

VELOCITÀ DI PROGRESSIONE DEL DANNO RENALE IN DIABETICI TIPO 2 CON NEFROPATIA DIABETICA

M. VEDOVATO, R. TREVISAN, S. BROCCO, C. MAZZON, E. IORI, A. TIENGO

Divisione Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università di Padova

riassunto

Scopi del nostro studio sono stati la valutazione della velocità di progressione del danno renale nei pazienti di tipo 2 proteinurici con retinopatia e l'identificazione dei fattori di progressione sulla nefropatia diabetica. A tale scopo 36 pazienti (di cui 7 donne) diabetici di tipo 2 con un'età di $57 \pm 1,3$ (range 40-69) anni e una durata conosciuta media di diabete pari a $15 \pm 1,5$ (range 0-30) anni sono stati seguiti per un periodo di follow-up medio di $4,7 \pm 0,7$ (range 1-10) anni. Durante il periodo di osservazione si è assistito a una riduzione della velocità di filtrazione glomerulare da $74 \pm 5,7$ (range 28-160) a $48 \pm 4,8$ (range 9-121) mL/min/1,73 m². La velocità media di declino è risultata pari a $-7,9$ (da -31 a $2,3$) mL/min/anno. Durante lo studio il tasso di escrezione urinaria delle proteine è aumentato in modo significativo da $1,1$ (0,5-10) a $1,9$ (0,4-16,5) g/24 ore [mediana (range)] ($p=0,0065$) e i valori di pressione arteriosa media si sono mantenuti pressoché invariati anche se la percentuale di pazienti trattati per ipertensione è passata da un iniziale 61% al 100% alla fine dello studio. La velocità di progressione del danno renale (determinato come diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare GFR) è risultata significativamente associata all'entità della proteinuria ($r=-0,43$; $p=0,0082$) e alla pressione arteriosa sistolica media durante il periodo di follow-up ($r=-0,47$; $p=0,0035$). Non sono state evidenziate associazioni tra il declino del GFR e il grado di controllo glicemico, il profilo lipidico e la durata del diabete. Questo studio dimostra come, a questo stadio di nefropatia diabetica, la proteinuria, e non il grado di controllo metabolico, sembri essere il predittore più importante della progressione del danno renale.

Parole chiave. Diabete tipo 2, nefropatia diabetica, funzionalità renale.

summary

Rate of progression in kidney disease in type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy. The aim of our study was to evaluate the rate of progression in kidney disease in type 2 diabetic patients with clinical proteinuria (total protein excretion >0.5 g/day) and retinopathy, and the impact of some progression promoters on the diabetic nephropathy. Thirty six type 2 diabetic patients (7 females) with a mean age of 57 ± 1.3 years and a known diabetes duration of 15 ± 1.5 years (range 0-30) were followed-up prospectively for a mean period of 4.7 ± 0.7 years (range 1-10). During the observational period the glomerular filtration rate decreased from 74 ± 5.7 (28-160) to 48 ± 4.8 (9-121) mL/min/1.73 m² [mean (range)]. The mean rate of decline in glomerular filtration rate was -7.9 ranging from -31 to 2.3 mL/min per year. Proteinuria increased from 1.1 (0.5-10) to 1.9 (0.4-16.5) g/24h [median (range)] ($p=0.0065$). During the follow-up arterial blood pressure remained unchanged although the patients receiving antihypertensive increased from 61% to 100% at the end of the study. During the follow-up, nine patients died because of cardiovascular diseases. The rate of decline of GFR was significantly associated with initial proteinuria ($r=-0.43$; $p=0.0082$) and with mean systolic blood pressure at entry ($r=-0.47$; $p=0.0035$). The rate of decline did not correlate significantly with metabolic control, plasma lipids and duration of diabetes. In conclusion, in this subset of type 2 diabetic patients, systolic blood pressure and proteinuria appear to be the most important predictors of the progression of renal damage.

Key words. Type 2 diabetes mellitus, diabetic nephropathy, kidney function.

Introduzione

La nefropatia diabetica è tra le più gravi complicanze tardive del diabete mellito. Non solo è alla base del tasso di mortalità e di morbilità estremamente elevato in questi pazienti (1-2), ma è anche la più importante causa di insufficienza renale terminale nel mondo occidentale, in quanto da sola è responsabile di circa il 30% dei pazienti in terapia dialitica (3). Mentre è ben noto che circa il 30% dei diabetici tipo 1 va incontro ad insufficienza renale (4), poco si sa sull'incidenza della nefropatia diabetica nei pazienti con diabete tipo 2. Fino a tempi relativamente recenti era opinione diffusa che l'incidenza di insufficienza renale fosse un problema di scarse dimensioni nel diabete di tipo 2 (5). In uno studio di popolazione del Minnesota in pazienti con diabete tipo 2, l'incidenza cumulativa era pari al 25% (6).

Nel diabete tipo 2, la comparsa d'insufficienza renale può essere in parte oscurata dalla mortalità precoce per cause cardiovascolari. È noto che la mortalità dei pazienti diabetici tipo 2 con microalbuminuria è circa doppia rispetto a quella dei pazienti con normoalbuminuria (7). La causa principale di morte è ascrivibile alla macroangiopatia, mentre solo il 2,3% dei decessi è imputabile direttamente a uremia (1-2, 8-9).

Solo pochi studi hanno valutato la velocità di progressione del danno renale nel diabete di tipo 2 mediante l'uso di adeguate metodiche per la valutazione accurata della velocità di filtrazione glomerulare. Tuttavia questi studi hanno semplicemente descritto il decorso del danno renale senza tenere in considerazione i possibili fattori di progressione del danno renale. Inoltre è stata suggerita la possibilità che molti pazienti diabetici con proteinuria siano affetti da patologia renale non direttamente legata al diabete. In particolare, è stato osservato che in assenza di retinopatia almeno il 50% dei pazienti diabetici con proteinuria risultava affetto da patologie glomerulari non diabetiche (10).

Gli scopi di questo studio prospettico sono stati quelli di:

- 1) valutare il decorso clinico e la velocità di progressione del danno renale nei pazienti diabetici di tipo 2 con proteinuria conclamata e retinopatia concomitante;
- 2) valutare la relazione tra la velocità di riduzione della funzionalità renale e alcuni dei possibili fattori di progressione quali: la pressione arteriosa, l'albuminuria, l'iperlipidemia, il controllo glicemico.

Materiali e metodi

Tra il 1988 e il 1998 abbiamo reclutato e seguito prospetticamente 36 (29 maschi e 7 femmine) pazienti diabetici tipo 2 con macroalbuminuria persistente (definita come escrezione urinaria di proteine $>0,5$ g/24 ore e di albumina >300 mg/24 ore in almeno 2 su 3 raccolte di urine temporizzate) e con retinopatia diabetica (17 pazienti con retinopatia background, 19 con proliferante). Il paziente era considerato affetto da diabete di tipo 2 (non insulino-dipendente) se era in trattamento con sola dieta o con antidiabetici orali. Nel caso in cui il paziente fosse trattato con insulina, la diagnosi di diabete di tipo 2 richiedeva i seguenti criteri: insorgenza della malattia a un'età superiore ai 40 anni, un indice di massa corporea superiore a 27 kg/m² e un valore di C-peptide dopo glucagone ev eguale o superiore a $0,60$ pmol/mL (11). Tutti i pazienti, seguiti presso il nostro Servizio di Diabetologia, erano stati informati degli scopi di tale studio clinico e avevano dato il loro consenso informato.

Il tempo di follow-up medio è stato di $4,7 \pm 0,7$ anni. Il protocollo di studio prevedeva che la velocità di filtrazione glomerulare (GFR) venisse misurata, in ciascun paziente, almeno una volta all'anno. Durante il periodo di osservazione sono stati eseguiti almeno 3 determinazioni del GFR per paziente. Tutti gli studi per la determinazione del GFR sono stati eseguiti dalle 9.00 alle 14.00. I pazienti assumevano la loro colazione prima dello studio che veniva condotto in posizione supina.

La velocità di filtrazione glomerulare (GFR) veniva determinata, dopo una singola iniezione ev di $3,7$ Mbq di ⁵¹Cr-EDTA (12); la clearance plasmatica del radioisotopo, valutata nei successivi 300 min su campioni di sangue venoso, permetteva la stima del GFR. Il valore di GFR ottenuto veniva quindi normalizzato per una superficie corporea standard di $1,73$ m².

I pazienti erano seguiti ambulatoriamente con scadenza trimestrale e in tali occasioni venivano determinati la pressione arteriosa, il peso corporeo e l'emoglobina glicosilata; la terapia antidiabetica e quella antipertensiva venivano aggiustate al bisogno. La proteinuria veniva eseguita ogni sei mesi insieme alla determinazione della creatininemia e del profilo lipidico.

La valutazione dell'escrezione urinaria di proteine veniva determinata su raccolte urinarie della 24 ore, in assenza di infezioni delle vie urinarie. La concentrazione delle proteine nelle urine veniva misurata con

metodo al biureto. A ogni visita veniva misurata la pressione arteriosa dopo 10 min di riposo, in posizione supina. Le misurazioni venivano eseguite con sfigmomanometro standard e la pressione diastolica era considerata quella registrata alla scomparsa del suono di Korotkoff (fase V). I pazienti che presentavano o sviluppavano ipertensione arteriosa durante lo studio venivano trattati dapprima con ACE-inibitore e se necessario la terapia veniva potenziata con altri antipertensivi.

Il fundus oculi veniva valutato annualmente dall'oculista. La retinopatia veniva classificata nelle seguenti tre categorie: assente, background e proliferante.

Analisi statistiche

I risultati sono stati espressi come media ed errore standard (SE). Poiché i valori dell'escrezione urinaria di proteine non presentano una distribuzione normale, sono stati pertanto espressi come mediana e range. La velocità di decremento del GFR è stata calcolata mediante analisi di regressione lineare di tutti i valori di GFR disponibili per ogni paziente. È stato utilizzato il test di Student per dati appaiati per il confronto dei dati nel tempo in tutti i pazienti. L'associazione tra i vari parametri misurati è stata valutata dapprima mediante un coefficiente di correlazione di Pearson. È stata quindi utilizzata l'analisi di regressione multipla con metodo "stepwise" per valutare l'impatto delle variabili considerate nella progressione della velocità di decremento del GFR. La curva di sopravvivenza della popolazione studiata è stata valutata con metodo di Kaplan-Meier. Un valore di $p < 0,05$ era considerato significativo (a due code). Tutti i calcoli sono stati eseguiti con il programma SPSS per Windows.

Risultati

Le caratteristiche cliniche dei pazienti diabetici tipo 2 con proteinuria conclamata al momento del reclutamento nello studio sono elencate nella tabella I. I pazienti presentavano tutti i segni di retinopatia diabetica (17 background e 19 proliferante). Ventidue (pari al 61%) assumevano un trattamento antipertensivo. Tredici pazienti (pari al 36%) erano in trattamento insulinico, gli altri in terapia antidiabetica orale.

Durante il follow-up il GFR si riduceva significativamente da $74 \pm 5,7$ (range 28-160) a $48 \pm 4,8$ (range 9-121) mL/min/1,73 m² ($p < 0,001$). La creatinina pla-

TAB. I. Caratteristiche cliniche e biochimiche all'ingresso nello studio in 36 diabetici di tipo 2 con nefropatia conclamata. I valori sono medie \pm ES, se non altrimenti specificato

N (M/F)	36 (29/7)
Età (anni)	57 \pm 1,3
Durata diabete	15 \pm 1,5
BMI	27,3 \pm 0,7
Retinopatia (n)	
background	17
proliferante	19
PAS (mmHg)	170 \pm 3,9
PAD (mmHg)	92 \pm 2,6
HbA _{1c}	8,7 \pm 0,4
Colesterolo tot. (mmol/L)	6 \pm 0,6
Trigliceridi (mmol/L)*	2,4 (0,6-19,3)
Trattamento antidiabetico (A/L)**	23/13
Trattamento antipertensivo (n)	22
Periodo di follow-up	4,7 \pm 0,7

* Mediana (range)
** A: antidiabetico orale; I: insulina

smatica aumentava da 123 ($\pm 8,4$) a 236,5 ($\pm 26,1$) mmol/L ($p < 0,001$). Sia il GFR basale che la velocità di decremento del GFR variavano considerevolmente da paziente a paziente. Le velocità di decremento individuale dei GFR sono illustrate in figura 1. Nove pazienti durante lo studio hanno richiesto trattamento dialitico sostitutivo. Dividendo la nostra popolazione in due gruppi, in base alla mediana del GFR all'inizio dello studio (pari a 68 mL/min/1,73 m²), risultava che sei di questi nove pazienti, che hanno richiesto il trattamento dialitico, appartenevano al gruppo con un GFR iniziale inferiore alla mediana. Mediante analisi di Kaplan-Meier, è stato possibile stimare in 4 anni la durata di tempo richiesta per raggiungere l'insufficienza renale terminale nei pazienti con GFR < 68 mL/min/1,73 m². Il basso numero di eventi osservati nel gruppo con GFR > 68 mL/min/1,73 m² non ha invece permesso la stima del tempo medio necessario al raggiungimento dello stadio terminale dell'insufficienza renale.

La mortalità totale è stata del 25% (9 pazienti deceduti durante il periodo di follow-up). Mediante analisi di Kaplan-Meier, la percentuale di sopravvivenza dei pazienti a dieci anni è risultata pari al 52%, con una sopravvivenza media di otto anni. Tutti i pazienti sono deceduti per cause cardiovascolari, due pazienti durante trattamento dialitico. All'ingresso nello stu-

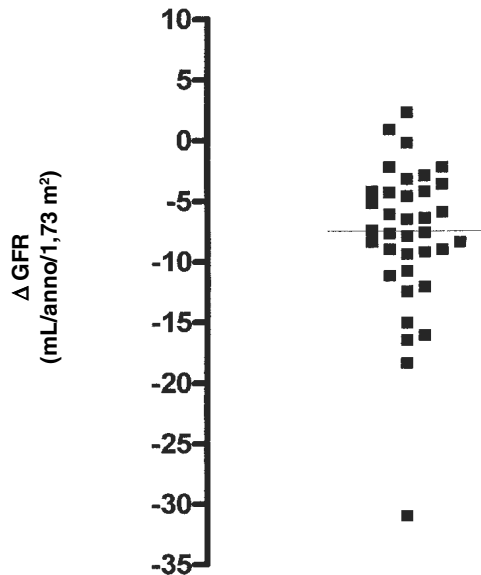


Fig. 1. Valori individuali del decremento annuale del GFR in 36 diabetici di tipo 2 con nefropatia diabetica conclamata.

dio sei pazienti (16,7%) presentavano cardiopatia ischemica, definita dalla presenza di angina sintomatica o infarto miocardico. Alla fine del follow-up il 50% dei pazienti presentava segni di cardiopatia ischemica.

L'escrezione urinaria di proteine è aumentata da una mediana di 1,1 g/24 ore (range 0,5-10) a 1,9 (0,4-16,5) ($p=0,0065$). La mediana della percentuale di variazione annuale della proteinuria era pari al 6,25% con un range compreso tra -37,5 e 144,2%. Le variazioni nell'escrezione urinaria di proteine non sono risultate correlate alla gravità del decremento del GFR.

Le medie dei valori pressori sono rimaste invariate durante il periodo dello studio, tuttavia si è assistito a un aumento dei pazienti che hanno necessitato di terapia antipertensiva (dal 61% [22 pazienti] al 100% [36 pazienti] (tab. II). Anche il controllo metabolico è rimasto sostanzialmente stabile durante il periodo di follow-up, come pure i valori di colesterolo e di trigliceridi plasmatici.

L'analisi di regressione univariata ha evidenziato che la velocità di declino del GFR correlava significativamente con la pressione sistolica iniziale ($r=-0,50$; $p=0,0017$) (fig. 2), con la pressione sistolica media e con la pressione arteriosa media durante il follow-up ($r=-0,47$; $p=0,0035$) e ($r=-0,34$; $p=0,045$) rispettivamente e con la proteinuria iniziale ($r=-0,43$; $p=0,0082$) (fig. 3); ma non con i valori iniziali e medi

della pressione arteriosa diastolica, né con l'emoglobina glicosilata, né con i lipidi plasmatici. Il dato di GFR iniziale non correlava con la velocità di declino dello stesso.

È stata eseguita quindi un'analisi di regressione lineare multipla allo scopo di verificare l'impatto dei possibili fattori di rischio sulla velocità di progressione del danno renale. La proteinuria iniziale si è dimostrata l'unico determinante la velocità di declino del filtrato. La pressione sistolica media durante il periodo di follow-up era ai limiti della significatività. Non c'erano relazioni tra controllo metabolico, colesterolo e durata di malattia e il declino del GFR (tab. III).

Discussione

Nel nostro studio non sono state eseguite biopsie renali, resta perciò da stabilire se la proteinuria presentata dai pazienti fosse veramente causata da nefropatia diabetica. Alcuni studi hanno infatti riportato che la prevalenza di lesioni renali non diabetiche è più elevata nei diabetici tipo 2 rispetto ai diabetici tipo 1 (13). Questa eterogeneità potrebbe spiegare il diverso decorso clinico della nefropatia diabetica del diabetico tipo 2 (5, 14). Una recente revisione della letteratura non ha però confermato la presenza di un'elevata frequenza di glomerulopatie non diabetiche nei diabetici di tipo 2 (15).

Nel nostro studio un criterio essenziale per l'inclusione era la presenza di retinopatia diabetica. Questo criterio è stato introdotto allo scopo di ridurre al minimo la possibilità di reclutare dei diabetici con proteinuria dovuta ad altre cause. È stato infatti suggerito che, in

TAB. II. Valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica, di emoglobina glicata e lipidi plasmatici all'inizio, durante il follow-up e alla fine dello studio (media±ES)

	Iniziale	Durante il follow-up	Finale
PAS (mmHg)	169±3,9	162,5±2,6	165±3,9
PAD (mmHg)	94,1±2,6	92±2,6	90±1,3
HbA _{1c}	8,7±0,4	8,7±0,4	8,7±0,4
Colesterolo (mmol/L)	6,7±0,6	6,4±0,5	6±0,3
Trigliceridi (mmol/L)	3,5 (0,6-19,3)	3,6 (0,6-20,1)	3 (0,6-23,3)

assenza di retinopatia, ci sia almeno il 50% di probabilità di trovarsi di fronte a una nefropatia non diabetica (10).

Il nostro studio prospettico osservazionale in pazienti diabetici di tipo 2 con proteinuria e retinopatia diabetica ha dimostrato che la velocità di decremento del GFR varia in modo rilevante da un paziente all'altro. Tale decremento variava tra -31 e 2,3 mL/min per anno, con una media di -7,9 mL/min per anno. Nove pazienti sono deceduti per cause cardiovascolari. La mortalità totale è stata pari al 25%. L'ipertensione arteriosa è una caratteristica precoce della nefropatia diabetica, dato che circa il 61% dei nostri pazienti assumeva terapia antipertensiva al momento dell'ingresso nello studio in accordo con risultati di altri autori (16). Uno studio epidemiologico condotto dal nostro gruppo su circa 500 diabetici di tipo 2, afferenti ai centri di diabetologia del Nord-Est, ha dimostrato come la prevalenza dell'ipertensione arteriosa sia elevata non solo nei pazienti con proteinuria, ma anche con normoalbuminuria (17).

Questi dati dimostrano non solo che l'ipertensione è una caratteristica precoce della nefropatia diabetica anche nel diabete di tipo 2, ma anche l'esistenza di una correlazione significativa tra la pressione arteriosa sistolica e la velocità di declino del GFR. Tra pressione arteriosa e la nefropatia diabetica esiste una complessa relazione; da una parte la nefropatia incrementa la pressione arteriosa e dall'altra l'ipertensione accelera il decorso della nefropatia.

Il disegno del nostro studio non ci permette di trarre delle valide conclusioni circa l'impatto della nefropatia diabetica sulla mortalità dei pazienti con diabete mellito tipo 2; tuttavia altri studi osservazionali hanno dimostrato un aumento della mortalità da 2 a 18

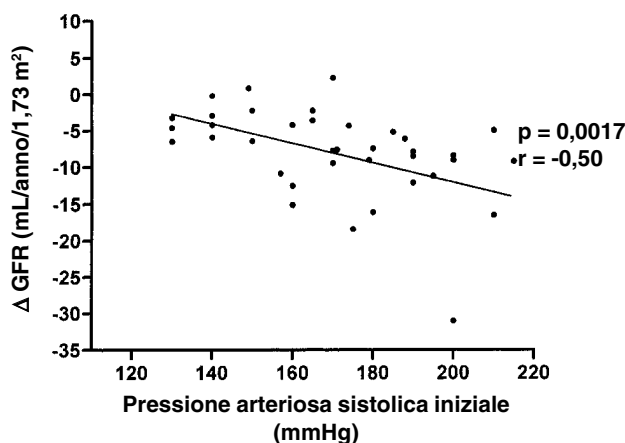


Fig. 2. Correlazione tra il decremento annuale del GFR, determinato per tutto il periodo di follow-up, e la pressione arteriosa sistolica al momento del reclutamento nello studio in 36 diabetici di tipo 2 con nefropatia diabetica conclamata.

volte superiore nei diabetici tipo 2 proteinurici rispetto ai pazienti non proteinurici (1, 2). Comunque è interessante notare come l'elevato tasso di mortalità per cause cardiovascolari possa spiegare l'apparente miglior prognosi renale osservata nei pazienti di tipo 2. Il nostro studio non riflette il decorso naturale della nefropatia del diabete tipo 2 dal momento che la maggior parte dei nostri pazienti assumeva terapia antipertensiva. Tutti i pazienti durante il periodo di osservazione hanno assunto ACE-inibitore spesso in combinazione con altri farmaci, in genere calcio antagonisti e diuretici. Questa terapia antipertensiva può spiegare, almeno in parte, la ragione di un decremento medio del GFR inferiore a quello registrato nei diabetici di tipo 1 con nefropatia non trattati (18). È quindi verosimile che la terapia antipertensiva, soprattutto con ACE-inibitori, agisca in modo benefico sul rallentamento del danno renale, anche se non viene raggiunto il target pressorio ottimale (19-21). In questo studio, infatti, la pressione arteriosa non si è modificata significativamente, nonostante il potenziamento della terapia antipertensiva. Il declino della funzionalità renale correlava positivamente con la pressione arteriosa sistolica iniziale e durante il follow-up, ma non con la pressione arteriosa diastolica. I nostri risultati confermano quello che è già stato notato negli indiani Pima, una delle popolazioni con la più alta prevalenza di diabete tipo 2, nei quali l'incidenza dell'insufficienza renale terminale aumenta significativamente con l'ipertensione (22). Alcuni autori (23) hanno evidenziato come la preesistenza di ipertensione arteriosa al momento della diagnosi di

TAB. III. Analisi di regressione multipla con la velocità di decremento del GFR come variabile dipendente.
R² = 0,48696; F=4,36618; p=0,0061

Variabile	Beta	T	Sig T
Pressione sistolica media	-0,319099	-1,843	0,0783
Durata del diabete	-0,008062	-0,052	0,9588
Proteinuria iniziale	-0,458554	-2,590	0,0164
HbA _{1c}	0,267774	1,678	0,1070
Colesterolo	0,164726	0,874	0,3910

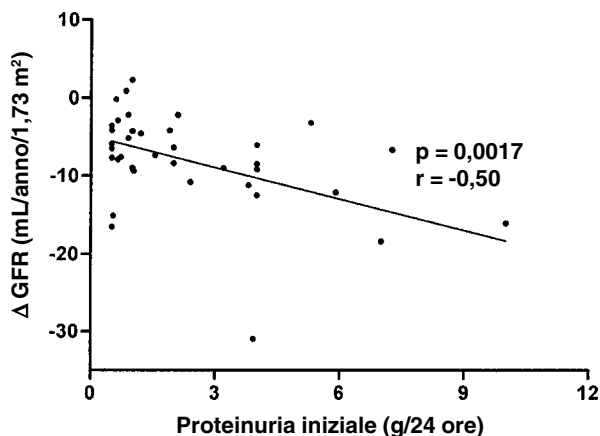


Fig. 3. Correlazione tra il decremento annuale del GFR, determinato per tutto il periodo di follow-up, e la proteinuria al momento del reclutamento nello studio in 36 diabetici di tipo 2 con nefropatia diabetica conclamata.

diabete accorci l'intervallo di tempo tra la diagnosi e la comparsa di insufficienza renale terminale da 20 a 12 anni. L'ipertensione arteriosa sistemica nel diabetico gioca probabilmente un ruolo importante nell'indurre ipertensione glomerulare, contribuendo così alla patogenesi e alla progressione della glomerulopatia diabetica (24, 25). I nostri dati indicano che la pressione sistolica ottimale per arrestare la progressione della nefropatia dovrebbe essere inferiore ai 130 mmHg.

Nel nostro studio, inoltre, la proteinuria è risultata significativamente associata alla velocità di declino del GFR sia mediante analisi univariata che multivariata. Questo dato rafforza perciò la possibilità che l'entità della proteinuria giochi un ruolo importante nella progressione del danno renale nel diabetico di tipo 2 e riveste pertanto un valore prognostico importante sull'evoluzione del danno renale.

Dati recenti, ottenuti sia da modelli animali che da trial clinici, hanno evidenziato che la proteinuria di per sé contribuisce al danno glomerulare (26, 27). Infatti è probabile che un aumentato passaggio di proteine a livello tubulare eserciti un effetto tossico diretto. L'eccessivo riassorbimento tubulare di proteine porterebbe alla rottura dei lisosomi delle cellule tubulari e all'espressione di una serie di fattori di crescita che, rilasciati nell'interstizio, promuoverebbero la fibrosi interstiziale.

Il nostro studio osservazionale non rilevava alcuna correlazione tra la funzionalità renale e il controllo metabolico. Nello studio epidemiologico condotto nel Nord-Est Italia il controllo metabolico dei pazien-

ti diabetici di tipo 2 con proteinuria, era significativamente peggiore rispetto a quello dei pazienti normoalbuminurici (17). Non si può escludere pertanto che il miglioramento del controllo metabolico possa giocare un ruolo nel rallentare la progressione della nefropatia diabetica. A tale proposito sia il DCCT (28) che l'UKPDS (29) hanno chiaramente dimostrato come il miglioramento del controllo glicemico debba essere prolungato nel tempo per poter ottenere un effetto sul rallentamento delle complicanze microangiopatiche. Non esistono a tutt'oggi studi clinici sulla possibile efficacia del miglioramento del controllo glicemico sulla velocità di progressione del danno renale in diabetici con proteinuria clinica.

Anche se già nel 1982 Moorhead et al ed altri autori (30-32) hanno dimostrato, in modelli sperimentali animali, che la dislipidemia può contribuire allo sviluppo dell'albuminuria, alla riduzione del GFR e all'accelerato sviluppo di sclerosi glomerulare, il nostro studio non ha dimostrato alcuna correlazione tra la velocità di declino del GFR e i livelli di colesterolo totali e di trigliceridi. Nei pazienti con diabete tipo 1 è stata osservata una correlazione positiva tra la velocità di declino del GFR e i valori medi di colesterolo (33).

In conclusione, il nostro studio osservazionale effettuato su pazienti diabetici tipo 2 proteinurici con retinopatia diabetica, ha dimostrato che la velocità di progressione del danno renale, pur variando considerevolmente tra i singoli pazienti, è di circa 8 mL/anno. L'entità della proteinuria come pure il valore della pressione sistolica appaiono condizionare la progressione del danno renale nei pazienti diabetici tipo 2. Al contrario, in questa coorte di pazienti il grado di controllo metabolico e i livelli di lipidi plasmatici non sembravano svolgere un ruolo predominante nella progressione della nefropatia.

Bibliografia

1. Nelson RG, Pettitt DJ, Carraher MJ, Baird Knowler WC: Effect of proteinuria on mortality in NIDDM. *Diabetes* 37, 1499-1504, 1988
2. Morrish NJ, Stevens LK, Head J, Fuller JH, Jarrett RJ, Keen H: A prospective study of mortality among middle-aged diabetic patients (the London cohort of the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetic) II: associated risk factors. *Diabetologia* 33, 542-548, 1990
3. United States Renal Data System, USRDS 1995: Annual report National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, April 1995
4. Anderson AR, Sandahl Christiansen J, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T: Diabetic nephropathy in Type I

- (insulin dependent) diabetes: An epidemiological study. *Diabetologia* **25**, 496-501, 1983
5. Fabre J, Balant LP, Dayer PG, Hilke MF, Vernet AT: The kidney in maturity onset diabetes mellitus: a clinical study of 510 patients. *Kidney Int* **21**, 730-738, 1982
 6. Ballard DJ, Humphrey L, Melton J III et al: Epidemiology of persistent proteinuria in Type II diabetes mellitus. Population-based study in Rochester, Minnesota. *Diabetes* **37**, 405-412, 1988
 7. Mogensen CE: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* **310**, 356-360, 1984
 8. Striker GE, Agodoa LL, Held P, Doi T, Conti F, Striker LJ: Kidney disease of diabetes mellitus (diabetic nephropathy): perspectives in the United States. *J Diab Compl* **5**, 538-541, 1991
 9. Morrish NJ, Stevens LK, Head J, Fuller JH, Jarrett RJ, Keen H: A prospective study of mortality among middle-aged diabetic patients (the London cohort of the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetic) II: causes and death rates. *Diabetologia* **33**, 542-548, 1990
 10. Parving HH, Gall MA, Skott P, et al: Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients. *Kidney Int* **41**, 758-762, 1991
 11. Hother-Nielsen O, Faber O, Sorensen NS, Beck-Nielsen H: Classification of newly diagnosed diabetic patients as insulin-requiring or non-insulin-requiring based on clinical and biochemical variables. *Diabetes Care* **11**, 531-537, 1988.
 12. Brochner-Mortensen J, Giese J, Rossing N: Renal inulin clearance versus total plasma clearance of ⁵¹Cr-EDTA. *Scand J Clin Lab Invest* **26**, 5-11, 1969
 13. Amoah E, Glickman JL, Malchoff CD, Steergill BC, Kaiser DL, Bolton WK: Clinical identification of non-diabetic renal disease in diabetic patients with Type I and Type II disease presenting with renal dysfunction. *Am J Nephrol* **8**, 204-211, 1988
 14. Friedman R, Gross JL: Evolution of glomerular filtration rate in proteinuric NIDDM patients. *Diabetes Care* **14**, 355-359, 1991
 15. Olsen S, Mogensen CE: How often in NIDDM complicated with non diabetic renal disease? An analysis of renal biopsies and the literature. *Diabetologia* **39**, 1638-1645, 1996
 16. Gall MA, Nielsen FS, Smidt UM et al: The course of kidney function in Type 2 (non-insulin dependent) diabetic nephropathy. *Diabetologia* **36**, 1071-1078, 1993
 17. Tiengo A, Briani G, Fedele D, Grigoletto D, Trevisan R: Prevalence of micro-and macro-albuminuria in Italian Type II (non-insulin dependent) diabetic patients. *Diab Nutr Metab* **9**, 59-66, 1996
 18. Parving HH, Smidt UM, Friisberg B, Bonnevie-Nielsen V, Andersen AR: A prospective study of glomerular filtration rate and arterial blood pressure in insulin-dependent diabetics with diabetic nephropathy. *Diabetologia* **20**, 457-461, 1981
 19. Bjorck S, Mulec H, Johnsen SA, Nordén G, Aurell M: Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *BMJ* **304**, 339-343, 1992
 20. Parving HH, Hommel E, Smidt UM: Protection of kidney function and decrease in albuminuria by captopril in insulin dependent diabetics with nephropathy. *BMJ* **297**, 1086-1091, 1988
 21. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD: The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* **329**, 1456-1462, 1993
 22. Myers BD, Nelson RG, Tan M et al: Progression of overt nephropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* **47**, 1781-1789, 1995
 23. Jammal N, Pugh JA: Presence of pre-existing hypertension is more important than ethnicity in determining duration of diabetes prior to ESRD in NIDDM. *JASN* **2**, 291 (abstract), 1991
 24. Berkman J, Rifkin H: Unilateral nodular diabetic glomerulosclerosis (Kimmelstiel-Wilson). Report of a case. *Metabolism* **22**, 715-722, 1973
 25. Steffes MW, Brown DM, Mauer SM: Diabetic glomerulopathy following unilateral nephrectomy in the rat. *Diabetes* **27**, 35-41, 1978
 26. Remuzzi G, Bertani T: Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int* **38**, 384-394, 1990
 27. Jacobson HR: Chronic renal failure: pathophysiology. *Lancet* **338**, 419-423, 1991
 28. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* **329**, 977-986, 1993
 29. UK Prospective Diabetes Study 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**, 837-953, 1998
 30. Moorhead JF, El-Nahas M, Chan MK, Varghese Z: Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease. *Lancet* **II**, 1309-1311, 1982
 31. Kasiske BL, O'Donnell MP, Cleary MP, Keane WF: Treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injury in obese Zucker rats. *Kidney Int* **33**, 667-672, 1988
 32. Kasiske BL, O'Donnell MP, Garvis WJ, Keane WH: Pharmacologic treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injury in rat 5/6 nephrectomy model of chronic renal failure. *Circ Res* **62**, 367-374, 1988
 33. Mulec H, Johnson S-A, Bjorck S: Relation between serum cholesterol and diabetic nephropathy. *Lancet* **335**, 1537-1538, 1990

Corrispondenza a: Dott. Roberto Trevisan, Divisione Malattie del Metabolismo, Università di Padova, 35128 Padova
e-mail: saurob@ux1.unipd.it