

# Terapia della nefropatia diabetica

Salvatore A. De Cosmo, Anna Rauseo, Antonio Pacilli, Antonio Palena

Struttura Complessa di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo - IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG)

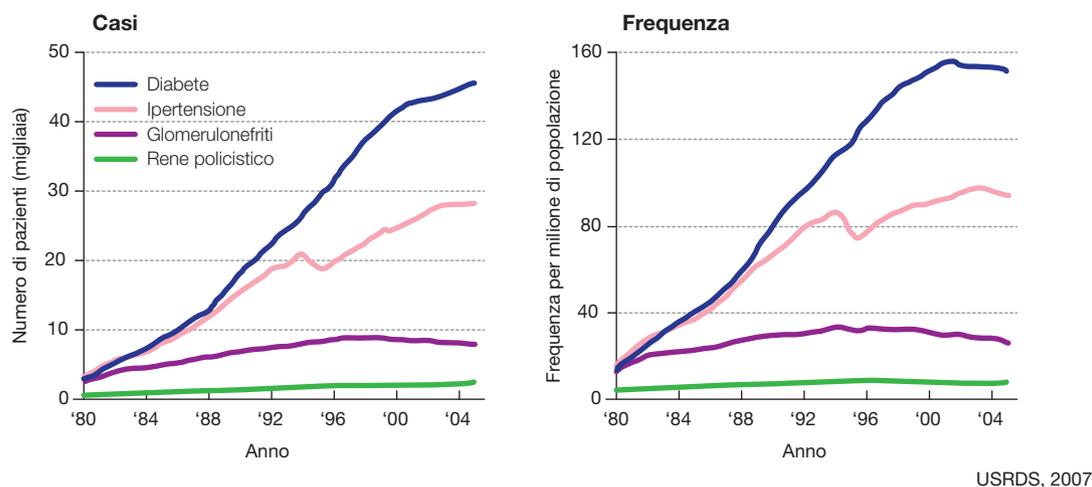
La malattia renale cronica (MRC) ha assunto in questi ultimi anni, in tutto il mondo, un carattere epidemico, interessando oltre 50 milioni di persone, con un aumento significativo anche dei pazienti con insufficienza renale terminale (IRT). Basti pensare che negli Stati Uniti i pazienti con IRT sono passati da 209.000 nel 1991 a 472.000 nel 2004 con una previsione di 651.000 nel 2010. Questo aumento, che si traduce in costi socio-sanitari di notevole rilevanza, è in larga parte spiegato dall'aumentata prevalenza dell'ipertensione arteriosa, dell'obesità e del diabete mellito tipo 2 (DMT2).

Il diabete quindi, con la sua complicanza renale, contribuisce in maniera preponderante a questa "epidemia". Secondo dati recenti del *US Renal Data System Report*, il 44% dei pazienti che sviluppa l'IRT è affetto da diabete, soprattutto da DMT2 (Figura 1) (1).

Non va dimenticato che la comparsa di IRT nei pazienti con diabete può essere in parte sottostimata a causa dell'aumentata mortalità precoce per cause cardiovascolari presenti in questi pazienti (2). La mortalità dei pazienti con DMT2 e microalbuminuria è, infatti, circa doppia rispetto a quella dei pazienti con normoalbuminuria e la causa principale di morte è da ascrivere alla complicanza macroangiopatica più che alla uremia.

La nefropatia diabetica (ND) è clinicamente definita, nella sua fase conclamata, dalla presenza di proteinuria persistente, cioè di un'escrezione urinaria di proteine uguale o superiore a 500 mg nelle 24 ore (o un'albuminuria uguale o superiore a 300 mg nelle 24 ore o 200 µg/min). La proteinuria si associa a un progressivo declino del filtrato glomerulare (FG), a ipertensione arteriosa, a retinopatia diabetica e ad aumentata morbilità e mortalità cardiovascolare. Devono essere

Figura 1 Casi incidenti e frequenza aggiustata, stratificati per diagnosi primaria



Pazienti incidenti con IRT; frequenza aggiustata per età, sesso ed etnia

escluse altre malattie renali o la coesistenza di insufficienza cardiaca o di infezioni delle vie urinarie. La durata del diabete deve essere compatibile con la storia naturale della complicanza renale (3).

In Tabella 1 sono riportati i vari stadi della ND che ne illustrano anche la progressione verso la IRT.

Nella presente rassegna prenderemo in considerazione le evidenze che supportano gli interventi terapeutici e preventivi farmacologici oggi disponibili per questa grave complicanza del diabete, con un accenno anche ai nuovi farmaci in studio.

## Controllo glicemico e nefropatia diabetica

L'iperglicemia è un prerequisito fondamentale per lo sviluppo della ND, anche se è chiaro che fattori genetici ne possono influenzare la comparsa, così come alcuni pazienti non la sviluppano, nonostante decenni di cattivo controllo metabolico. D'altra parte, le lesioni glomerulari più precoci della ND, quali l'ispessimento della membrana basale glomerulare e l'espansione del mesangio, non sono mai presenti alla diagnosi di diabete ma solo dopo 2–5 anni dall'insorgenza dell'iperglicemia (4). Un ulteriore supporto al concetto che l'iperglicemia sia necessaria per lo sviluppo della ND viene sia da numerosi studi epidemiologici che hanno

dimostrato come il rischio di ND sia più alto in pazienti con cattivo controllo glicemico (5, 6), sia da studi di intervento che hanno documentato l'efficacia del trattamento intensivo della glicemia soprattutto nella riduzione del rischio soprattutto di sviluppare la ND (7, 8).

Negli anni scorsi i risultati del *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) hanno mostrato in maniera chiara come in pazienti con diabete tipo 1 (DMT1) il trattamento insulinico intensivo riduce significativamente il rischio di microalbuminuria (7). Nei pazienti inizialmente normoalbuminurici in trattamento intensivo, seguiti per un periodo medio di tempo di 6,5 anni, si aveva una riduzione del rischio di sviluppare la microalbuminuria del 34% e la proteinuria del 44%, rispetto al gruppo in terapia convenzionale. Peraltro, il beneficio del trattamento intensivo sulla comparsa di microalbuminuria è risultato estendersi nel tempo, come dimostrato dal follow-up dei pazienti arruolati inizialmente nel DCCT e seguiti negli anni successivi alla chiusura del trial dall'*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC) (9), allorché i livelli di emoglobina glicosilata (HbA<sub>1c</sub>) non erano più diversi tra i due bracci dello studio. Nell'EDIC si è osservata una riduzione del rischio di sviluppare microalbuminuria pari al 49% nei pazienti che erano stati precedentemente trattati in maniera intensiva. Lo *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS)

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

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

GBM: membrana basale glomerulare

ha dimostrato che anche nei pazienti con DMT2 il controllo glicemico intensivo si associava a una riduzione del rischio di sviluppare microalbuminuria pari al 24%, per una diminuzione dei livelli di HbA<sub>1c</sub> da 7,9 a 7,0% (8). I dati dell'UKPDS sono stati confermati dallo studio Kumamoto (10), condotto su una popolazione giapponese meno numerosa dell'UKPDS anch'essa affetta da DMT2. Più recentemente i risultati del trial *Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation* (ADVANCE) (11), studio randomizzato e controllato che aveva come obiettivo primario verificare, in una popolazione molto numerosa di pazienti con DMT2, l'utilità del buon controllo glicemico su un *outcome* composito macro e microvascolare, hanno ulteriormente confermato l'efficacia della riduzione dei valori dell'HbA<sub>1c</sub> sul rischio di sviluppare la ND. I pazienti in trattamento ipoglicemizzante intensivo, infatti, avevano una diminuzione del rischio sia di sviluppare microalbuminuria del 9% (*hazard ratio* 0,91;  $p=0,02$ ), sia di nuova comparsa o peggioramento della nefropatia conclamata del 21% (*hazard ratio* 0,79;  $p=0,006$ ). In questo trial non si documentava, invece, alcun effetto sul raddoppio dei livelli della creatinina sierica, mentre vi era un trend verso la riduzione della necessità di trattamento renale sostitutivo o di morte per cause renali (*hazard ratio* 0,64;  $p=0,09$ ).

È interessante notare che i risultati del DCCT (7), dell'UKPDS (8) e dell'*European Diabetes (EURODIAB) Study* (12) indicano, in maniera chiara, l'assenza di un valore soglia di HbA<sub>1c</sub> per la comparsa di nefropatia, per cui più basso è il valore dell'HbA<sub>1c</sub>, minore sarà il rischio di sviluppare la nefropatia.

L'efficacia di un buon controllo glicemico nel ridurre l'incidenza di nefropatia conclamata in pazienti con microalbuminuria è meno chiara. Studi osservazionali suggeriscono una associazione tra incidenza cumulativa della proteinuria e grado di iperglicemia sia nel DMT1 (12) sia nel DMT2 (13). Per quanto riguarda invece la progressione della nefropatia dalla fase della microalbuminuria a quella della macroalbuminuria, nel DCCT non è stata documentata una differenza nel rischio di progressione tra i due bracci dello studio. Va tuttavia ricordato come, dei 73 pazienti microalbuminurici all'arruolamento, soltanto 4 abbiano sviluppato proteinuria nel gruppo in terapia intensiva e 6 in quello in terapia convenzionale (14). Gli effetti del trattamento intensivo, al contrario, si sono manifestati nel

tempo, come dimostrato dallo studio EDIC che ha riportato che, a 8 anni dalla fine del DCCT, vi era una riduzione del rischio di progredire verso la macroalbuminuria dell'84%. L'UKPDS, pur non riportando dati sull'impatto del controllo glicemico intensivo sul passaggio da micro a macroalbuminuria, mostra che, durante i 15 anni di osservazione, si aveva un effetto benefico sia sullo sviluppo della macroalbuminuria sia sul raddoppio della creatinina sierica. Nel *Kumamoto Study* (15) l'11,5% dei pazienti in trattamento intensivo progrediva verso la macroalbuminuria, rispetto al 32% dei pazienti in terapia convenzionale ( $p=0,04$ ) e nel *Veterans Affairs (VA) Study* il 12% dei pazienti in trattamento intensivo progrediva dalla micro alla macroalbuminuria rispetto al 36% di quelli in trattamento convenzionale ( $p=0,04$ ). In definitiva, tutti gli studi citati mostrano una tendenza alla riduzione del rischio di progressione da micro a macroalbuminuria nei pazienti trattati in maniera intensiva anche se, probabilmente per problemi di numerosità e quindi di potenza dello studio, non sempre si raggiunge la significatività statistica.

A supporto dell'utilità del controllo glicemico anche in questa fase di malattia renale, è incontrovertibilmente documentata la regressione delle lesioni glomerulari ottenuta in pazienti con DMT1 e nefropatia dopo 10 anni di euglicemia ottenuta con il trapianto di pancreas (16).

Il ruolo del controllo glicemico in pazienti con danno renale avanzato rimane argomento non del tutto definito, mancando studi specifici di intervento in questo ambito ed essendo le osservazioni disponibili derivanti da analisi *post-hoc*. Alcuni studi osservazionali in pazienti con DMT1 hanno mostrato come il cattivo controllo glicemico sia associato a una maggiore velocità di perdita del FG. Klein et al. hanno studiato prospetticamente una coorte numerosa di pazienti con DMT1 (oltre 600 pazienti) con un follow-up della durata di 10 anni. Questi autori hanno documentato come l'incidenza di insufficienza renale nei loro pazienti era associata ai valori dell'HbA<sub>1c</sub>, all'ipertensione arteriosa e ai livelli sierici di colesterolo HDL, indipendentemente all'età (17). A testimonianza del potenziale ruolo svolto dal controllo glicemico, tra i pazienti dello studio EDIC lo 0,7% dei pazienti precedentemente allocati nel braccio a trattamento intensivo e il 2,8% di quelli trattati in maniera convenzionale hanno sviluppato livelli sierici di creatinina uguali o maggiori di 2,0

mg/dL ( $p < 0,004$ ); l'1 e il 4%, rispettivamente, hanno sviluppato valori *clearance* della creatinina inferiori a 70 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ). Nell'UKPDS i pazienti trattati in maniera intensiva avevano una riduzione significativa del rischio di raddoppio della creatinina plasmatica a 9 anni (0,71% nel gruppo in trattamento intensivo vs 1,76% in quello in trattamento convenzionale;  $p=0,027$ ). Dati più recenti dell'ADVANCE non sono del tutto concordanti con queste osservazioni, come precedentemente riportato.

In conclusione, da questi studi emerge come il controllo glicemico influenzi significativamente la comparsa della microalbuminuria e la progressione del danno renale. Tuttavia, mancano studi di intervento specifici che valutino l'efficacia del controllo glicemico intensivo sulla progressione della ND nelle fasi più avanzate del danno renale.

## Controllo pressorio e nefropatia diabetica

L'ipertensione arteriosa, definita nei pazienti con diabete da valori della pressione arteriosa  $\geq 130/80$  mmHg, rappresenta un importante fattore di rischio di ND ed è chiaramente riconosciuta come promotore della progressione del danno renale (18). Nei pazienti con DMT1 l'ipertensione arteriosa è solitamente causata da una coesistente ND e si manifesta caratteristicamente nel momento in cui il paziente sviluppa microalbuminuria. Nei pazienti con DMT2, invece, l'ipertensione arteriosa è presente alla diagnosi in oltre l'80% dei soggetti e può essere associata alla presenza della ND. È noto che la riduzione dei valori pressori, ottenuta dalla terapia anti-ipertensiva, è in grado di diminuire la velocità di perdita della funzione renale e quindi di ritardare lo sviluppo di insufficienza renale terminale. Numerosi farmaci anti-ipertensivi hanno un effetto nefroprotettivo riducendo la proteinuria che viene oggi considerata non soltanto una manifestazione di danno renale, ma anche un promotore della progressione verso l'IRT (19). Viene suggerito che la proteinuria rappresenta un potente predittore degli effetti nefroprotettivi e, molto probabilmente, anche cardioprotettivi a lungo termine della terapia anti-ipertensiva, ma queste evidenze necessitano di ulteriori conferme (20). È riconosciuto che non tutti i farmaci anti-ipertensivi hanno la stessa azione anti-proteinurica e lo stesso effetto nefroprotettivo. Infatti, farmaci che inibiscono il sistema renina-

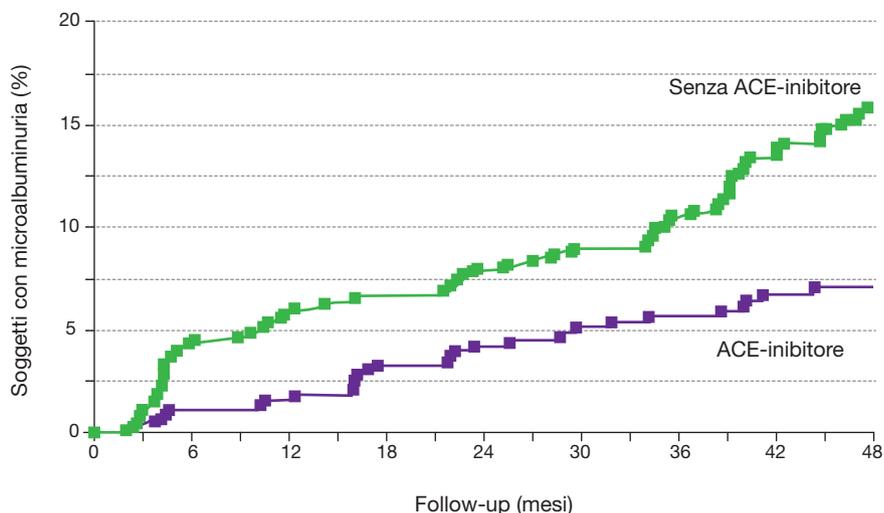
angiotensina (RAS), quali gli inibitori dell'enzima di conversione (ACE-i) o bloccanti del recettore AT<sub>1</sub> (ARB), pare conferiscano un effetto nefroprotettivo nei pazienti con diabete che va oltre la loro funzione anti-ipertensiva.

Il ruolo del trattamento anti-ipertensivo e dell'impiego di farmaci bloccanti il sistema RAS nello sviluppo della microalbuminuria è stato testato, negli anni scorsi, in diversi studi, come l'EUCLID nel DMT1, lo stesso UKPDS, l'HOPE *Study* e l'ABCD nel DMT2, con risultati contrastanti (21). Più recentemente, lo studio *Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial* (BENEDICT) ha dimostrato che l'utilizzo degli ACE-i in pazienti diabetici tipo 2 ipertesi è in grado di rallentare significativamente la comparsa di microalbuminuria (Figura 2) (22). Questi dati sono stati confermati ultimamente dallo studio ADVANCE nella parte disegnata per valutare l'efficacia di un'associazione fissa ACE-i (perindopril) e diuretico (indapamide), confrontata a placebo. Il trattamento attivo veniva impiegato indipendentemente dai valori pressori iniziali o dall'uso di altri farmaci anti-ipertensivi. Dopo un follow-up di 4,3 anni i pazienti in trattamento attivo presentavano una riduzione del rischio di eventi macro e microvascolari del 9% ( $p=0,04$ ) e del rischio di morte per cause cardiovascolari del 18% ( $p=0,03$ ). Inoltre vi era una diminuzione del rischio sia di tutti gli eventi renali sia di sviluppare microalbuminuria pari al 21% ( $p < 0,0001$ ) (23).

La terapia anti-ipertensiva - e in particolar modo il blocco del RAS ottenuto 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 DMT1 sia con DMT2, anche indipendentemente dall'azione anti-ipertensiva. I risultati di una meta-analisi di studi condotti in pazienti con DMT1 indicano come il trattamento con ACE-i riduca in media del 62% la progressione della microalbuminuria verso la macroalbuminuria. Anche la regressione verso la normoalbuminuria avviene con frequenza più che doppia nei pazienti in terapia con ACE-i rispetto a quelli trattati con placebo (Figura 3) (24). Non sono disponibili studi con ARB in questi pazienti, per quanto sia presumibile che l'efficacia di questi agenti sia simile.

L'utilità del trattamento con ARB nei pazienti con DMT2 e microalbuminuria è stato documentato in maniera chiara dall'*Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial* (IDNT) (25), uno studio randomizzato e controlla-

Figura 2 Curve di Kaplan-Meier con percentuale di soggetti che sviluppano la microalbuminuria durante il trattamento con e senza ACE-i



**N° a rischio**

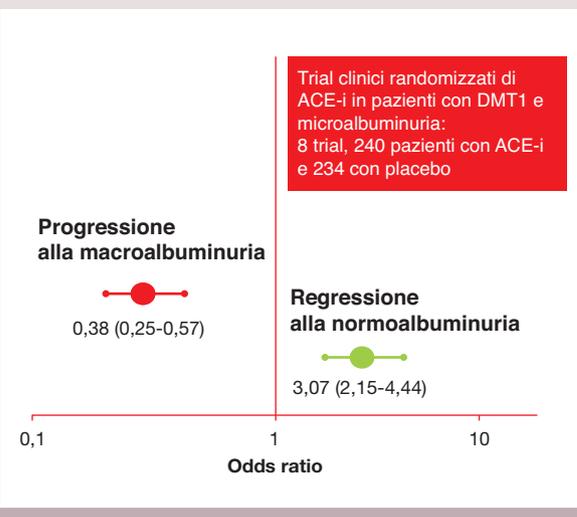
ACE-inibitore	601	503	469	441	417	399	380	311	220
Senza ACE-inibitore	603	463	424	405	376	357	338	270	188

Mod. da (22)

to che ha dimostrato un importante effetto nefroprotettivo da parte dell'irbesartan in 590 pazienti con DMT2, microalbuminurici e ipertesi, seguiti per 2 anni e trattati con irbesartan alla dose di 150 mg/die o 300 mg/die. I pazienti che ricevevano 300 mg di irbesartan presentavano una riduzione del rischio di sviluppare proteinuria del 70% rispetto a quelli trattati con placebo, pur con valori della pressione arteriosa simili. Inoltre, il gruppo che riceveva la più alta dose di irbesartan aveva anche il maggior numero di pazienti che regredivano alla normoalbuminuria. I risultati dell'efficacia degli ARB sono stati confermati in un secondo trial, il *Microalbuminuria Reduction with Valsartan (MARVAL)*, che ha arruolato un minor numero di pazienti, sempre con DMT2 e microalbuminuria, seguiti anch'essi per 2 anni e nel quale il valsartan, somministrato alla dose di 80 mg/die, ha determinato una significativa riduzione dell'incidenza di proteinuria e una maggiore percentuale di regressione alla normoalbuminuria rispetto all'amlodipina (26). Un altro studio molto importante, che ha esplorato la capacità degli ARB a diverso dosaggio di ridurre la progressione dalla micro alla macroalbuminuria, è stato l'*Incipient to Overt: Angiotensin II Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic*

*Nephropathy (INNOVATION)* (27), condotto in un'ampia popolazione giapponese con DMT2. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere 80 mg o 40 mg di telmisartan o placebo. La progressione a macroalbuminuria è stata

Figura 3 Effetto degli ACE-i in pazienti con DMT1 e microalbuminuria



Mod. da (24)

significativamente diversa tra i pazienti che assumevano 80 mg di telmisartan rispetto a chi ne assumeva 40 mg o placebo sia tra i pazienti ipertesi, (16,7 vs 22,6 vs 49,9%;  $p < 0,0001$ ) sia tra quelli normotesi (11,0 vs 21,0 vs 44,2%;  $p < 0,01$ ). Inoltre, la remissione della microalbuminuria si è verificata nel 21,2% dei pazienti trattati con 80 mg di telmisartan, nel 12,8% di quelli che assumevano 40 mg di telmisartan e nell'1,2% di quelli assegnati a placebo (entrambe le dosi di telmisartan vs placebo,  $p < 0,001$ ).

Per quanto non esistano studi di confronto tra ACE-i e ARB in questi pazienti, sono stati pubblicati qualche anno fa i risultati dello studio *Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril* (DETAIL), della durata di 5 anni, che ha confrontato gli effetti di telmisartan ed enalapril in pazienti ipertesi con DMT2 e nefropatia iniziale. Oltre l'80% dei pazienti arruolati in questo trial era microalbuminurico ed è stato dimostrato che la perdita di FG era simile nei due gruppi, come pure i valori di escrezione urinaria di albumina (EUA), suggerendo che i due farmaci sono nefroprotettivi in pari misura (28).

In presenza di nefropatia conclamata, l'ipertensione arteriosa rappresenta il più potente fattore determinante la progressione della proteinuria, la riduzione del FG e, quindi, l'evoluzione verso l'IRT. In pazienti sia con DMT1 sia con DMT2 e nefropatia conclamata il trattamento anti-ipertensivo è risultato rallentare il declino del FG, indipendentemente dai farmaci anti-ipertensivi utilizzati. Tuttavia, gli ACE-i sono emersi quali farmaci in grado di ridurre l'albuminuria e rallentare il declino del FG più di altri in pazienti con DMT1. Nel 1993 il *Captopril Collaborative Study Group* ha dimostrato, in 409 pazienti con DMT1 e nefropatia conclamata, seguiti con un follow-up di 4 anni, che il captopril era più efficace rispetto al placebo (terapia anti-ipertensiva convenzionale con esclusione dei calcio-antagonisti) nel ridurre la percentuale di pazienti in cui si verificavano il raddoppio dei valori della creatinemia (-48%), l'incidenza di dialisi o trapianto, nonché il numero di eventi fatali (29). Più recentemente Tarnow e coll., in uno studio con durata del follow-up di 4 anni, hanno descritto una efficacia simile di ACE-i e calcio-antagonisti sulla progressione della nefropatia in pazienti con DMT1 ipertesi.

Nei pazienti con DMT2 e nefropatia conclamata i due studi più significativi sono stati condotti utilizzando gli ARB ed entrambi hanno mostrato come questi farmaci siano in grado di rallentare la progressione della nefropatia. Lo studio IDNT ha dimostrato che la

somministrazione di 300 mg di irbesartan è in grado di ritardare l'insorgenza di IRT e il raddoppio della creatinemia, rispetto a un calcio-antagonista (amlodipina) o al placebo. L'effetto nefroprotettivo dell'irbesartan sembrava indipendente dai valori pressori ottenuti (30). L'altro studio, il *Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan* (RENAAL), ha evidenziato come 50-100 mg di losartan siano in grado di ridurre il rischio di IRT e di raddoppio della creatinemia rispettivamente del 28 e del 25%, rispetto alla terapia anti-ipertensiva convenzionale. Anche in questo studio i benefici andavano oltre quelli attribuibili alla riduzione dei valori pressori (31).

È stata recentemente pubblicata una revisione sistematica del gruppo della *Cochrane* australiana sull'efficacia degli ACE-i e degli ARB nella prevenzione della progressione della ND e sulla riduzione della mortalità, che sappiamo essere particolarmente elevata in questi pazienti. Questa revisione, analizzando dati di 13.205 pazienti, ha mostrato che globalmente la mortalità non era diversa tra chi utilizzava ACE-i o ARB. Tuttavia, in una analisi del sottogruppo di studi nei quali veniva utilizzata la dose massima tollerata di ACE-i (piuttosto che la cosiddetta "dose renale"), vi era una significativa riduzione del rischio di morte dovuta a tutte le cause (soprattutto cardiovascolare) del 22%. Con entrambe le classi di farmaci, inoltre, vi era una diminuzione del rischio di IRT, mentre solo gli ARB riducevano il rischio di raddoppio della creatinina sierica. Sia gli ACE-i sia gli ARB incidevano favorevolmente sulla progressione da micro a macroalbuminuria riducendola, così come favorivano la regressione da macro a microalbuminuria. Tutti gli effetti descritti erano indipendenti dal tipo di diabete, dalla durata del trattamento, dagli stadi della malattia renale diabetica e dall'ipertensione basale. Gli autori sottolineavano, inoltre, che non era possibile un confronto diretto tra le due classi di farmaci a causa della scarsa numerosità degli studi di confronto (32).

È stato studiato negli anni scorsi in piccoli trial, di breve durata, in pazienti con e senza diabete, se il doppio blocco del RAS, ottenuto dall'associazione tra ACE-i e ARB, fosse in grado di conferire un effetto renoprotettivo aggiuntivo rispetto al singolo farmaco in pazienti con diversi gradi di danno renale. Nel 2000 lo studio pionieristico *Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria* (CALM) ha valutato l'efficacia nefroprotettiva dell'associazione lisinopril più candesartan in pazienti con DMT2, ipertensione e microal-

buminuria. I risultati erano promettenti, mostrando alcuni vantaggi del doppio blocco sulla riduzione dei valori pressori e sulla EUA (33). Al contrario, nello studio IMPROVE, condotto in 405 pazienti diabetici ipertesi e microalbuminurici, l'utilizzo del doppio blocco ottenuto con ramipril più irbesartan non determinava una riduzione della EUA in maniera significativamente diversa dal ramipril utilizzato da solo (34). Una meta-analisi di studi, che hanno esplorato il possibile vantaggio del doppio blocco sulla progressione del danno renale, concludeva che una terapia di combinazione con ACE-i più ARB in pazienti con nefropatia cronica proteinurica (diabetica e non diabetica) era sicura e determinava, a breve termine, una maggiore riduzione della proteinuria. Suggeriva però la necessità di studi a più lunga durata per definire se la diminuzione della proteinuria si traduceva anche in una significativa protezione della funzione renale (35).

Su queste premesse è stato disegnato lo studio *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET) che ha confrontato l'efficacia e la tollerabilità del ramipril (ACE-i), del telmisartan (ARB) e della loro associazione in 25.620 pazienti con presenza di malattia vascolare o diabete ad alto rischio (n=6982), seguiti per 5 anni (36). L'*outcome* renale primario era un *outcome* composito, rappresentato dalla necessità di terapia dialitica, raddoppio della creatinina o morte. I risultati di questo trial hanno mostrato come la frequenza degli eventi era simile nel gruppo trattato con telmisartan (13,4%) e ramipril (13,5%), mentre aumentava in quello in terapia di associazione (14,5%; *hazard ratio* 1,09;  $p=0,037$ ). La frequenza degli *outcomes* secondari (necessità di dialisi o raddoppio della creatinina sierica) era simile nel gruppo telmisartan (2,21%) e nel gruppo ramipril (2,03%) ma maggiore in quello in terapia di associazione (2,49%; *hazard ratio* 1,24;  $p=0,038$ ). Il FG stimato, inoltre, si riduceva meno velocemente nel gruppo ramipril rispetto al telmisartan (-2,82 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs -4,12;  $p < 0,0001$ ) o alla terapia di associazione (-6,11;  $p < 0,0001$ ). In contrasto, l'aumento della EUA era inferiore nel gruppo telmisartan ( $p=0,004$ ) o con la terapia di associazione ( $p=0,001$ ) rispetto al ramipril. I risultati non differivano tra i diabetici e i non diabetici. Quindi, la conclusione dell'ONTARGET è stata che, in pazienti con alto rischio cardiovascolare, l'effetto del telmisartan sugli *endpoints* renali maggiori è simile al ramipril. Per quanto riguarda l'associazione ACE-i e ARB, sebbene

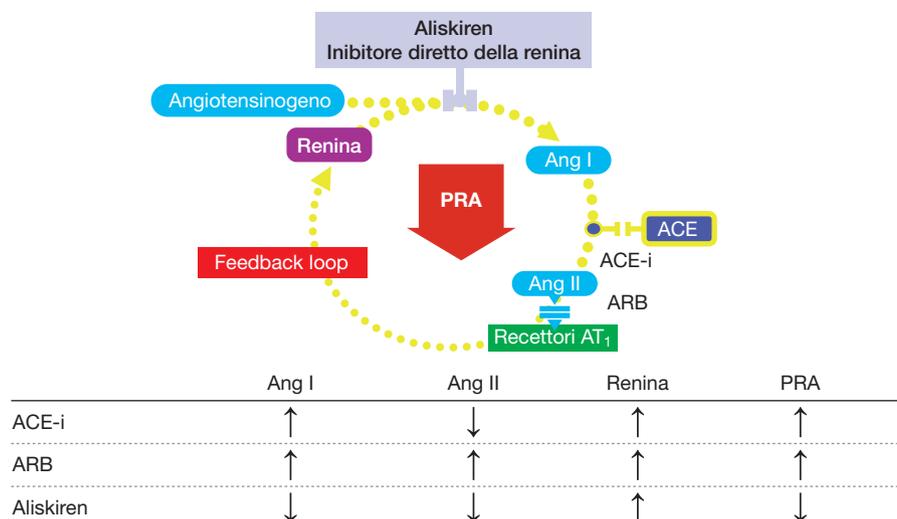
questa riduca la proteinuria, complessivamente aumenta il rischio di danno renale e quindi non dovrebbe essere raccomandata. Questi risultati andranno confermati anche in altri set di pazienti e con studi che abbiano il danno renale come *endpoint* primario, oltre che una adeguata potenza statistica.

Più recentemente sono stati pubblicati i risultati dell'*Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes* (AVOID), uno studio di fase III che ha valutato, in 599 pazienti con DMT2 ipertesi e nefropatici, l'effetto renoprotettivo (*outcome* primario: riduzione della EUA) del doppio blocco del RAS ottenuto aggiungendo un inibitore diretto della renina (Figura 4), aliskiren (150 mg/die per tre mesi seguiti da 300 mg/die per altri tre mesi), al trattamento con losartan 100 mg/die (38). La terapia con aliskiren ha portato a una riduzione della EUA del 20% ( $p < 0,001$ ) rispetto al placebo. Poiché, però, una riduzione del 50% o più veniva osservata nel 25% dei pazienti che assumevano entrambi i farmaci, un numero considerevole di pazienti potrebbe non avere risposto all'inibizione della renina. Inoltre, i pazienti arruolati avevano un controllo abbastanza scadente della glicemia e anche la durata dello studio è stata breve, solo 6 mesi. Saranno quindi necessari studi di durata più adeguata (diversi anni) con *endpoints* più solidi (raddoppio della creatinina sierica, IRT o mortalità cardiovascolare) per confermare la capacità nefro e cardioprotettiva dell'aliskiren, oltre che per definire il profilo di sicurezza dell'uso di questo farmaco. Uno studio in questo senso è già in corso ed è l'*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints* (ALTITUDE), che arruolerà oltre 6000 pazienti con DMT2, proteinuria e storia di eventi cardiovascolari. Questi pazienti, già trattati con ACE-i o ARB, saranno randomizzati a ricevere anche aliskiren o placebo.

### *Antagonisti recettoriali dell'aldosterone*

Diverse evidenze suggeriscono che l'aldosterone, elemento finale della cascata del RAS, potrebbe contribuire alla progressione del danno renale con meccanismi che vanno oltre le note proprietà mineralcorticoidi che lo caratterizzano. Infatti, l'aldosterone promuove l'infiammazione, la fibrosi e stimola la sintesi di ROS, oltre che la crescita e la proliferazione cellulare. Oggi sono disponibili antagonisti competitivi dell'aldosterone (ARA), quali lo spironolattone e l'eplerenone (quest'ultimo non ancora in vendita in Italia). L'eplerenone,

Figura 4 Siti d'azione degli ACE-i, degli ARB e dell'aliskiren e conseguenze dell'azione di questi farmaci sui livelli di Ang I, Ang II, renina e PRA



PRA: attività reninica plasmatica. Mod. da (37)

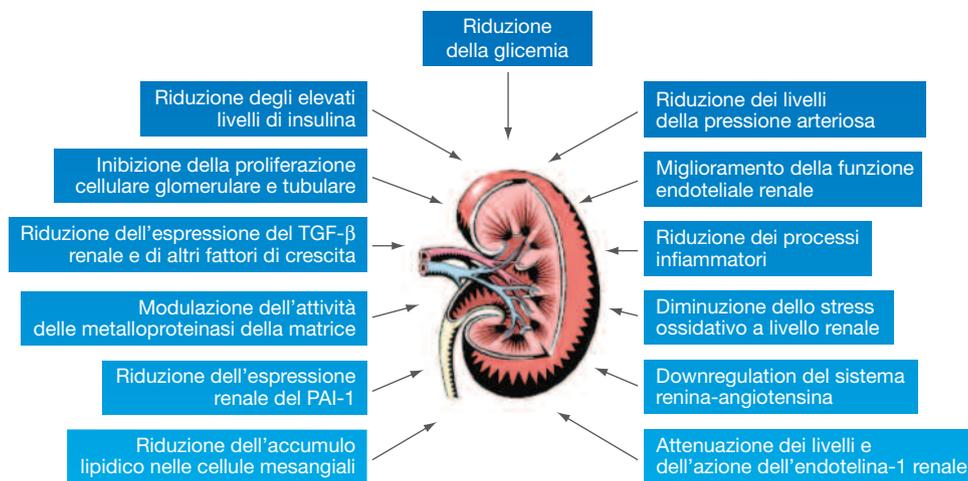
essendo più selettivo anche se meno potente dello spironolattone, è associato a una minore incidenza di effetti collaterali.

Sebbene l'utilizzo di ACE-i e ARA inibisca inizialmente la sintesi di aldosterone, questo torna ai livelli pre-terapia nel giro di qualche tempo nel 40% dei pazienti: questo fenomeno è noto come *escape* dell'aldosterone. Diversi studi hanno mostrato come l'utilizzo di antagonisti recettoriali dell'aldosterone si associ a una significativa riduzione della escrezione di proteine nei pazienti con DMT1 o DMT2 e nefropatia conclamata. Parving e coll., in uno studio randomizzato controllato con disegno *cross over* (39), hanno documentato come l'aggiunta di spironolattone (25 mg/die) alla terapia anti-ipertensiva in corso, che prevedeva anche l'utilizzo di ACE-i o ARB determinava, in pazienti con ND e albuminuria nel *range* della sindrome nefrosica, una riduzione dell'EUA pari al 32% ( $p < 0,0001$ ) rispetto al placebo. Questa era associata a una diminuzione significativa della pressione arteriosa registrata durante le ore del giorno (39). Estrema cautela è consigliata con l'uso di antagonisti recettoriali dell'aldosterone, visto il rischio di iperkalemia che può manifestarsi, soprattutto in pazienti con FG  $< 60$  mL/min. Si suggerisce un monitoraggio continuo della kaliemia, evitando la co-somministrazione di farmaci che possono aumentare la concentrazione del potassio sierico come, ad esempio, gli anti-infiammatori non steroidei.

### Tiazolidinedioni

È noto che la sindrome metabolica (SM) e l'insulino-resistenza (IR) che la sottende svolgono un ruolo patogenetico per il danno renale, anche in pazienti con diabete (40). I tiazolidinedioni (TZD) rappresentano una classe di farmaci usati per il trattamento del DMT2 ed esercitano il loro effetto ipoglicemizzante attraverso la riduzione dell'insulino-resistenza. Agiscono attraverso la stimolazione di recettori nucleari, i *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR)- $\gamma$ , presenti soprattutto a livello del tessuto adiposo ma anche nelle cellule muscolari lisce, nel fegato, nei macrofagi, nelle cellule endoteliali vascolari, così come nelle cellule glomerulari e tubulari del rene. Oltre a migliorare il controllo glicemico, questi farmaci sembrano avere un effetto benefico anche sulle altre note componenti della SM, quali pressione arteriosa, profilo lipidico, redistribuzione del grasso corporeo, riducendo quello viscerale. I TZD, inoltre, esplicano il loro effetto diminuendo i livelli di *tumor necrosis factor* (TGF)- $\beta$ , di TGF- $\alpha$ , della proteina C reattiva e dell'inibitore 1 dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1), oltre che aumentando quelli di adiponectina, tutti fattori coinvolti nei meccanismi molecolari che modulano la progressione della ND (Figura 5) (41). Diversi trial hanno documentato un effetto vantaggioso di questa classe di farmaci sul rene, dovuto a una riduzione

Figura 5 Meccanismi d'azione dei TZD che contribuiscono alla riduzione della EUA e del danno renale nei pazienti con diabete



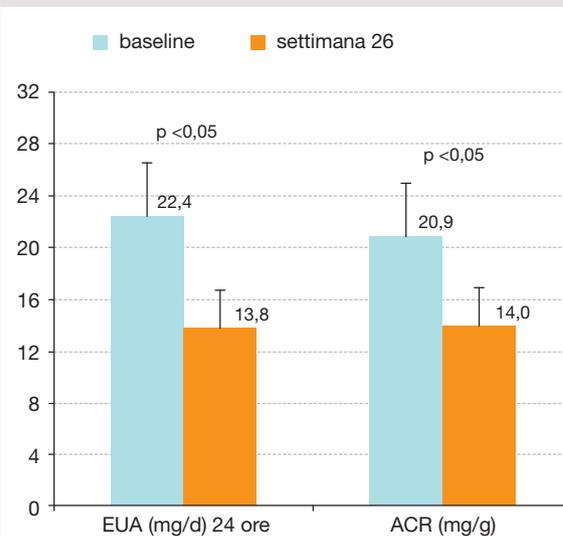
Mod. da (41)

dell'EUA. Questo risultato può essere parzialmente indipendente dal loro effetto correttivo dell'IR, poiché trial che hanno utilizzato la metformina come controllo non hanno mostrato effetti benefici con questo ultimo farmaco che, come è noto, intercetta anch'esso l'IR. Hanefeld et al. (42), infatti, in uno studio controllato e randomizzato, hanno confrontato il trattamento con pioglitazone vs metformina, aggiunti a una sulfonilurea, in oltre 600 pazienti con DMT2, quasi tutti normoalbuminurici. Nel gruppo pioglitazone si è avuta, a parità di controllo glicemico, una riduzione dell'EUA del 15% contro un aumento del 2% nel gruppo trattato con metformina. Effetti benefici sul rene in pazienti con diabete sono stati documentati anche con l'impiego del rosiglitazone. Serafidis et al. (43) hanno valutato l'effetto del rosiglitazone in una coorte di pazienti con DMT2 e ipertensione. Dopo 26 settimane di trattamento il farmaco ha prodotto una riduzione dell'EUA di circa il 35% (Figura 6). La variazione dell'EUA era associata a una diminuzione della pressione sistolica e diastolica, oltre che a un miglioramento della insulino-sensibilità. Recentemente, in uno studio multicentrico, è stata valutata l'efficacia dell'aggiunta di rosiglitazone o di glibenclamide alla metformina sull'EUA in una ampia coorte di pazienti con DMT2 (44). Anche in questo studio, dopo 32 settimane di trattamento, il rosiglitazone determinava una diminuzione significativa dell'EUA del 23% rispetto al

basale; nessun effetto veniva invece registrato con la glibenclamide.

Tutti questi studi chiaramente dimostrano che l'utilizzo di TZD riduce l'EUA; tuttavia è il caso di ricordare che, ad oggi, non vi sono trial pubblicati che abbiano esaminato in pazienti con ND gli effetti dei

Figura 6 Escrezione urinaria di albuminuria (24 ore) e rapporto albuminuria/creatinuria (ACR) prima e dopo trattamento con rosiglitazone (media $\pm$ DS)



Mod. da (43)

TZD sulla progressione della malattia renale intesa come raddoppio della creatinina o tempo all'insorgenza di IRT. Inoltre, deve essere esercitata cautela nell'utilizzo di questi farmaci, visto il loro effetto negativo sulla ritenzione idrica, sull'aumento di peso, sul rischio di scompenso cardiaco e sull'aumento delle fratture.

### *Inibitori degli AGE*

Uno dei meccanismi patogenetici del danno renale è rappresentato dalla formazione dei prodotti avanzati della glicosilazione (AGE) (45). Queste sostanze sono in grado di aumentare l'espressione di fattori di crescita e citochine potenzialmente dannose per il rene (compresi il TGF- $\beta$  e il *connective tissue growth factor*, CTGF), di promuovere la crescita e la proliferazione cellulare, di incrementare la permeabilità vascolare a macromolecole, meccanismi riconosciuti sostenere il danno glomerulare e tubulare. Alcuni degli effetti degli AGE sono mediati da recettori specifici (RAGE), espressi anche a livello renale. Un trial condotto in 690 pazienti con DMT1, nefropatia e retinopatia (ACTION), nel quale è stata testata l'efficacia della pimagedina (aminoguanidina), prototipo dell'inibitore della formazione degli AGE, non ha mostrato gli effetti benefici attesi in termini di riduzione della proteinuria e miglioramento della retinopatia (46). Altre molecole, simili nel meccanismo d'azione, sono in corso di studio con riferimento specifico alla ND.

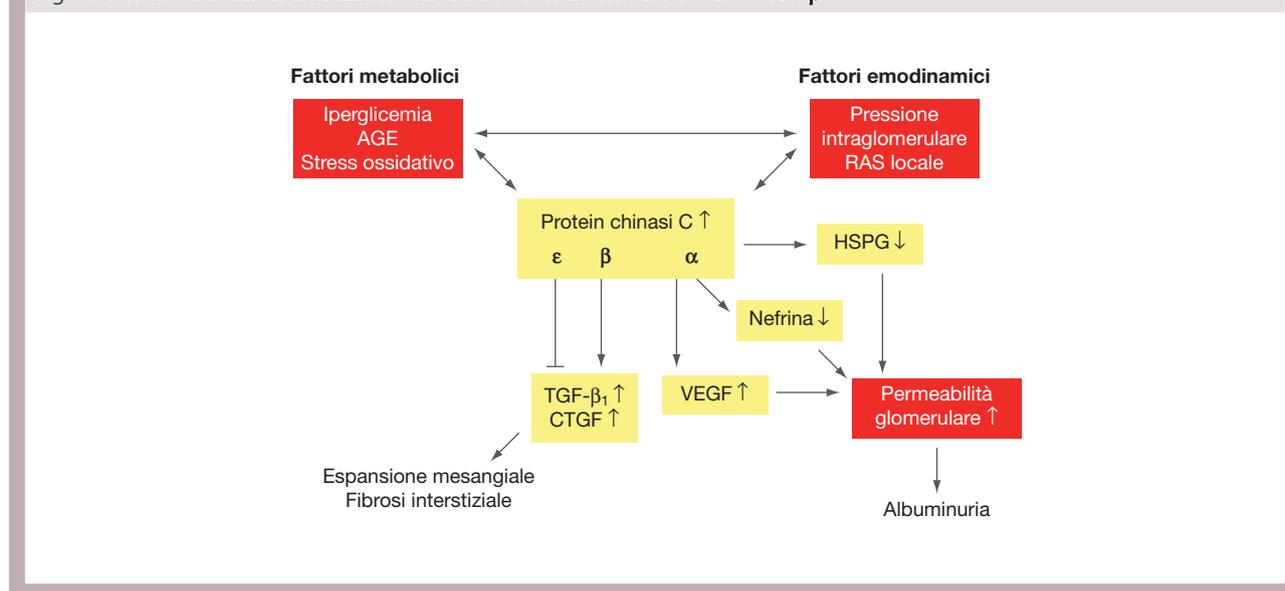
### *Sulodexide*

Sulodexide è un farmaco costituito da una miscela di 4 glicosaminoglicani (GAG), soprattutto eparansolfato. I GAG sono componenti importanti della membrana basale glomerulare e la diminuzione dell'eparansolfato (principale componente), descritta nel diabete, contribuisce all'aumentata EUA. Sulodexide determina un'azione favorevole sul rene, riducendo l'EUA fondamentalmente bloccando l'attività dell'eparanasi-1, enzima che contribuisce alla degradazione dell'eparansolfato e che è iperespresso in condizioni di iperglicemia. Uno studio multicentrico, controllato e randomizzato, che ha valutato l'efficacia di questo farmaco in 223 pazienti con diabete e nefropatia incipiente o conclamata nel ridurre i livelli di EUA, ha dato risultati soddisfacenti (47). Tali esiti sono stati confermati in altri piccoli trial. Queste promettenti premesse hanno portato ad avviare due grossi trial multicentrici di fase III con l'obiettivo di valutare l'efficacia renoprotettiva

di sulodexide in pazienti con DMT2, micro o macroalbuminurici. Entrambi i trial sono stati interrotti prematuramente dall'azienda sponsor, nel marzo 2008, quando un'analisi *ad interim* non ha mostrato differenze in termini di EUA nel braccio trattato con farmaco attivo rispetto al placebo.

### *Inibitori della protein chinasi C*

Un nuovo approccio nella terapia della ND è l'impiego di farmaci bloccanti la protein chinasi C (PKC). Da oltre 20 anni è noto che essa rappresenta un importante mediatore del danno renale indotto dalla glucotossicità attraverso la sintesi di diacilglicerolo. La PKC riconosce anche altri attivatori, quali l'aumento dei *reactive oxygen species* (ROS), diversi fattori di crescita, l'angiotensina II e gli acidi grassi liberi. Inizialmente si pensava che fosse la isoforma  $\beta$  ad essere principalmente coinvolta nei meccanismi patogenetici del danno renale. Oggi è noto, da studi in topi *knock-out*, che anche la isoforma  $\alpha$  svolge un ruolo importante nella regolazione della barriera glomerulare e quindi dell'albuminuria. L'isoforma  $\beta$  invece, appare essere coinvolta nell'ipertrofia glomerulare e nell'espansione del mesangio, così come nella regolazione dell'espressione del *transforming growth factor* (TGF)- $\beta$  e delle molecole della matrice (Figura 7). Entrambe le isoforme appaiono, inoltre, essere implicate nell'aumento dell'attività di NADPH e nella produzione di superossido NADPH-dipendente. Da queste premesse ne deriva che, nel trattamento della ND, sarà necessario un blocco di entrambe le isoforme per avere un effetto significativo (48). Infatti, gli studi effettuati in pazienti con ND con la ruboxistaurina, un inibitore selettivo della PKC- $\beta$  hanno dato ad oggi risultati non del tutto convincenti. In un primo studio pilota multicentrico randomizzato e controllato, condotto in 123 pazienti con DMT2 e nefropatia conclamata, la ruboxistaurina (32 mg/die), somministrata per 52 settimane in aggiunta alla terapia standard con ACE-i o ARB, ha determinato una riduzione della proteinuria rispetto al basale e una stabilizzazione del FG (49). Successivamente è stata eseguita un'analisi *post-hoc* di *outcomes* renali in tre trial disegnati per valutare l'efficacia della ruboxistaurina sulla retinopatia e nei quali erano stati arruolati oltre 1000 pazienti con DMT2 e retinopatia, seguiti per 3 anni. Tali analisi hanno dato risultati deludenti e non si è infatti evidenziato alcun vantaggio nel braccio in trattamento attivo (50). Da qui il

Figura 7 Meccanismi di induzione di danno renale mediati dalla PKC- $\beta$ 

AGE: advanced glycation endproducts; HSPG: heparin sulphate proteoglycan; VEGF: vascular endothelial growth factor. Mod. da (48)

suggerimento di disegnare trial su larga scala con adeguata numerosità in pazienti con ND al fine di confermare la sicurezza del suo impiego e i potenziali benefici precedentemente descritti.

### Statine

È noto che la dislipidemia è presente nei pazienti con malattia renale cronica e contribuisce all'elevata morbilità e mortalità cardiovascolare di essi. D'altra parte, la dislipidemia concorre di per sé allo sviluppo e alla progressione della malattia renale. Studi sperimentali hanno documentato come le lipoproteine circolanti giocano un ruolo diretto nella patogenesi del danno glomerulare e tubulo-interstiziale, così come studi nell'animale hanno mostrato come il trattamento con statine può migliorare il danno renale. I meccanismi attraverso i quali le statine proteggono il rene possono essere molteplici. Infatti esse, oltre a ridurre i livelli delle lipoproteine a bassa densità (LDL), bloccano la proliferazione di diverse linee cellulari, incluse le cellule mesangiali, le cellule renali tubulari o muscolari lisce. Inoltre, migliorano la funzione endoteliale con beneficio sull'emodinamica renale (51). Analisi *post-hoc* dell'*Heart Protection Study* (HPS) hanno mostrato come l'utilizzo della simvastatina era associato a una riduzione della velocità di perdita del FG stimato durante il follow-up (5,9 mL/min simvastatina vs 6,7

mL/min placebo, differenza -0,8 mL/min;  $p=0,0003$ ). Questa differenza, sebbene piccola, appariva essere leggermente maggiore tra i pazienti con diabete rispetto a quelli senza diabete.

Una recente meta-analisi del gruppo della *Cochrane* ha evidenziato come l'impiego delle statine in pazienti con malattia renale cronica, oltre a ridurre significativamente i livelli del colesterolo, migliora gli *end-points* cardiovascolari. L'efficacia in termini di nefroprotezione risulterebbe incerta (52). Questi dati, che mostrano i vantaggi nell'utilizzo delle statine, derivano generalmente da analisi di trial *post-hoc*. Avremo più informazioni quando conosceremo i risultati dello *Study of Heart and Renal Protection* (SHARP), disegnato per valutare l'impatto sul rischio cardiovascolare e sulla progressione del danno renale del trattamento con statine ed ezetimibe in pazienti nefropatici. Più recentemente, lo *Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events* (AURORA), che ha esplorato l'efficacia dell'utilizzo delle statine nella prevenzione del rischio cardiovascolare in pazienti emodializzati, ha dato risultati negativi (53).

### Altri farmaci

Lo sviluppo e la progressione del danno renale in

pazienti con diabete è frutto dell'attivazione di una serie di *pathway* che potrebbero rappresentare ulteriori target terapeutici (54). La pentossifillina, ad esempio, antagonizza i recettori dell'adenosina e riduce la vischiosità ematica. Inibisce, inoltre, la proliferazione di cellule mesangiali e interstiziali e dimostra possedere evidenti proprietà anti-infiammatorie. Una recente meta-analisi ha mostrato come questo farmaco sia in grado di ridurre la proteinuria in pazienti con ND (55), soprattutto in quelli con nefropatia conclamata. Gli studi comunque disponibili sono di breve durata e con coorti poco numerose.

Il bindarit (AF-2838) è una sostanza che inibisce la sintesi di chemochine, in particolare di *monocyte chemoattractant protein* (MCP)-1 e possiede un forte effetto anti-infiammatorio. Trial di fase II, condotti in pazienti con artrite reumatoide o nefrite lupica, hanno mostrato che il bindarit riduce i livelli di MCP-1, oltre che quelli di albuminuria. È in corso un trial per confermare questa attività specifica sul rene in pazienti con DMT2 e micro o macroalbuminuria.

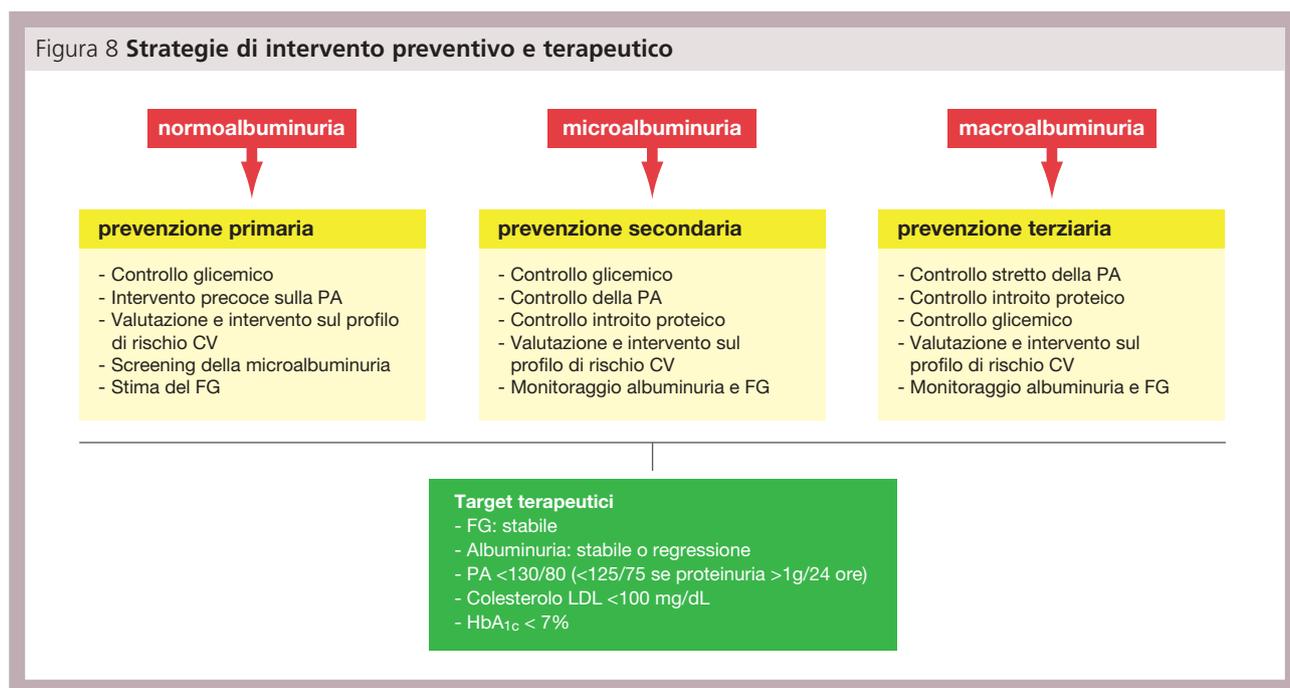
Sono in via di sviluppo, inoltre, trattamenti con anticorpi monoclonali contro il TGF-β1 (TGF-AY1), fattore di crescita noto essere coinvolto nella patogenesi del danno renale in pazienti con diabete e contro il CTGF (FG-3019). In un trial di fase 1b, condotto in pazienti con DMT1 e DMT2 e nefropatia incipiente,

l'FG-3019 ha determinato una riduzione della EUA del 50% senza eventi avversi gravi.

### Approccio multifattoriale

L'approccio multifattoriale, con l'obiettivo di trattare a "target" i molteplici fattori di rischio, quali l'iperglicemia, la dislipidemia e l'ipertensione arteriosa che caratterizzano i pazienti con ND, rappresenta oggi la strategia terapeutica più appropriata nei pazienti ad alto rischio cardio-renale. L'evidenza più forte, a questo proposito, deriva dallo studio Steno-2 che ha mostrato come il trattamento intensivo, che andava dalle modificazioni dello stile di vita all'intervento farmacologico dell'iperglicemia, della dislipidemia e dell'ipertensione arteriosa (associato all'utilizzo dell'aspirina in pazienti con precedenti segni di malattia cardiovascolare, MCV), in pazienti con DMT2 e microalbuminuria, ha ridotto il rischio di eventi cardiovascolari e microvascolari di circa il 50%. Peraltro, tale intervento intensivo si è dimostrato efficace nel tempo conferendo, anche dopo 5,5 anni dalla fine del trial, un più basso rischio di morte cardiovascolare (*hazard ratio*, 0,43;  $p=0,04$ ) e di eventi cardiovascolari (*hazard ratio*, 0,41;  $p < 0,001$ ) (56) in questi pazienti.

In Figura 8 sono sintetizzate le strategie preventive e terapeutiche, con suggerimenti dei target terapeutici, della ND.



## Bibliografia

1. US Renal Data System: USRDS 2004 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD, National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2004.
2. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 160: 1093–1100, 2000.
3. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 32 (Suppl. 2): 64–78, 1983.
4. Parving H-H, Mauer M, Ritz E. Diabetic nephropathy. In: Brenner and Rector's the Kidney, 7<sup>th</sup> Ed., edited by Brenner BM, Philadelphia, WB Saunders, 2004, pp 1777–1818.
5. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: A prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Metab* 3: 173–182, 1977.
6. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, et al. The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. *Am J Med* 78: 785–794, 1985.
7. Diabetes Complications and Control Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications of insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977–986, 1993.
8. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 352: 837–853, 1998.
9. 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.
10. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with noninsulin dependent diabetes: A randomized prospective 6-year study. *Diab Res Clin Pract* 28: 103–117, 1995.
11. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2560–2572, 2008.
12. Chaturvedi N, Bandinelli S, Mangili R, et al. Microalbuminuria in type 1 diabetes: Rates, risk factors and glycemic threshold. *Kidney Int* 60: 219–227, 2001.
13. Rossing P, Hougaard P, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients. A 10-year prospective observational study. *Diabetes Care* 25: 859–864, 2002.
14. 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.
15. 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–B29, 2000.
16. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 339: 69–75, 1998.
17. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The 10-year incidence of renal insufficiency in people with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 22: 743–751, 1999.
18. Viberti G. The need for tighter control of cardiovascular risk factors in diabetic patients. *J Hypertens Suppl* 21: S3–6, 2003.
19. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 339: 1448–1456, 1998.
20. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving H-H, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 110: 921–927, 2004.
21. Fioretto P, Solini A. Antihypertensive treatment and multifactorial approach for renal protection in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 16: S18–S21, 2005.
22. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 351: 1941–1951, 2004.
23. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): A randomised controlled trial. *Lancet* 370: 829–840, 2007.
24. ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 134: 370–379, 2001.
25. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 870–878, 2001.
26. Viberti G, Wheeldon NM; for the MARVAL Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: Blood pressure independent effect. *Circulation* 106: 672–678, 2002.
27. Makino H, Haneda M, Babazono T, et al. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30: 1577–1578, 2007.
28. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, Mustonen J; DETAIL Study Group. Angiotensin receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 351: 1952–1961, 2004.
29. Lewis E, Hunsicker L, Bain R, Rohode RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 329: 1456–1462, 1993.
30. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohode R, Raz I; Collaborative Study Group. 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.
31. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE,

- Parving HH, Remuzzi G, Snappin SN, 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.
32. Strippoli GF, Craig M, Deeks JJ, et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: Systematic review *BMJ* 329: 828–831, 2004.
  33. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. 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. *BMJ* 321: 1440–1444, 2000.
  34. Bakris GL, Ruilope L, Locatelli F, et al. Treatment of microalbuminuria in hypertensive subjects with elevated cardiovascular risk: Results of the IMPROVE trial. *Kidney Int* 72: 879–885, 2007.
  35. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, et al. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: A systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 48: 8–20, 2006.
  36. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaithiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsärinne K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S; ONTARGET Investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): A multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 372: 547–553, 2008.
  37. Azizi M, Webb R, Nussberger J, Hollenberg NK. Renin inhibition with aliskiren: Where are we now, and where are we going? *J Hypertens* 24: 243–256, 2006.
  38. Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al. AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy *N Engl J Med* 358: 2433–2446, 2008.
  39. Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, et al. Beneficial impact of spironolactone on nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 70: S36–S42, 2006.
  40. De Cosmo S, Minenna A, Ludovico O, et al. Increased urinary albumin excretion, insulin resistance, and related cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes: Evidence of a sex-specific association. *Diabetes Care* 28: 910–915, 2005.
  41. Sarafidis PA, Bakris GL. Protection of the kidney by thiazolidinediones: An assessment from bench to bedside. *Kidney Intern* 70: 1223–1233, 2006.
  42. Hanefeld M, Brunetti P, Schernthaner GH, et al. One-year glycaemic control with a sulfonylurea plus pioglitazone versus a sulfonylurea plus metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27: 141–147, 2004.
  43. Sarafidis PA, Lasaridis AN, Nilsson PM, et al. The effect of rosiglitazone on urine albumin excretion in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Am J Hypertens* 18: 227–234, 2005.
  44. Bakris GL, Ruilope LM, McMorn SO, et al. Rosiglitazone reduces microalbuminuria and blood pressure independently of glycaemia in type 2 diabetes patients with microalbuminuria. *J Hypertens* 24: 2047–2055, 2006.
  45. Forbes JM, Cooper ME, Oldfield MD, Thomas MC. Role of advanced glycation end products in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 14: S254–S258, 2003.
  46. Bolton WK, Cattran DC, Williams ME, Adler SG, Appel GB, Cartwright K, Foiles PG, Freedman BI, Raskin P, Ratner RE, Spinowitz BS, Whittier FC, Wuert JP; ACTION I Investigator Group. Randomized trial of an inhibitor of formation of advanced glycation end products in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 24: 32–40, 2004.
  47. Gambaro G, Kinalska I, Oksa A, et al. Oral sulodexide reduces albuminuria in microalbuminuric and macroalbuminuric type 1 and type 2 diabetic patients: The Di.N.A.S. randomized trial. *J Am Soc Nephrol* 13: 1615–1625, 2002.
  48. Menne J, Meier M, Park JK, Haller H. Inhibition of protein kinase C in diabetic nephropathy—where do we stand? *Nephrol Dial Transplant* 2009 Apr 6. [Epub ahead of print].
  49. Tuttle KR, Bakris GL, Toto RD, et al. The effect of ruboxistaurin on nephropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 2686–2690, 2005.
  50. Tuttle KR, McGill JB, Haney DJ, Lin TE, Anderson PW; PKC-DRS, PKC-DMES, and PKC-DRS 2 Study Groups. Kidney outcomes in long-term studies of ruboxistaurin for diabetic eye disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 631–636, 2007.
  51. Cases A, Coll E. Dyslipidemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients. *Kidney Int Suppl.* 99: S87–S93, 2005.
  52. Strippoli G, Navaneethan SD, Johnson DW, et al. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: Meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *BMJ* 336: 645–651, 2008.
  53. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Grönhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Süleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wüthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 360: 1395–1407, 2009.
  54. Cortinovis M, Cattaneo D, Perico N, Remuzzi G. Investigational drugs for diabetic nephropathy. *Expert Opin Investig Drugs* 17: 1487–1500, 2008.
  55. McCormick BB, Sydor A, Akbari A, et al. The effect of pentoxifylline on proteinuria in diabetic kidney disease: A meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 52: 454–463, 2008.
  56. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 580–591, 2008.

