi (Grado A, livello Ib)

Bibliografia

1. Wanner C, Quaschnig T. Dyslipidemia and renal disease: pathogenesis and clinical consequences. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 10:195-201, 2001
2. Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D, Levy Z, Rachmani R. Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia. *Arch Int Med* 158:998-1004, 1998

3. Chaturvedi N, Fuller JH, Taskinen MR. Differing associations of lipid and lipoprotein disturbances with the macrovascular and microvascular complications of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 24:2071-2077, 2001
4. Appel GB, Radhakrishnan J, Avram MM, De Fronzo RA, Escobar-Jimenez F, Campos MM, Burgess E, Hille DA, Dickson TZ, Shahinfar S, Brenner BM. Analysis of metabolic parameters as predictors of risk in the RENAAL study. *Diabetes Care* 26:1402-1407, 2003
5. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, Otovos JD, Lacklad DT, McGee D, Garvey WT, Klein RL; DCCT/EDIC Research Group. Lipoproteins in the DCCT/EDIC cohort: association with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 64:817-828, 2003
6. Orchard TJ, Chang Y-F, Ferrell RE, Petro N, Ellis DE. 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* 62:963-970, 2002
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 28 (Suppl 1):S4-S36, 2005
8. 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* 339:1349-1357, 1998
9. 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* 361:2005-2016, 2003
10. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, Boccuzzi SJ, Musliner TA, Pedersen TR, Kjekshus J, Pyorala K. 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* 159:2661-2667, 1999
11. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia: safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 317:1237-1245, 1987
12. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J. 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* 341:410-418, 1999
13. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 59:260-269, 2001
14. 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* 285:2486-2497, 2001
15. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; 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* 110:227-239, 2004
16. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* Epub Sep 12, 2005

Terapia anti-aggregante

Nei pazienti diabetici, l'aspirina a basse dosi (75-150 mg/die) è raccomandata nella prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari, così come nei pazienti non diabetici (1,2). 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) (1,2).

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 rivascolarizzazione (Grado A, livello Ia)

Impiegare l'aspirina a basse dosi come strategia di preven-

zione 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 (Grado A, livello Ib)

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/die) 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) (3,4). L'aspirina dovrebbe quindi essere usata a dosi >100 mg/die nei pazienti diabetici. In caso di controindicazioni all'uso dell'aspirina, questa deve essere sostituita con altri farmaci antiaggreganti (ticlopidina o clopidogrel).

Raccomandazione: Non impiegare l'aspirina a basse dosi e sostituirla ove indicato 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 (Grado C, livello IV)

Bibliografia

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in

diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 28 (Suppl 1):S4-S36, 2005

2. Hennekens CH, Knatterud GL, Pfeffer MA. Use of aspirin to reduce risks of cardiovascular disease in patients with diabetes: clinical and research challenges. *Diabetes Care* 27:2752-2754, 2004
3. Yan Y, Phillips DR. Aspirin response and failure in diabetic patients with cardiovascular disease. *Curr Opin Pharmacol* 5:190-197, 2005
4. Watala C, Golanski J, Pluta J, Boncler M, Rozalski M, Luzak B, Kropiwnicka A, Drzewoski J. Reduced sensitivity of platelets from type 2 diabetic patients to acetylsalicylic acid (aspirin)-its relation to metabolic control. *Thromb Res* 113:101-113, 2004

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 (1).

Esiste una chiara evidenza epidemiologica che lega il fumo ad 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 (2-4) sia di tipo 2 (5-6). 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 (6).

Pertanto, i pazienti con nefropatia diabetica dovrebbero essere fortemente incoraggiati a smettere di fumare.

Raccomandazione: Scoraggiare severamente il fumo di sigaretta (Grado B, livello IIa)

Bibliografia

1. Bernhard D, Pfister G, Huck CW, Kind M, Salvenmoser W, Bonn GK, Wick G. Disruption of vascular endothelial homeostasis by tobacco smoke: impact on atherosclerosis. *FASEB J* 17:2302-2304, 2003
2. Chase HP, Garg SK, Marshall G, Berg LC, Harris S, Jackson WE, Hamman RE. Cigarette smoking increases the risk of albuminuria among subjects with type 1 diabetes. *JAMA* 265:614-617, 1991
3. Scott LJ, Warram JH, Hanna LS, Laffel L, Ryan L, Krolewski AS. A non linear effect of hyperglycemia and current cigarette smoking are major determinants on the onset of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 50: 2842-2849, 2001
4. Chaturvedi N, Stephenson JM, Fuller JH and the EURODIAB IDDM Complications Study Group. The relationship between smoking and microvascular complications in the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetes Care* 18:785-792, 1995
5. Chuahirun T, Wesson DE. Cigarette smoking predicts faster progression of type 2 established diabetic nephropathy despite ACE inhibition. *Am J Kidney Dis* 39:376-382, 2002
6. Baggio B, Budakovic A, Della Vestra M, Saller A, Bruseghin M, Fioretto P. Effects of cigarette smoking on glomerular structure and function in type 2 diabetic patients. *J Am Soc Nephrol* 13:730-736, 2002

Dieta ipoproteica

È noto da tempo che un elevato introito di proteine con la dieta peggiora le condizioni cliniche dei pazienti con insufficienza renale. A fronte di alcuni studi che hanno fornito risultati negativi, come il MDRD (1), numerose

indagini cliniche e meta-analisi hanno mostrato come la restrizione proteica ritardi l'inizio della terapia sostitutiva renale nei pazienti con insufficienza renale; tale ritardo è legato ad una riduzione della velocità di declino del GFR (2). La dieta a basso contenuto proteico sembra essere in grado di ridurre l'aumento della pres-

sione intraglomerulare e del flusso plasmatico glomerulare. È stato ipotizzato che gli effetti emodinamici della dieta ipoproteica siano da ricondurre a modificazioni delle resistenze vascolari pre-glomerulari e/o post-glomerulari e del sistema di feedback tubulo-glomerulare. Recentemente sono stati evidenziati effetti non emodinamici della dieta ipoproteica (riduzione dell'uptake di proteine plasmatiche nel mesangio, diminuzione dell'espressione renale di fattori di crescita) (3).

Si ritiene che la dieta ipoproteica sia efficace nel ridurre la progressione del danno renale anche nei pazienti diabetici, sebbene ad oggi non vi siano dati conclusivi.

Una recente meta-analisi, eseguita su studi condotti su pazienti con diabete tipo 1 e microalbuminuria o nefropatia conclamata, ha fornito riscontri positivi, sebbene non tutti questi studi siano inattaccabili sul piano metodologico (4). Recentemente, è stato dimostrato che la moderata restrizione delle proteine della dieta, benché non modifichi in modo significativo il declino del GFR, migliora la prognosi in diabetici di tipo 1 con nefropatia progressiva (5). Inoltre, una modesta restrizione dell'apporto di proteine è risultata associarsi a riduzione della microalbuminuria in soggetti con diabete di tipo 2 (6).

Al contrario, come detto, lo studio MDRD, nel quale però solo il 3% dei pazienti presentava diabete di tipo 2 e nessuno diabete di tipo 1, non ha dimostrato, nell'arco di 2-3 anni, evidenti benefici della restrizione proteica sulla patologia renale (1). Infine, in presenza di un blocco farmacologico del RAS, la restrizione proteica non sembra produrre alcun effetto aggiuntivo (7). Sulla base di questi elementi, si ritiene che i pazienti con nefropatia conclamata debbano mantenere un introito proteico pari a 0.8 g/kg/die (circa il 10% del-

l'apporto calorico giornaliero complessivo) (8); tale apporto è in realtà normale o solo lievemente ridotto, sebbene sia significativamente inferiore a quanto usualmente introdotto nei paesi anglo-sassoni.

Raccomandazione: Una moderata restrizione di proteine nella dieta (0.8 g/kg/die) è indicata in pazienti con nefropatia diabetica conclamata (Grado B, livello IIa)

Bibliografia

1. Levey AS, Greene T, Beck GJ, Caggiula AW, Kusek JW, Hunsicker LG, Klahr S. 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* 10:2426-2439, 1999
2. Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, Louis TA. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* 31:954-961, 1998
3. Brenner BM. Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int* 23:647-655, 1983
4. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal disease: meta-analysis. *Ann Intern Med* 124:627-632, 1996
5. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy *Kidney Int* 62:220-228, 2002
6. Pijls LTJ, de Vries H, Donker AJM, van Eijk JTM. The effect of protein restriction on albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* 14:1445-1453, 1999
7. Hostetter TH. Prevention of the development and progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 14(Suppl 2):S144-S147, 2003
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 28(Suppl 1):S4-S36, 2005

Gestione del paziente con insufficienza renale cronica

Per insufficienza renale cronica si intende la riduzione del GFR a valori <60ml/min/1.73m² per tre mesi o più. A questo punto, cominciano a manifestarsi una serie di problematiche strettamente connesse con la riduzione della funzione renale che necessitano di un trattamento adeguato, ovvero gli squilibri idro-elettrolitici ed acido-base, quelli del metabolismo fosfo-calcico, l'anemia e

l'uso e il dosaggio dei farmaci (vedi sotto). Si ritiene opportuno far ricorso ad un ambulatorio specializzato in nefropatia diabetica quando il GFR scende al di sotto di 60ml/min/1.73m² o quando risulta difficile il controllo dell'ipertensione o dell'iperpotassiemia. In tale sede verrà deciso se ricorrere al parere del nefrologo, o attendere che i valori di GFR si riducano ulteriormente (1).

Quando il GFR si riduce a 30ml/min/1.73m² il paziente deve essere necessariamente inviato al nefrologo. Infatti, bisogna tenere presente che un'adeguata

preparazione alla dialisi e/o al trapianto richiede almeno 12 mesi di “contatto” con una Unità di Nefrologia, contatto che invece si verifica più tardivamente. Ciò comporta che l’inizio del trattamento sostitutivo avvenga quando un valido accesso vascolare non è ancora disponibile, donde la morbidità e la mortalità risultano aumentate, così come la necessità di ospedalizzazione e i costi economici conseguenti, mentre la qualità della vita risulta ulteriormente compromessa (2).

Raccomandazione: Far ricorso ad un medico esperto nella cura della nefropatia diabetica o chiedere la collaborazione dello specialista nefrologo quando il GFR stimato scende al di sotto di 60ml/min/1.73m² o se intervengono difficoltà nel trattamento dell’ipertensione o dell’iperpotassiemia (Grado C, livello IV)

Ulteriore restrizione proteica

Nel momento in cui il GFR comincia a declinare, una ulteriore riduzione a 0.6g/kg/die può risultare efficace nel rallentare la progressiva riduzione in soggetti selezionati. Tuttavia, bisogna tenere presente che i pazienti diabetici tollerano con maggiore difficoltà una severa restrizione di proteine nella dieta, che si va ad aggiungere all’abituale regime dietetico, e sono altresì esposti ad un rischio più elevato di malnutrizione rispetto ai soggetti non diabetici, per effetto dell’aumentato catabolismo endogeno indotto dalla deficienza insulinica. Di conseguenza, tale provvedimento dovrebbe essere valutato da un dietista con buon livello di esperienza e lo stato nutrizionale del paziente deve essere attentamente monitorizzato, in modo da evitare l’insorgere uno stato di malnutrizione, che costituisce un fattore prognostico sfavorevole (1).

Raccomandazione: Una ulteriore riduzione dell’apporto proteico a 0.6g/kg/die può essere utile nel rallentare la caduta del GFR in casi selezionati (Grado C, livello IV)

Oltre alla possibile efficacia sul decorso dell’insufficienza renale, la restrizione proteica (e la riduzione associata del contenuto di fosforo e grassi saturi) è utile per correggere almeno in parte le alterazioni metaboliche che caratterizzano tale condizione (iperparatiroidismo, dislipidemia, iperazotemia, acidosi metabolica) (1).

Trattamento degli squilibri idro-elettrolitici ed acido-base

L’insufficienza renale comporta una tendenza alla ritenzione idro-salina e all’acidosi metabolica.

L’introito di acqua e sodio dovrebbe essere regolato individualmente tenendo conto dello stato cardiovascolare del paziente, evitando sia il sovraccarico di volume sia la sua deplezione; il che corrisponde ad un apporto idrico pari alle perdite urinarie + 500ml di perdite per altre vie e un apporto di sodio pari a 8 g/die di NaCl (150mEq/l di Na), ovvero senza aggiunta di sale agli alimenti. Una restrizione ulteriore di acqua e sale è indicata in caso di insufficienza cardiaca o ipertensione refrattaria al trattamento (3–5). In caso di sindrome nefrosica, è indicata una ulteriore restrizione di sale (2–3g/die) e, al fine di evitare sia l’edema sia la ridotta perfusione renale, un uso giudizioso di diuretici, eventualmente dall’infusione di albumina (6).

Il contenuto di potassio della dieta dovrebbe essere ridotto a 40 mEq/die in caso di iperpotassiemia iatrogena, più frequente per GFR al di sotto di 60 e soprattutto di 20ml/min/1.73m²; ove non fosse sufficiente la restrizione dietetica, è necessario somministrare resine (6). In caso di ipoaldosteronismo iporeninamico, può manifestarsi ipopotassiemia, che deve essere adeguatamente trattata con supplementazione di potassio (3–5).

L’acidosi può essere trattata con bicarbonato di sodio per os alla dose di 325–650mg, quando i bicarbonati sierici scendono al di sotto di 18–20mEq/l, tenendo conto del carico sodico che tale trattamento comporta (3–5).

Trattamento degli squilibri del metabolismo fosfo-calcico

L’insufficienza renale si accompagna ad alterazioni del metabolismo fosfo-calcico, che compaiono quando il GFR scende al di sotto di 60ml/min/1.73m² e sono legate a:

1. iperparatiroidismo secondario ad ipocalcemia, a sua volta conseguente a ritenzione di fosforo ed iperfosforemia;
2. ridotta sintesi di 1.25-di-idrossi-vitamina D3 (calcitriolo), che aggrava l’ipocalcemia e l’iperparatiroidismo secondario;
3. resistenza periferica all’azione del paratormone.

Il quadro che ne consegue è definito osteodistrofia renale. La precipitazione di fosfati di calcio nell’interstizio renale inizia precocemente, può influenzare la velocità di progressione del danno renale ed è strettamente associata all’iperfosfatemia ed al prodotto cal-

cio-fosforo (Ca x P). Le alterazioni del metabolismo fosfo-calcico sono associate ad aumento di morbidità e mortalità (3-5).

È necessario monitorare i livelli ematici di calcio, fosforo e paratormone annualmente, per poi aumentare la frequenza dei controlli in funzione della progressione dello stadio di insufficienza renale (3,7).

Gli interventi da mettere in atto sono, in ordine temporale (3,7):

1. riduzione della fosfatemia e della precipitazione di fosfati di calcio mediante:
 - adeguata idratazione;
 - diminuzione dell'introito di fosfati a 800-1000 mg/die (che si ottiene congiuntamente alla restrizione proteica);
 - somministrazione di chelanti, quali carbonato di calcio (0.5-2.0g/die per os), che può causare calcificazioni dei tessuti molli, antiacidi a base di idrossido di alluminio (15-30ml x 3/die per os), che possono causare osteomalacia legata ad accumulo di alluminio, o chelanti privi di metalli (sevelamer).
2. preparati a base di vitamina D, quali:
 - calcitriolo (0.25-1.00mg/die) o 1-idrossi-vitamina D12 per os;
 - 19-nor-1,25-di-idrossi-vitamina D2 (paracalcitolo) per via endovenosa, nei pazienti in emodialisi;
3. paratiroidectomia, in caso di iperparatiroidismo grave.

L'obiettivo del trattamento è mantenere il prodotto Ca x P a valori <55.

Trattamento dell'anemia

Le fasi avanzate della nefropatia diabetica, così come di altre nefropatie, sono caratterizzate dalla presenza di anemia; questa è dovuta ai seguenti meccanismi:

1. diminuzione dei livelli di eritropoietina (EPO), a loro volta legati ad una diminuita produzione e, in misura minore, ad un'aumentata escrezione urinaria dell'ormone (meccanismo principale);
2. diminuzione della sopravvivenza eritrocitaria per sequestro e distruzione dei globuli rossi nel microcircolo reticolo-endoteliale ed eventualmente sanguinamento gastroenterico.

L'anemia è più precoce e grave nella nefropatia diabetica che nelle nefropatie non diabetiche, presumibilmente per effetto della glicazione dell'EPO e della coesistenza di neuropatia autonoma, responsabile della mancata trasmissione dello stimolo ipossico necessario per la sintesi dell'EPO (8,9).

L'anemia è generalmente normocromica e normocitica e si associa in modo indipendente allo sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra ed altre complicanze cardiovascolari. La sua correzione potrebbe rallentare la progressione dell'insufficienza renale (10), ma anche prevenire o limitare l'ipertrofia ventricolare sinistra e ridurre l'incidenza di scompenso cardiaco, migliorare la retinopatia diabetica (l'ipossia è il principale stimolo alla neovascolarizzazione), ridurre (per migliore ossigenazione), ma secondo alcuni autori aumentare (per aumento dell'ematocrito e della viscosità) il rischio di eventi arteriosi periferici, ed aumentare la sensibilità all'insulina (3-5).

Le modalità di correzione dell'anemia nel paziente diabetico non differiscono da quelle adottate nei pazienti con insufficienza renale di origine non diabetica. È necessario in primo luogo escludere ogni altra possibile causa di anemia; il dosaggio dei livelli plasmatici di EPO, spesso normali pur in presenza di anemia, non è utile a tal proposito.

L'indicazione all'uso dell'EPO si pone per valori di emoglobina (Hb) <11 g/dl, valore che si raggiunge in genere per livelli di GFR <30ml/min ma, nei diabetici, anche per valori di GFR >45ml/min (3,8,9). Sebbene gli obiettivi terapeutici non siano stati definiti in maniera univoca, si ritiene che il trattamento debba riportare:

1. la concentrazione di Hb a 11-12 g/dl;
2. l'ematocrito al 33-36%.

La carenza di ferro è il principale fattore limitante l'efficacia della terapia con EPO (11). La supplementazione marziale migliora sensibilmente l'eritropoiesi a parità di posologia di EPO, ovvero può ridurre anche del 40% il fabbisogno a parità di effetti sulla sintesi di Hb. Obiettivo terapeutico è riportare:

1. la ferritina a valori compresi tra 200 e 500 µg/l;
2. la percentuale delle emazie ipocromiche a <2.5%.

La terapia con EPO deve essere iniziata solo dopo che la percentuale di transferrina satura (TSAT) è >20%, la ferritina >100 µg/l e le emazie ipocromiche <10%. Prima di considerare un paziente come resistente alla EPO, devono essere raggiunti livelli di TSAT del 30-40% e di ferritina di 300-400 µg/l. Non dovrebbero essere stabilmente superati valori di TSAT del 50% e di ferritina di 500 µg/l.

La via di somministrazione dell'EPO può essere:

1. sottocutanea (darbepoietina, che permette un risparmio medio del 30% della dose in circa il 50% dei pazienti trattati);

2. endovenosa (eritropoietina, negli emodializzati).

La dose di attacco è 50–150 UI/kg/settimana; si inizia con 4000 UI/settimana sottocute o 6000 UI/settimana endovena, frazionata in 2–3 somministrazioni; se si parte da valori di Hb <8g/dl, la posologia può essere aumentata. In caso di buona risposta alla terapia, si osserva un aumento della Hb di 0.2–0.5 g/dl/settimana; se dopo 2–4 settimane l'incremento è <0.7g/dl, la dose di EPO va incrementata del 50%, evitando tuttavia un aumento di Hb >1.3 g/dl ogni 2 settimane (12). In ogni caso, è opportuno non protrarre il trattamento oltre i 2–4 mesi, tempo entro il quale i pazienti responsivi raggiungono i valori di Hb desiderati (13).

Uso di farmaci

Alcuni farmaci sono da usare con cautela nel paziente con nefropatia ed insufficienza renale per il rischio che la loro ridotta eliminazione per via renale ne causi un aumento degli effetti collaterali (3,14). Tra questi vi sono in particolare alcuni farmaci già menzionati utilizzati per il controllo della glicemia, della pressione arteriosa e dell'assetto lipidico.

Vi sono poi altri farmaci da usare con cautela per la loro potenziale nefrotossicità, con il rischio quindi di peggiorare ulteriormente la funzione renale (3,14). Tra questi vi sono, in particolare:

1. farmaci anti-infiammatori

Sono sconsigliati piroxicam, indometacina e diclofenac, mentre è consentito l'uso di paracetamolo.

2. antibiotici

L'impiego di antibiotici, che peraltro sono estremamente utili per combattere le infezioni urinarie, cui il paziente diabetico è predisposto e che possono anch'esse precipitare il declino della funzione renale, richiede una scelta ponderata.

Alcuni antibiotici possono essere utilizzati alla stessa dose e con gli stessi intervalli del paziente con normale funzione renale (cefoperazone, ceftriazone, cefamandolo, azitromicina, clindamicina, diritromicina, penicillina, melfloxacina, doxiciclina); altri invece debbono essere somministrati in dose ridotta e/o con aumento dell'intervallo tra le dosi (cefepime, cefixime, cefotaxime, aztreonam, acido clavulanico, claritromicina, eritromicina, sulbactam, sulfametossazolo, amoxicillina, ampicillina, penicillina, piperacillina, ciprofloxacina); altri infine debbono essere evitati o impiegati con cautela a dose ridotta e ad intervalli prolungati (amikacina, gentamicina, tobramicina, acido nalidixico).

3. Mezzi di contrasto

L'uso di mezzi di contrasto richiede particolare cautela nei diabetici micro o macroalbuminurici, soprattutto in presenza di creatinemia >1.5mg/dl, per l'elevato rischio di insufficienza renale acuta. Tale rischio deve essere considerato soprattutto in occasione di coronarografia, arteriografia periferica o TC (15).

È pertanto consigliabile ridurre al minimo la quantità di mezzo di contrasto somministrata e assicurare una adeguata idratazione (per esempio 2ml/kg/ora nelle 2–3 ore precedenti l'esame e nelle 24 ore successive). Tra i mezzi di contrasto, quello meno nefrotossico sembra essere il gadolinio (16).

Bibliografia

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 28(Suppl 1):S4-S36, 2005
2. Wavamunno MD, Harris DC. The need for early nephrology referral. *Kidney Int* 67(Suppl):S128-S132, 2005
3. National Kidney Foundation – K/DOQI. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 39(suppl 1):S1-S266, 2002
4. Rossert J, Fouqueray B. Screening and management of patients with early chronic kidney disease. *Acta Diabetol* 41(Suppl 1):S6-S12, 2004
5. St Peter WL, Schoolwerth AC, McGowan T, McClellan WM. Chronic kidney disease: issues and establishing programs and clinics for improved patient outcomes. *Am J Kidney Dis* 41:903-924, 2003
6. Evans K, Reddan DN, Szczech LA. Nondialytic management of hyperkalemia and pulmonary edema among end-stage renal disease patients: an evaluation of the evidence. *Semin Dial* 17:22-29, 2004
7. de Francisco AL. Secondary hyperparathyroidism: review of the disease and its treatment. *Clin Ther* 26:1976-1993, 2004
8. Ishimura E, Nishizawa Y, Okuno S, Matsumoto N, Emoto M, Inaba M, Kawagishi T, Kim CW, Morii H. Diabetes mellitus increases the severity of anemia in non-dialyzed patients with renal failure *J Nephrol* 11:83-86, 1998
9. Bosman DR, Winkler A, Morsden J, McDougall IC, Watkins PJ. Anaemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 24:495-499, 2001
10. Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, Hashimoto T, Kawaguchi Y, Sakai O. Reversal of anaemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in non diabetic patients. *Nephron* 77:176-185, 1997
11. Eschbach JW. Iron requirements in erythropoietin therapy. *Best Pract Res Clin Haematol* 18:347-361, 2005
12. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin: results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 316:73-78, 1987

13. Besarad A and Levin A. Defining a Renal Anemia management period. *Am J Kidney Dis* 36(suppl 3):S13-S23, 2000
14. Singh NP, Ganguli A, Prakash A. Drug-induced kidney diseases. *J Assoc Physicians India* 51:970-979, 2003
15. Asif A, Epstein M. Prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 44:12-24, 2004
16. Rieger J, Sitter T, Toepfer M, Linsenmaier U, Pfeifer KJ, Shiffl H. Gadolinium as an alternative contrast agent for diagnostic and interventional angiographic procedures in patients with impaired renal function. *Nephrol Dial Transplant* 17:824-828, 2002

Trattamento del paziente con insufficienza renale terminale

La terapia sostitutiva renale si avvale del trattamento dialitico e del trapianto di rene, associato o meno a trapianto di pancreas. In genere il primo intervento è quello dialitico, per via delle difficoltà legate al reperimento di organi, talora seguito entro un periodo di anni dal trapianto di rene. Il momento in cui il trattamento sostitutivo deve essere istituito è, al contrario di quanto si riteneva un tempo, più precoce nel diabetico che nel non diabetico e corrisponde circa ad un GFR di 15-20 ml/min (o ad una creatininemia di 6-7mg/dl) (1).

Ciò è reso opportuno da diverse ragioni:

- il più difficile controllo degli edemi periferici e dell'ipertensione arteriosa;
- il maggior rischio di malnutrizione proteica, accentuato dalla proteinuria elevata, dalle restrizioni dietetiche e dalla sintomatologia gastrointestinale uremica e diabetica;
- 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.

Trattamento dialitico

I pazienti diabetici che giungono alla terapia sostitutiva presentano inevitabilmente un maggior numero di fattori di rischio cardiovascolare e una più elevata prevalenza di co-morbidità cardiovascolare rispetto ai non diabetici, e quindi sono gravati da una più elevata mortalità totale e cardiovascolare (2). Pur permanendo un rischio di morte maggiore rispetto ai soggetti non diabetici, in questi ultimi anni la sopravvivenza in dialisi dei pazienti con diabete è sensibilmente migliorata (3,4). Infatti, oltre all'età e al tipo di diabete (la prognosi è più sfavorevole nel diabete di tipo 2 che di tipo 1), numerosi fattori, alcuni dei quali suscettibili di intervento e correzione, influenzano significativamente morbilità e mortalità (5). Inoltre, le condizioni in cui i pazienti giungono alla dialisi possono influenzarne

sensibilmente l'efficacia e favorire la sopravvivenza a lungo termine (6).

Le due modalità di trattamento attualmente in uso sono la dialisi peritoneale e l'emodialisi. Non esiste consenso sulla sopravvivenza in funzione del tipo di trattamento dialitico, sebbene alcuni studi mostrino che la dialisi peritoneale e l'emodialisi permettono analoghe sopravvivenze, almeno a medio termine, con schemi ad efficacia dialitica elevata (7).

Si può pertanto ritenere che, anche nel paziente diabetico, la scelta tra dialisi peritoneale ed emodialisi debba essere fondamentalmente legata alle necessità cliniche e, in maniera subordinata, alle preferenze del paziente (8). La dialisi peritoneale presenta il vantaggio di non richiedere un accesso venoso, ma anche il rischio di peritoniti. D'altro canto l'emodialisi, può accompagnarsi ad ipoglicemie asintomatiche, aggravate da una contro-regolazione deficitaria, e ad episodi ipotensivi, favoriti dalla presenza di complicanze vascolopatiche e neuropatiche. Non è ancora del tutto chiaro se metodiche ad alta efficienza, in particolare l'emofiltrazione e l'emodiafiltrazione, comportino significative differenze in termini di morbilità e mortalità nei pazienti con diabete mellito, cosa che, pur se a fronte di maggiori costi, ne farebbe il trattamento di elezione (9).

Trapianto di rene e rene-pancreas

Per il trapianto di rene nei diabetici valgono le stesse indicazioni e controindicazioni che nei soggetti non diabetici. Per il frequente e rilevante deterioramento cardiovascolare cui è soggetto in corso di terapia dialitica, il paziente diabetico corre un rischio maggiore di essere escluso precocemente dall'opzione trapiantologica. I soggetti con diabete di tipo 1 e 2 in insufficienza renale terminale, in cui non vi siano controindicazioni al trapianto di rene, presentano una maggiore aspettativa di vita se portatori di un trapianto renale funzionante che non in trattamento dialitico. È opportuno quindi che l'inserimento in lista d'attesa del diabetico sia tempestivo, meglio se nella fase pre-dialitica, e che

i criteri di allocazione degli organi tengano conto della particolare fragilità clinica dei diabetici in insufficienza renale terminale (10).

Negli uremici con diabete di tipo 1, il trapianto combinato di rene e pancreas è attualmente la prima opzione, per via della migliore qualità della vita (11). I criteri di valutazione del candidato al trapianto rene-pancreas sono simili a quelli seguiti nell'uremico per il trapianto di rene, e tengono conto principalmente della situazione cardiaca, del circolo periferico, nonché di aspetti urologici, neurologici e oculistici (12). La presenza di arteriopatia periferica grave, cardiopatia ischemica non suscettibile di rivascolarizzazione e scompenso cardiaco costituiscono una controindicazione al trapianto (13). In alcune casistiche è segnalato un aumento della mortalità rispetto al trapianto di solo rene nei soggetti con età >45 anni; i candidati con età >45 anni debbono pertanto essere valutati con particolare attenzione. Nei casi ai limiti delle indicazioni, può essere preso in considerazione il trapianto di solo rene. Le sopravvivenze a 5 anni del paziente e del pancreas dopo trapianto simultaneo rene-pancreas sono attualmente pari all'81% e al 67%, rispettivamente (14). Tuttavia, le complicanze chirurgiche sono sensibilmente più frequenti rispetto al trapianto isolato di rene ed i regimi di terapia immunosoppressiva mediamente più impegnativi. L'influenza sulle complicanze del diabete è ancora dibattuta; esistono, peraltro, dati convincenti secondo cui il doppio trapianto consentirebbe una minore recidiva di nefropatia (15), un miglioramento della neuropatia (16) e una stabilizzazione della retinopatia, mentre gli effetti sulla macroangiopatia sono controversi (17).

Nel paziente diabetico di tipo 2 privo di patologie cardiovascolari gravi, la sopravvivenza a 5 anni dopo trapianto renale è pari all'81%, simile quindi a quella dei soggetti non diabetici. Una elevata incidenza di complicanze vascolari periferiche è tuttavia prevedibile. Perciò il trapianto di rene deve essere preso in considerazione in tutti i diabetici di tipo 2 con insufficienza renale terminale che non presentino complicanze cardiovascolari avanzate, con una aspettativa di vita superiore a 5 anni, privi di controindicazioni alla terapia immunosoppressiva e con ragionevole rischio per operatorio (18).

Bibliografia

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 28(Suppl 1):S4-S36, 2005
2. Wu MS, Yu CC, Yang CW, Wu CH, Haung JY, Hong JJ, Fan Chiang CY, Huang CC, Leu ML. Poor pre-dialysis glycaemic control is a predictor of mortality in type II diabetic patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 12:2105-2110, 1997
3. Lee HB, Chung SH, Chu WS, Kim JK, Ha H. Peritoneal dialysis in diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 38 (suppl 1):S200-S300, 2001
4. Naso A, Zagatti R, Puma G, Antonello A, Romagnoli G. Diabetic uremia and haemodialytic treatments. *Contrib Nephrol* 131:40-50, 2001
5. Koch M, Kutkuhn B, Grabensee B, Ritz E. Apolipoprotein A, fibrinogen, age, and history of stroke are predictors of death in dialysed diabetic patients: a prospective study in 412 subjects. *Nephrol Dial Transplant* 12:2603-2611, 1997
6. Bommer J. Attaining long-term survival when treating diabetic patients with ESRD by hemodialysis. *Adv Ren Replace Ther* 8:13-21, 2001
7. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Group. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcome. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Group. *J Am Soc Nephrol* 7:198-207, 1996
8. Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Renal replacement therapy in patients with diabetes and end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 15 (Suppl 1):S25-S29, 2004
9. Akmal M. Hemodialysis in diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 38(suppl 1):S195-S199, 2001
10. Kendrick E. Cardiovascular disease and the renal transplant recipient. *Am J Kidney Dis* 38 (suppl 6):S36-S43, 2001
11. Hricik DE. Combined kidney-pancreas transplantation. *Kidney Int* 53:1091-1102, 1998
12. Friedman AL. Appropriateness and timing of kidney and/or pancreas transplants in type 1 and type 2 diabetes. *Adv Ren Replace Ther* 8:70-82, 2001
13. Sells RA, Taylor JD, Brown MW. Selection for low cardiovascular risk markedly improves patient and graft survival in pancreaticorenal transplant recipients. *Transplantation Proc* 27:3082, 1995
14. Pirson Y, Vandeleene B, Aquiflet JP. Kidney and kidney-pancreas transplantation in diabetic recipients. *Nephrol Dial Transplant* 26(suppl 4):86-89, 2000
15. Landgraf R. Impact of pancreas transplantation on diabetic secondary complications and quality of life. *Diabetologia* 39:1415-1424, 1996
16. Allen RD, Al-Harbi IS, Morris JG, Clouston PD, O'Connell PJ, Chapman JR, Nankivell BJ. Diabetic neuropathy after pancreas transplantation: determinant of recovery. *Transplantation* 63:830-838, 1997
17. Morrissey PE, Shaffer D, Madras PN. Progression of peripheral vascular disease after combined kidney-pancreas transplantation in diabetic patients with end-stage renal failure. *Transplantation Proceedings* 29:662-663, 1997
18. Hirschl MM. The patients with type II diabetes and uraemia - to transplant or not to transplant. *Nephrol Dial Transplant* 10:1515-1516, 1995

Appendice

Le definizioni dei tipi di evidenza sperimentale e della forza delle raccomandazioni utilizzate in queste linee-guida derivano da quelle stabilite dalla *US Agency for Health Care Policy and Research (US Department of*

Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research (1992). Acute pain management: operative or medical procedures and trauma. Agency for Health Care Policy and Research Publications, Rockville, MD (AHCPR Pub No. 92-0038)) e sono specificate nella scheda seguente.

Livello	Tipo di evidenza
Ia	Evidenza ottenuta da meta-analisi di trial randomizzati controllati
Ib	Evidenza ottenuta da almeno un trial randomizzato controllato
IIa	Evidenza ottenuta da almeno uno studio adeguatamente pianificato e controllato, senza randomizzazione
IIb	Evidenza ottenuta da almeno un altro tipo di studio adeguatamente pianificato e quasi-sperimentale
III	Evidenza ottenuta da studi descrittivi, non sperimentali, adeguatamente pianificati, ad esempio studi comparativi, di correlazione e caso-controllo
IV	Evidenza ottenuta da opinioni e rapporti di comitati di esperti e/o da esperienze cliniche di fonti autorevoli e rispettate
Grado	Raccomandazioni
A (Livelli di evidenza Ia e Ib)	Deve essere stato pubblicato, nell'ambito di una letteratura di buona qualità e coerenza complessive, almeno un trial randomizzato controllato riferito specificamente alla raccomandazione in questione.
B (Livelli di evidenza IIa, IIb e III)	Devono essere disponibili studi clinici adeguatamente pianificati e condotti in assenza di trials clinici randomizzati sull'argomento della raccomandazione
C (Livello di evidenza IV)	Devono essere disponibili opinioni o rapporti di comitati di esperti e/o esperienze cliniche riferite da fonti autorevoli e rispettate. Indica l'assenza di studi clinici di buona qualità direttamente riferiti all'argomento in questione

Gruppo di Studio SID "Nefropatia diabetica"

Biennio 2004-2006

Coordinatore

Prof. Giuseppe Pugliese
Dipartimento di Scienze Cliniche, Università di Roma
"La Sapienza"
V.le Policlinico, 155 - Roma
Tel: 06.33775049 - Fax: 06.33775001
E-mail: giuseppe.pugliese@uniroma1.it

Comitato

Dott. Salvatore De Cosmo, San Giovanni Rotondo (FG)
Dott.ssa Gabriella Gruden, Torino
Dott.ssa Susanna Morano, Roma
Dott. Giuseppe Penno, Pisa
Prof. Francesco Pugliese, Roma
Dott. Giampaolo Zerbini, Milano

Biennio 2002-2004

Coordinatore

Prof.ssa Paola Fioretto
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche,
Università di Padova
Via Giustiniani, 2 - 25128 Padova
Tel: 049.8211879 - Fax: 049.8212151
E-mail: paola.fioretto@unipd.it

Comitato

Dott. Salvatore De Cosmo, San Giovanni Rotondo (FG)
Prof. Loreto Gesualdo, Foggia
Dott.ssa Susanna Morano, Roma
Dott.ssa Anna Solini, Pisa
Dott. Mario Velussi, Monfalcone (GO)
Dott. Giampaolo Zerbini, Milano