

Lavoro originale

Fattori predittivi per la comparsa di microalbuminuria in una vasta popolazione italiana di pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2

RIASSUNTO

Premessa. La microalbuminuria (MA) è un indice precoce di danno renale e di rischio cardiovascolare.

Scopo di questo studio è stato quello di indagare quali siano i fattori predittivi per la comparsa di MA in pazienti affetti da DMT2 seguiti in un unico centro italiano.

Casistica e metodi. Si tratta di uno studio caso-controllo che ha estratto dal database dell'Unità Operativa di Diabetologia degli Spedali Civili di Brescia, Italia (11.444 pazienti con diabete mellito di tipo 2) 716 pazienti che hanno sviluppato MA (Casi) durante il follow-up e 798 pazienti che non l'avevano sviluppata (Controlli). I due gruppi sono stati appaiati per sesso, durata di malattia e anno di prima visita. Sono state confrontate le caratteristiche cliniche e metaboliche alla visita basale. È stata effettuata sia un'analisi univariata (test di Gentleman Geyer) sia un'analisi multivariata (*accelerated failure time*, AFT).

Risultati. L'analisi univariata ha dimostrato che sono fattori predittivi per lo sviluppo di MA la cardiopatia ischemica ($p < 0,01$), l'arteriopatia periferica ($p = 0,01$), la retinopatia ($p = 0,01$), l'abitudine al fumo ($p = 0,005$), la PAS ($p < 0,001$), il BMI ($p = 0,02$), l'HbA_{1c} ($p = 0,01$) e i trigliceridi sierici ($p < 0,001$). I risultati dell'analisi multivariata secondo il modello AFT dimostrano che hanno un ruolo prognostico indipendente, riducendo l'intervallo libero da microalbuminuria: l'età (pazienti più giovani hanno un tempo libero da microalbuminuria ridotto, $p < 0,001$), il sovrappeso ($p = 0,001$) la PAS ($p < 0,001$), i trigliceridi ($p = 0,02$), l'HbA_{1c} ($p < 0,001$), l'abitudine al fumo ($p = 0,005$) e la presenza di cardiopatia ischemica ($p = 0,02$).

Conclusione. La MA è una situazione potenzialmente reversibile; una diagnosi precoce e una correzione dei fattori di rischio modificabili potrebbe ridurre il rischio di danno renale e di malattia cardiovascolare.

SUMMARY

Prognostic factors for microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus. A one-center, long-term study in Italy

Introduction. Microalbuminuria (MA) is a risk factor for diabetic nephropathy and cardiovascular disease.

E. Zarra¹, A. Girelli¹, G. Parrinello²,
A. Cimino¹, L. Rocca¹, L. Manili³,
G. Cancarini³, B. Agosti¹, U. Valentini¹

¹Unità Operativa Diabetologia Spedali Civili, Brescia;

²Sezione di Statistica Medica, Università di Brescia;

³Divisione di Nefrologia, Università di Brescia

Corrispondenza: dott.ssa Emanuela Zarra,
Unità Operativa Diabetologia, Spedali Civili di Brescia,
piazzale Spedali Civili 1, 25123 Brescia
e.zarra@libero.it

G It Diabetol Metab 2009;29:10-16

Pervenuto in Redazione il 02-12-2008

Accettato per la pubblicazione il 17-02-2009

Parole chiave: microalbuminuria, diabete mellito di tipo 2, nefropatia diabetica

Key-words: microalbuminuria, diabetes type 2, diabetic nephropathy

Aim of this study is to define the risk factors for the appearance of MA in type 2 diabetic patients followed-up in a single Italian center.

Research design and methods. It is a case control study done by extracting from our database of the Diabetes Unit of the Brescia Civil Hospital in Italy (11,444 type 2 diabetic patients) 716 patients (Cases), with appearance of MA during the follow-up and 798 patients (Controls) without MA. The two groups were matched by sex, disease duration and first visit year. We compared the clinical and metabolic characteristics at baseline visit. It was carried out both univariate analysis (test of Gentleman Geyer) and multivariate analysis (accelerated failure time, AFT).

Results. Univariate survival analysis showed that cardiopathy ($p < 0.01$), arteriopathy ($p = 0.01$), retinopathy ($p = 0.01$), smoking ($p = 0.005$), high BSP ($p < 0.001$), high BMI ($p = 0.02$), glycated hemoglobin ($p = 0.01$), triglyceridemia ($p < 0.001$) were associated with an increased risk of MA. The multivariate AFT model identified the following independent negative prognostic factors: younger age ($p < 0.001$), high BMI ($p = 0.001$), high BSP ($p < 0.001$), triglyceridemia ($p = 0.02$), glycated hemoglobin ($p < 0.001$), smoking ($p = 0.005$) and cardiopathy ($p = 0.02$).

Conclusion. MA is potentially reversible; its early diagnosis and the correction of the modifiable risk factors, could reduce the risk of renal and/or cardiovascular damage.

Introduzione

Il diabete di tipo 2 (DMT2) è in costante e drammatico aumento a livello mondiale producendo una vera emergenza sanitaria per gli elevati costi sanitari e sociali^{1,2} determinati dalle tipiche complicanze croniche³. È quindi fondamentale, per migliorare la qualità della vita delle persone diabetiche e contenere i costi, prevenire le complicanze croniche e, laddove si siano instaurate, trattarle tempestivamente in modo appropriato.

La microalbuminuria (MA) è un indice precoce di danno renale^{4,5}: la nefropatia diabetica nei pazienti affetti da DMT2 ha una prevalenza compresa tra il 30 e il 40%^{5,6} ed è una delle più importanti cause note di insufficienza renale terminale (*end stage renal disease*, ESRD); negli USA rappresenta il 42% di tutte le cause per ESRD^{7,8} e in Europa il 20%^{9,10}. In Italia, la nefropatia diabetica è la seconda causa nota di insufficienza renale terminale, subito dopo le malattie vascolari¹¹. La MA è anche espressione di disfunzione endoteliale¹² ed è un fattore di rischio indipendente di morbilità/mortalità cardiovascolare^{5,13,14}, associandosi frequentemente ad altri fattori di rischio cardiovascolare quali l'ipertensione, la dislipidemia, il controllo metabolico, l'obesità, l'abitudine al fumo¹⁵⁻¹⁹. La prevenzione primaria, la diagnosi e il trattamento precoci della MA²⁰, riducono i casi di nefropatia conclamata e il rischio di malattia cardiovascolare²¹⁻²⁴.

Il drammatico aumento del diabete di tipo 2 e le risorse disponibili spesso insufficienti, rendono difficile monitorare adeguatamente tutti i pazienti. Identificare quindi i diabetici di tipo 2 a maggior rischio di sviluppo di MA, può permettere di instaurare uno stretto monitoraggio e una terapia precoce,

riducendo i casi di nefropatia conclamata e di incidenti cardiovascolari.

Scopo di questo studio è identificare i fattori clinici predittivi per la comparsa di MA in un'ampia popolazione di pazienti affetti da DMT2.

Pazienti e metodi

Disegno dello studio

È uno studio caso-controllo, retrospettivo, osservazionale. La MA è definita come escrezione urinaria dell'albumina ≥ 30 mg/24 h, in assenza di cause che possano determinarne un aumento transitorio²⁵. I pazienti sono stati definiti microalbuminurici al riscontro di 3 valori consecutivi di albuminuria in *range* patologico, dopo aver escluso altre cause di nefropatia^{25,26}.

Selezione dei pazienti

Dal database dell'Unità Operativa di Diabetologia (UOD) degli Spedali Civili di Brescia sono stati esaminati, dal primo gennaio del 1990 al 31 dicembre del 2004, 13.296 pazienti (11.444 pazienti con DMT2), 6282 donne (47,3%) e 6997 uomini (52,7%); tra questi abbiamo selezionato 860 pazienti normoalbuminurici alla valutazione basale (tre visite durante il primo anno con screening delle complicanze e ottimizzazione della terapia, per ridurre al minimo i possibili fattori confondenti legati alla diagnosi ritardata di MA o all'approccio terapeutico), ma che hanno sviluppato MA durante il follow-up (Casi); da questa selezione sono stati esclusi 28 pazienti che hanno effettuato meno di 3 visite durante il primo anno di follow-up e 116 pazienti in cui sempre nel primo anno di follow-up sia stata diagnosticata retinopatia diabetica e/o abbiano avuto eventi cardiovascolari (possibili falsi normoalbuminurici). Quindi il numero totale definitivo dei Casi è stato di 716. Questi pazienti sono stati confrontati con 798 pazienti (Controlli) estratti dal database che sono rimasti normoalbuminurici durante il follow-up. I due gruppi sono stati appaiati per sesso, durata di malattia e anno di prima visita.

Variabili considerate

Le caratteristiche cliniche e metaboliche registrate alla visita basale sono state estratte dal database: età (in anni), sesso, durata del diabete (dalla data della diagnosi), anno di primo accesso, durata di follow-up (in anni), abitudine al fumo (fumatori, non fumatori, ex-fumatori), indice di massa corporea (BMI kg/m²), pressione arteriosa sistolica (PAS mmHg), pressione arteriosa diastolica (PAD mmHg), emoglobina glicosilata (HbA_{1c} %), colesterolo sierico (mmol/L), trigliceridi sierici (mmol/L), clearance creatinina (ml/min). Inoltre tutti i pazienti sono stati sottoposti a screening per cardiopatia ischemica, retinopatia, arteriopatia secondo le ultime linee guida²⁷.

I test di laboratorio sono stati ottenuti con metodi standard, anche se in laboratori diversi.

I dati sono stati inseriti nel database Oracle® e recuperati in Access®.

Analisi statistica

L'appaiamento tra Casi e Controlli è stato ottenuto utilizzando come criterio di *matching* la distanza di Mahalanobis²⁸. Per valutare la qualità dell'appaiamento i Casi sono stati confrontati con i Controlli con il test del χ^2 per le variabili categoriche e col test di Wilcoxon per le variabili continue.

La probabilità di insorgenza di una MA è stata studiata utilizzando modelli di sopravvivenza, considerando come evento il primo riscontro di MA. D'altra parte il tempo esatto di insorgenza della MA non è valutabile. È soltanto noto che cade tra l'ultimo valore normale e il primo patologico. I tempi dei soggetti che durante il follow-up non hanno sviluppato una MA sono stati censurati al momento dell'ultima visita, mentre i morti alla data della morte. L'analisi univariata di sopravvivenza è stata effettuata tramite l'approccio di Gentleman e Geyer²⁹. Per l'analisi multivariata è stato applicato un modello parametrico di sopravvivenza, l'*accelerated failure time* (AFT)³⁰. Questo modello valuta quanto ciascun fattore prognostico accelera o rallenta l'insorgenza della MA. Il risultati di questo modello sono presentati in termini di rapporto dei tempi di sopravvivenza, *survival time ratio* (STR). Inoltre, per superare la forte assunzione dei modelli parametrici di sopravvivenza come l'AFT, abbiamo adottato l'approccio chiamato *survival regression with smoothed error distribution*, che stima direttamente dai dati la migliore distribuzione d'errore. Tutte le analisi statistiche sono state ottenute tramite l'*R language*³¹.

Il valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Risultati

Le caratteristiche cliniche e metaboliche dei pazienti alla visita basale sono riassunte nella tabella 1: durata di follow-up, presenza di cardiopatia, arteriopatia, retinopatia, abitudine al fumo (fumatori, non-fumatori, ex-fumatori), PAS e PAD, BMI, HbA_{1c}, clearance creatinina (ml/min), colesterolemia (mmol/L), trigliceridemia (mmol/L).

La mediana del follow-up per l'intero gruppo è stata di 3 anni (*range* interquartile: 1-7), mentre per i Casi di 2 anni (*range* interquartile: 1-4) e per i Controlli di 5 anni (*range* interquartile: 1-10). La differenza tra i due gruppi è risultata essere statisticamente significativa ($p < 0,001$) con una maggiore durata del follow-up dei Controlli perché i Casi una volta sviluppata MA uscivano dall'osservazione.

All'osservazione basale i Casi presentavano una differenza statisticamente significativa per la presenza di retinopatia diabetica ($p = 0,001$), abitudine al fumo ($p < 0,01$), PAS ($p < 0,001$), BMI ($p < 0,001$), HbA_{1c} ($p < 0,001$), trigliceridi sierici ($p < 0,001$), mentre esisteva una differenza non significativa per: cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica, colesterolemia, funzione renale.

Tabella 1 Caratteristiche cliniche e metaboliche dei soggetti alla visita basale.

	Casi (716)	Controlli (798)	p
Follow-up (anni)	2 (1-4)*	5 (1-10)*	< 0,001
Cardiopatia ischemica	16% (117)	15% (117)	0,4
Arteriopatia periferica	7% (51)	6% (49)	0,4
Retinopatia diabetica	12% (87)	7% (52)	0,001
Fumatori			< 0,01
No	57% (374)	62% (422)	
Si ed ex	43% (278)	37% (254)	
PAS (mmHg)	147 ± 20	143 ± 23	< 0,001
PAD (mmHg)	85 ± 10	84 ± 9	0,58
BMI (kg/m ²)	29,7 ± 5,5	28,7 ± 5,3	< 0,001
HbA _{1c} (%)	8,1 ± 2,1	7,6 ± 1,9	< 0,001
Clearance creatinina (ml/min)	104 ± 44	102 ± 46	0,56
Colesterolo sierico (mmol/L)	5,84 ± 1,50	5,71 ± 1,16	0,52
Trigliceridi sierici (mmol/L)	2,33 ± 2,61	1,98 ± 1,41	< 0,001

*Mediana (IQR).

Per valutare quali di queste variabili fosse fattore predittivo per lo sviluppo di MA abbiamo effettuato un'analisi univariata (Tab. 2) che ha dimostrato che sono fattori predittivi per lo sviluppo di MA cardiopatia ischemica ($p < 0,01$), arteriopatia periferica ($p = 0,01$), retinopatia ($p = 0,01$), abitudine al fumo ($p = 0,005$), PAS ($p < 0,001$), BMI ($p = 0,02$), HbA_{1c} ($p = 0,01$), trigliceridi sierici ($p < 0,001$).

Per stimare con maggior precisione il ruolo prognostico delle variabili emerse con l'univariata abbiamo effettuato l'analisi multivariata secondo il modello AFT (Fig. 1), che permette di identificare i parametri che hanno un ruolo prognostico indipendente significativo, calcolato come influenza sul tempo di comparsa dell'evento (tempo di sopravvivenza, STR).

Discussione

La MA è un fattore di rischio indipendente per nefropatia e malattia cardiovascolare^{14,17,21,36,53}, tuttavia riflette una situazione clinica potenzialmente reversibile; l'identificazione di pazienti con diabete di tipo 2 a rischio più elevato di presentare MA, dà quindi l'opportunità di realizzare un monitoraggio aggressivo, di porre una diagnosi e una terapia tempestive con riduzione del rischio di danno renale o cardiovascolare³². Inoltre, considerando l'elevato numero dei diabetici di tipo 2 e la necessità di impegnare le risorse disponibili in modo effi-

caze, la disponibilità di identificare i soggetti più a rischio di sviluppare la MA fin dalle prime fasi della malattia permette di diversificare i percorsi assistenziali e intervenire precocemente sui diversi fattori di rischio. Scopo di questo studio, retrospettivo, è stato quello di indagare quali siano i fattori predittivi per la comparsa di MA in pazienti affetti da DMT2 al momento della prima visita presso la struttura specialistica. Le due popolazioni indagate presentano differenze significative fin dalla prima visita, all'inizio dell'osservazione (Tab. 1) in assenza di MA per quanto riguarda il controllo metabolico, il fumo, il sovrappeso/obesità, la PAS, la retinopatia; alla visita basale una parte dei casi presentava già dall'inizio complicanze microvascolari (12% vs 7% retinopatia) e macrovascolari (arteriopatia, 7% vs 6%; cardiopatia, 16% vs 15%) a indicare verosimilmente una lunga durata della malattia^{3,21}. È nota l'importanza del controllo glicemico^{3,33-35}, della PAS^{3,20,36-40,49,54-59}, dell'obesità⁴¹⁻⁴⁵, del fumo di sigaretta^{17,19,46,47}, sulla patogenesi delle complicanze croniche^{3,24,32-34,48}, mentre la maggiore presenza della retinopatia nei Casi (significativa rispetto alle complicanze macrovascolari) è verosimilmente da riferirsi alla patogenesi comune tra retinopatia e MA³⁵. La non significativa presenza di complicanze cardiovascolari nei Casi, al contrario, potrebbe essere dovuta alla diversa patogenesi, a una sottostima nella diagnosi di tali complicanze o a un'azione diversa nel tempo dei fattori di rischio. L'analisi univariata (Tab. 2) ha identificato quali sono i fattori predittivi per lo sviluppo di MA: cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica, retinopatia, abitudine al fumo, PAS, BMI, HbA_{1c}, trigliceridi sierici. Prima di tutto i nostri risultati, in accordo con la letteratura^{3,24,32-34}, suggeriscono che per la prevenzione della MA sia necessario un approccio multifattoriale che abbia per obiettivo il controllo dei diversi fattori di rischio e l'adozione di corretti stili di vita (abolizione del fumo, riduzione del peso). Per stimare con maggior precisione il ruolo prognostico delle

Tabella 2 Fattori predittivi per lo sviluppo di MA (analisi univariata).

	p
Cardiopatia ischemica	< 0,01
Arteriopatia periferica	0,01
Retinopatia diabetica	0,01
Fumatori	0,005
PAS (mmHg)	< 0,001
BMI (kg/m ²)	0,02
HbA _{1c} (%)	0,01
Clearance creatinina (ml/min)	0,7
Colesterolo sierico (mmol/L)	0,3
Trigliceridi sierici (mmol/L)	< 0,001

variabili emerse con l'univariata abbiamo effettuato l'analisi multivariata secondo il modello AFT che permette di identificare i fattori di rischio (Fig. 1) che hanno un ruolo prognostico indipendente significativo, calcolato come influenza sul tempo di comparsa dell'evento (tempo di sopravvivenza, STR). I fattori di rischio indipendenti negativi, cioè che agiscono anticipando l'insorgenza della microalbuminuria, e che hanno un ruolo prognostico indipendente significativo, calcolato come tempo di sopravvivenza, sono: età (55 vs 69; STR 0,65; IC: 0,50-0,85; p < 0,001), cioè i pazienti più giovani hanno un tempo libero da microalbuminuria ridotto del 35%; BMI (32 vs 26; STR 0,70; IC: 0,56-0,84; p = 0,001): un maggiore sovrappeso riduce il tempo libero da MA del 30%; un maggiore valore di PAS (160 vs 130; STR 0,52; IC: 0,40-0,69; p < 0,001) del 48%, un peggior tasso di trigliceridi sierici (2,47 vs 1,19; STR 0,87; IC: 0,77-0,98; p = 0,02) del 13%, l'abitudine al fumo (STR 0,58; IC: 0,39-0,85; p = 0,005)

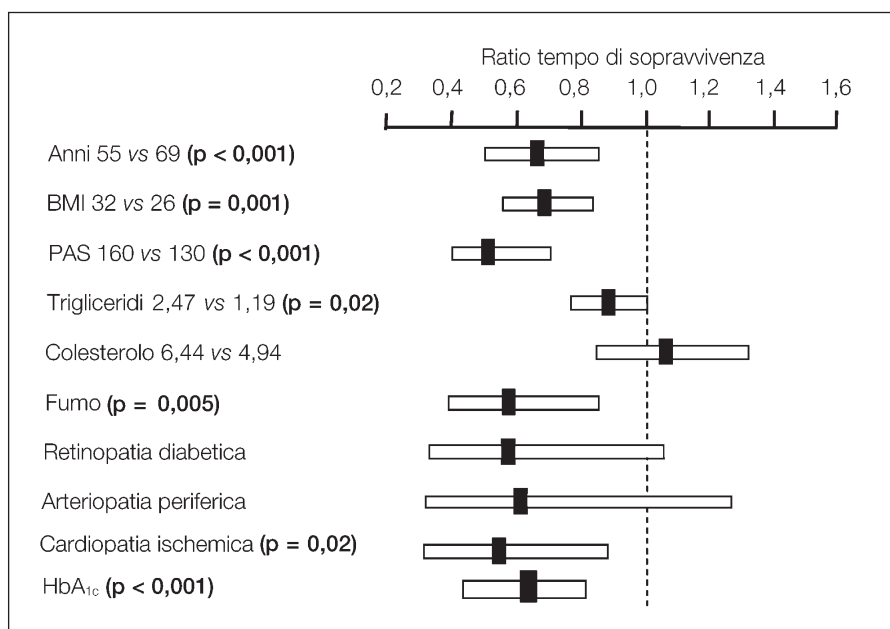


Figura 1 Fattori di rischio per lo sviluppo di MA (analisi multivariata, AFT).

del 42%, un peggior controllo metabolico (STR 0,61; IC: 0,49-0,77; $p < 0,001$) del 45% e la presenza di cardiopatia ischemica (STR 0,55; IC: 0,30-0,92; $p = 0,02$) del 40%.

All'osservazione basale le complicanze macrovascolari (Tab. 1), seppure presenti in entrambi i gruppi, risultavano essere non significative (diversa patogenesi, sottostima nella diagnosi, azione diversa nel tempo dei fattori di rischio), quando invece sono considerate come fattori predittivi di MA tramite l'analisi univariata (Tab. 2) diventano significative a dimostrazione del fatto che un danno macrovascolare/endotheliale già presente aggiunto a un elevato profilo di rischio cardiovascolare trova una sua ulteriore espressione nello sviluppo della MA.

Contrariamente a quanto atteso l'età è risultata essere un fattore positivo/protettivo nei confronti dell'insorgenza della microalbuminuria: una possibile interpretazione è che i pazienti con 69 anni o più hanno un tempo libero da microalbuminuria più lungo del 65% rispetto a un soggetto con 55 anni. Questo dato potrebbe essere espressione o di una maggiore mortalità prima che compaia la microalbuminuria o che il soggetto sviluppa il diabete così tardi da non dare il tempo sufficiente alla malattia di provocare la microalbuminuria.

Nel diabete di tipo 2 è stato dimostrato il ruolo del fumo^{17,19,46,47} nella genesi e nella progressione della microalbuminuria, indipendente dall'età del paziente e dalla durata del diabete. È noto che il fumo provoca un aumento dello stress ossidativo causa dello stato infiammatorio e della disfunzione endotheliale. Al contrario con quanto atteso l'abitudine al tabagismo è risultata, nel nostro studio, meno frequente nei casi rispetto al gruppo di controllo (19% vs 21%). Tuttavia è interessante notare che gli ex-fumatori sono più numerosi nei casi (23% contro il 17%) e che è stata trovata un'associazione significativa tra la situazione di ex-fumatore e microalbuminuria ($p = 0,00978$). Una successiva sottoanalisi ha mostrato che nella popolazione degli ex-fumatori erano presenti con maggiore frequenza le complicanze cardiovascolari rispetto ai fumatori attivi (cardiopatia 21% vs 13%; arteriopatia 9% vs 7%); la cessazione del fumo è verosimilmente conseguita a un evento vascolare. Si può quindi confermare, in accordo con la letteratura^{17,19,46,47}, il ruolo del fumo nella comparsa della microalbuminuria e come l'effetto perduri anche dopo la sua sospensione.

La pressione sistolica media nei Casi è risultata $147 \pm$ DS mmHg contro $143 \pm$ DS mmHg nei Controlli ($p < 0,001$), la diastolica media $84,8 \pm$ DS mmHg e $84,3 \pm$ DS mmHg, rispettivamente ($p < 0,001$); questo risultato conferma il ruolo dell'ipertensione arteriosa, in particolare sistolica, nella comparsa della microalbuminuria e più in generale delle complicanze micro- e macrovascolari^{3,20,36-40,49,54-59}. Anche l'UKPDS 36⁴⁰ ha messo in evidenza che l'incidenza delle complicanze è significativamente associata ai livelli di pressione arteriosa sistolica e che una sua riduzione di 10 mmHg si accompagna a una diminuzione del 13% del rischio di sviluppare complicanze microvascolari.

Entrambi i gruppi studiati presentano valori superiori alla norma di trigliceridi, HbA_{1c} e BMI, ma i Casi in misura nettamente superiore rispetto ai Controlli ($p < 0,001$) a indicare

come queste variabili possano predire la comparsa della microalbuminuria⁴⁹⁻⁵².

Valori elevati di BMI, trigliceridi, pressione arteriosa sono tra gli elementi della sindrome metabolica: la correlazione tra questi parametri e la comparsa di microalbuminuria potrebbe identificare all'interno della popolazione di diabetici studiata i soggetti con insulino-resistenza e quindi a più elevato rischio di complicanze macrovascolari a suggerire che la comparsa di microalbuminuria possa essere espressione di un danno endotheliale¹².

Il nostro studio, retrospettivo osservazionale, presenta alcuni limiti: non considera infatti i cambiamenti della terapia che si sono avuti durante gli anni e che hanno certamente agito su alcuni parametri considerati (HbA_{1c}, BMI, PAS, PAD, lipidi), influenzando la comparsa della microalbuminuria, in particolare modo l'uso degli ACE-inibitori e dei sartanici^{20,49,54-59}, l'inizio più precoce della terapia insulinica. Non è stata inoltre effettuata una randomizzazione iniziale della popolazione, ma è stato effettuato un *matching* a posteriori. Tuttavia, i risultati ottenuti sono in sintonia con quanto riportato dalla letteratura, a sottolineare il ruolo dei fattori di rischio trovati nel determinare nei diabetici di tipo 2 la microalbuminuria^{13,21-24,33-35}.

Conclusioni

I nostri dati suggeriscono, in accordo con la letteratura, che la microalbuminuria è un fattore di rischio cardiorenale a elevata prevalenza nel diabete di tipo 2^{14,17,21,36,53}; il rischio di microalbuminuria in questo studio si associa alla presenza di noti fattori di rischio cardiovascolare come il cattivo controllo metabolico, la presenza di retinopatia, il fumo, l'ipertensione. Oltre a questi sono predittivi per la comparsa della microalbuminuria l'obesità e l'ipertrigliceridemia, fattori che sono presenti nella sindrome metabolica, questo a indicare come la microalbuminuria in questa popolazione sia verosimilmente più espressione di sofferenza endotheliale e quindi fattore di rischio cardiovascolare piuttosto che di evoluzione verso la nefropatia conclamata.

Il nostro studio, in accordo con la letteratura, dimostra che è possibile identificare i diabetici di tipo 2 a maggior rischio di sviluppare microalbuminuria. Il precoce trattamento di tutti i fattori di rischio riduce in questi pazienti la comparsa della microalbuminuria e quindi l'evoluzione verso la nefropatia conclamata o gli incidenti cardiovascolari^{13,21-24,33-35}.

Conflitto di interessi

Nessuno.

Bibliografia

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. *Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030*. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.
2. Caro JJ, Ward AJ, O'Brien JA. *Lifetime costs of complications*

- resulting from type 2 diabetes in the US. *Diabetes Care* 2002;25:476-81.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. *Lancet* 1998;352(9131):837-53.
 4. Tobe SW, McFarlane PA, Naimark DM. *Microalbuminuria in diabetes mellitus*. *CMAJ* 2002;167:499-503.
 5. Mitka M. *Attacking host of risk factors is key to treating, preventing diabetic kidney disease*. *JAMA* 2004;291:2931-2.
 6. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR; UKPDS GROUP. *Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64)*. *Kidney Int* 2003;63:225-32.
 7. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH. American Diabetes Association. *Diabetic nephropathy*. *Diabetes Care* 2003;26(suppl 1):S94-8.
 8. US Renal Data System: 2002 Annual Data Report. Bethesda, MD, The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, 2002.
 9. Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Renal replacement therapy in patients with diabetes and end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(suppl 3):S25-9.
 10. ADM-SID-Diabete Italia. *Standard italiani per la cura del diabete mellito*. Linee-guida e Raccomandazioni 2007.
 11. Report of the Registro Italiano di Dialisi e Trapianto 2004. Available from: <http://www.sin-ridt.org/sin-ridt.org.htm>. Accessed 30 March 2007.
 12. Ochodnický P, Henning RH, van Dokkum RP, de Zeeuw D. *Microalbuminuria and endothelial dysfunction: emerging targets for primary prevention of end-organ damage*. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47(suppl 2):S151-62; discussion S172-6.
 13. Gerstein HC, Mann J, Yi Q, Zinman B, Dinnen S, Hoogwerf B et al; HOPE Study Investigators. *Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals*. *JAMA* 2001;286:421-6.
 14. de Zeeuw D. *Albuminuria, not only a cardiovascular/renal risk marker, but also a target for treatment?* *Kidney Int Suppl* 2004;(92):S2-6.
 15. Rossing K, Christensen PK, Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Parving HH. *Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients*. *Kidney Int* 2004;66:1596-605.
 16. Mohanram A, Zhongxin Z, Sheninfar S, Keane WF, Brenner BM, Toto RD. *Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy*. *Kidney Int* 2004;66:1131-8.
 17. Retnakaran R, Cull C, Thorne K, Adler A, Holman R for the UKPDS Study Group. *Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes*. *Diabetes* 2006;55:1832-9.
 18. Mogensen CE. *Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and type 2 diabetes*. *J Intern Med* 2003;254:45-66.
 19. Ritz E, Ogata H, Orth SR. *Smoking: a factor promoting onset and progression of diabetic nephropathy*. *Diab Met* 2000;26:54-63.
 20. Remuzzi G, Macia M, Ruggenenti P. *Prevention and treatment of diabetic renal disease in type 2 diabetes: the BENEDICT study*. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(suppl 2):S90-7.
 21. Jermendy G, Ruggenenti P. *Preventing microalbuminuria in patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:100-10.
 22. Joss N, Ferguson C, Brown C, Deighan CJ, Paterson KR, Boulton-Jones JM. *Intensified treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy*. *Q J Med* 2004;97:219-27.
 23. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB; the Collaborative Study Group. *Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
 24. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O. *Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
 25. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH. American Diabetes Association. *Diabetic nephropathy*. *Diabetes Care* 2003;26(suppl 1):S94-8.
 26. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. *Diabetic nephropathy: Diagnosis, prevention, and treatment*. *Diabetes Care* 2005;28:164-76.
 27. American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes – 2008 Position Statements*. *Diabetes Care* 2008;31:S12-S54.
 28. Rubin DB. *Bias reduction using Mahalanobis-metric matching*. *Biometrics* 1980;36:293-8.
 29. Gentleman R, Geyer CJ. *Maximum likelihood for interval censored data: Consistency and computation*. *Biometrika* 1994;81:618-23.
 30. Komarek A, Lesaffre E, Hilton JF. *Accelerated failure time model for arbitrarily censored data with smoothed error distribution*. *Journal of Computational and Graphical Statistics* 2005;14:726-45.
 31. R Development Core Team (2006). *R: a language and environment for statistical computing*. R Foundation for statistical computing. Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, Available from: <http://cran.r-project.org/>. Accessed 25 February 2007.
 32. Pedersen O, Gaede P. *Intensified multifactorial intervention and cardiovascular outcome in type 2 diabetes: the Steno-2 study*. *Metabolism* 2003;52(suppl 1):19-23.
 33. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S et al. *Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study*. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-17.
 34. 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* 1993;329:977-86.
 35. 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* 2000;342:381-9.
 36. Mogensen CE. *Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes*. *N Engl J Med* 1984;310:356-60.
 37. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. *Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators*. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
 38. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy*. *Lancet* 2000;355(9200):253-9.
 39. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. *Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis*. *Diabetologia* 1989;32:219-26.
 40. Adler AI, Stratton IM, Neil H, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA

- et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:412-9.
41. Løkkegaard N, Haupter I, Kristensen TB. *Microalbuminuria in obesity*. *Scand J Urol Nephrol* 1992;26:275-8.
 42. Cassuto D, Basdevant A, Gibault T, Altman JJ, Raison J, Guy-Grand B. *Microalbuminuria in obese subjects*. *Horm Metab Res* 1992;24:302-3.
 43. Mulyadi L, Stevens C, Munro S, Lingard J, Bermingham M. *Body fat distribution and total body fat as risk factors for microalbuminuria in the obese*. *Ann Nutr Metab* 2001;45:67-71.
 44. Lastra G, Manrique C, Sowers JR. *Obesity, cardiometabolic syndrome, and chronic kidney disease: the weight of the evidence*. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006;13:365-73.
 45. Rutkowski P, Klassen A, Sebekova K, Bahner U, Heidlan J. *Renal disease in obesity: the need for greater attention*. *Ren Nutr* 2006;16:216-23.
 46. Jones-Burton C, Seliger SL, Scherer RW, Mishra SI, Vessal G, Brown J et al. *Cigarette smoking and incident chronic kidney disease: a systematic review*. *Am J Nephrol* 2007;27:342-51. Epub 2007 May 23.
 47. De Cosmo S, Lamacchia O, Rauseo A, Viti R, Gesualdo L, Pilotti A et al. *Cigarette smoking is associated with low glomerular filtration rate in male patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 2006;29:2467-70.
 48. Lee ET, Howard BV, Wang W, Welty TK, Galloway JM, Best LG et al. *Prediction of coronary heart disease in a population with high prevalence of diabetes and albuminuria: The Strong Heart Study*. *Circulation* 2006;113:2897-905. Epub 2006 Jun 12.
 49. 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 Intern Med* 1998;158:998-1004.
 50. Tonolo G, Ciccarese M, Brizzi P, Puddu L, Secchi G, Calvia P et al. *Reduction of albumin excretion rate in normotensive microalbuminuric type 2 diabetic patients during long-term simvastatin treatment*. *Diabetes Care* 1997;20:1891-5.
 51. Heart Protection Study Collaborative Group. *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial*. *Lancet* 2002;360(9326):7-22.
 52. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial*. *Lancet* 2003;361(9374):2005-16.
 53. de Zeeuw D, Parving HH, Henning RH. *Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease*. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2100-5. Epub 2006 Jul 6.
 54. Zhang L, Krzentowski G, Albert A, Lefèbvre PJ. *Factors predictive of nephropathy in DCCT type 1 diabetic patients with good or poor metabolic control*. *Diabet Med* 2003;20:580-5.
 55. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. *Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes*. *Kidney Int* 2002;61:1086-97.
 56. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-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* 2001;345:870-8.
 57. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD; the Collaborative Study Group. *The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy*. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62.
 58. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH et al; RENAAL Study Investigators. *Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy*. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
 59. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB et al; Collaborative Study Group. *Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2001; 345:851-60.