

Caso clinico

Un diabetico di tipo 2 con proteinuria massiva: una storia senza ritorno?

A.R. Dodesini, A. Corsi, R. Trevisan

USC Diabetologia, Ospedali Riuniti di Bergamo

Corrispondenza: dott. Roberto Trevisan, USC Diabetologia, Ospedali Riuniti di Bergamo, largo Barozzi 1, 24122 Bergamo
e-mail: rtrevisan@ospedaliriuniti.bergamo.it

G It Diabetol Metab 2010;30:71-76

*Pervenuto in Redazione l'11-04-2010
Accettato per la pubblicazione il 26-04-2010*

Parole chiave: diabete di tipo 2, nefropatia diabetica, proteinuria, velocità di filtrazione glomerulare

Key words: type 2 diabetes, diabetic nephropathy, proteinuria, glomerular filtration rate

Storia clinica

Nel giugno 2001 giunge alla nostra osservazione il signor P.R., operaio, di anni 58, inviato dal curante da cui era stato sempre seguito, con la motivazione di diabete scompensato.

Il diabete di tipo 2 era stato diagnosticato nel 1989 e da allora era sempre stato trattato con antidiabetici orali, nei primi anni solo con gliclazide a dosi crescenti e da circa cinque anni con glibenclamide 7,5 mg associata a metformina 1200 mg. Nel 1990 erano stati riscontrati valori pressori elevati per cui fu iniziato un trattamento antipertensivo. La terapia in atto al momento della nostra prima visita era amlodipina 10 mg. Nel 1998 era stata riscontrata una dislipidemia mista (colesterolo totale 250 mg/dl, trigliceridi 280 mg/dl), per la quale però il curante non aveva intrapreso alcuna misura farmacologica. Il paziente riferiva sporadici controlli oculistici, anche se nell'ultima visita, effettuata nel 1999, gli era stata riscontrata una retinopatia preproliferante che aveva richiesto un trattamento laser. Il paziente riferiva di eseguire alcuni esami ematochimici su richiesta del curante circa una volta all'anno e di aver sempre avuto glicemia a digiuno sui 160-200 mg/dl con emoglobina glicata (HbA_{1c}) compresa tra 8 e 10%. Nel 2000 gli esami ematochimici prescritti dal curante mostravano creatinina 1,1 mg/dl, HbA_{1c} 8,9%. Nell'esame urine standard oltre a glicosuria, la proteinuria era segnalata come 1 g/L. Nonostante i suggerimenti del curante, il paziente aveva rifiutato più volte la consulenza del diabetologo, dato il suo stato di benessere soggettivo.

Da alcuni mesi la presenza di astenia importante, nicturia ed edema serotino agli arti inferiori aveva convinto il paziente a ricorrere al nostro parere specialistico. Gli esami ematochimici prescritti dal curante evidenziavano: glicemia 210 mg/dl, HbA_{1c} 10%, colesterolo totale 260 mg/dl, colesterolo HDL 34 mg/dl, trigliceridi 607 mg/dl; all'esame urine: glicosuria +++++, chetonuria assente, proteinuria +++++, ematuria assente.

Esame obiettivo

Obesità centrale (peso: kg 87, altezza: cm 168, BMI: 30,82 kg/m²). Pressione 165/100 mmHg, polso 82 bpm, regolare. Nulla di significativo al torace. Era presente un soffio alla carotide destra. All'auscultazione dell'aia cardiaca si percepiva soffio olosistolico 2/6. L'addome era globoso per adiposità. Ben palpabile il margine inferiore del fegato che era di consistenza aumentata. Non soffi addominali. Erano presenti edemi periferici di discreta entità. I riflessi OT erano assenti agli arti inferiori.

Esami di laboratorio

Alla luce della storia clinica, dello scompenso iperglicemico e dell'esame obiettivo il paziente fu ricoverato il giorno seguente in *day hospital*. Di seguito i risultati degli esami ematochimici e strumentali eseguiti:

- profilo glicemico: glicemia a digiuno 245 mg/dl, due ore dopo la prima colazione 360 mg/dl, prima di pranzo 312 mg/dl, due ore dopo pranzo 378 mg/dl;
- HbA_{1c} 12%, creatinina 1,5 mg/dl, clearance della creatinina 52 ml/min, azotemia 56 mg/dl, Na⁺ 141 mEq/L, K⁺ 4,5 mEq/L, colesterolo 275 mg/dl, colesterolo HDL 36 mg/dl, trigliceridi 720 mg/dl, acido urico 9,2 mg/dl; ematocrito 32%, emoglobina 10,1 g/dl; albuminuria: 4400 mg/24 ore, proteinuria 9,8 g/24 ore; esame urine: glicosuria intensa senza chetonuria, ematuria assente, al sedimento presenza di numerosi cilindri ialini; transaminasi, γGT e funzionalità tiroidea nella norma, C-peptide basale 2,8 ng/ml;
- fundus oculi: retinopatia diabetica già laser-trattata con evidenza di microaneurismi, microemorragioline diffuse, essudati duri paramaculari; si consigliava fluorangiografia;
- ECG: ritmo sinusale, 76 bpm, emblocco anteriore sinistro;
- ecodoppler dei tronchi sovra-aortici: angiosclerosi diffusa con aumento netto dello spessore intimale e stenosi da placca calcifica del 50% alla carotide interna destra.

Diagnosi

Alla luce di tali esami fu posta diagnosi di sindrome nefrosica con proteinuria massiva in diabete di tipo 2 scompensato con retinopatia laser-trattata, e segni di vasculopatia carotidea. La presenza di modesta insufficienza renale (mai documentata da precedenti esami) e l'entità della proteinuria imponevano una diagnosi differenziale della nefropatia diabetica per escludere la possibilità che tale quadro fosse dovuto ad altra malattia renale. Per tale motivo furono eseguiti ulteriori esami ematochimici (ANA, C3, fattore reumatoide, ANCA, Bence Jones, crioglobulinemia) che risultarono negativi. L'ecografia addome rilevò solo epatomegalia con steatosi e reni di dimensioni aumentate. Il nefrologo eseguì una biopsia renale che evidenziò diffusa *glomerulosclerosi diabetica* con numerosi glomeruli completamente obliterati.

Terapia

Definita la diagnosi, si decise d'accordo con il collega nefrologo di iniziare una strategia terapeutica multifattoriale aggressiva, con l'obiettivo di ridurre la proteinuria. Tale strategia (Tab. 1) prevede:

- dieta ipocalorica e iposodica;
- controllo glicemico intensivo volto a ottenere una HbA_{1c} < 7%;
- trattamento della dislipidemia con statine o altri ipolipemizzanti;
- controllo della pressione < 130/80 mmHg;
- inibizione del sistema renina-angiotensina dapprima con ACE-inibitore a dosi crescenti e quindi, se la proteinuria rimane superiore a 1 g/24 ore, con l'aggiunta di antagonista recettoriale dell'angiotensina II.

Pertanto si iniziò subito la seguente terapia:

- terapia insulinica intensiva (insulina lyspro 8 U a colazione, 12 U a pranzo e cena, intermedia isofano 16 U prima di coricarsi) al posto della terapia orale;
- atorvastatina 20 mg;
- ramipril 5 mg associato a 25 mg di furosemide;
- fu confermata amlodipina 10 mg;
- allopurinolo 300 mg;
- cardioaspirina 100 mg.

Dopo quattro settimane, il paziente si presentò a visita con i seguenti esami di controllo: glicemia 165 mg/dl, creatinina 2,1 mg/dl, clearance creatinina 44 ml/min, proteinuria 3,2 g/24 ore, colesterolo 230 mg/dl, colesterolo HDL 38 mg/dl, trigliceridi 287 mg/dl, Na⁺ 144 mEq/L, K⁺ 4,7 mEq/L, acido urico 7,5 mg/dl.

All'esame obiettivo si rilevava: peso 85 kg, netta riduzione dell'edema alle caviglie, pressione arteriosa 145/90 mmHg.

Si decise per le seguenti modifiche terapeutiche:

1. aumento a 10 mg di ramipril;
2. aumento a 40 mg del dosaggio di atorvastatina.

Si raccomandò al paziente un adeguato autocontrollo della glicemia e della pressione arteriosa a domicilio e si prescri-

Tabella 1 *Remission clinic*

• Dieta ipocalorica a basso contenuto di sodio
• Ottimizzare il controllo glicemico
• Iniziare con un ACE-inibitore o un ARB*
• Aggiungere diuretico per controllare PA e K ⁺
• Aumentare la dose di ACE-inibitore o ARB a dosaggio massimale tollerato*
• Associare ACE-inibitore e ARB* partendo con basse dosi
• Aggiungere altra terapia antipertensiva per mantenere sempre una pressione < 130/80 mmHg
• Aggiungere una statina**
• Aggiungere aspirina come antiaggregante

*Se K⁺ < 5,5 mEq/L.

**Indipendentemente dai valori di colesterolo.

ARB: bloccante dei recettori per l'angiotensina.

se un controllo di creatinina e potassio dopo 15 giorni, da riferire subito alla nostra attenzione.

A distanza di 3 mesi un nuovo controllo ambulatoriale evidenzia:

- HbA_{1c} 8,4%, creatinina 1,9 mg/dl, clearance creatinina 40 ml/min, proteinuria 1,9 g/24 ore, colesterolo 190 mg/dl, colesterolo HDL 40 mg/dl, trigliceridi 160 mg/dl, Na⁺ 145 mEq/L, K⁺ 4,8 mEq/L, acido urico 6,8 mg/dl;
- esame obiettivo: peso 85 kg, assenza di edemi declivi, pressione arteriosa 132/80 mmHg.

In accordo con il protocollo per le malattie renali proteinuriche (Tab. 1) si aggiunse losartan 50 mg al ramipril 10 mg. Inoltre venne aumentato il dosaggio insulinico, in base ai profili glicemici riportati dal paziente: insulina lyspro 10 U a colazione, 14 U a pranzo e cena, intermedia isofano 22 U prima di coricarsi.

Alla luce dell'elevato rischio cardiovascolare di questo paziente (diabetico, iperteso, dislipidemico, con insufficienza renale cronica [IRC] e ateromasia carotidea), venne richiesto un ECG da sforzo, che purtroppo risultò positivo con sottoslivellamento del tratto ST nelle precordiali allo sforzo massimale. Il paziente fu ricoverato per eseguire una coronarografia che evidenziò molteplici stenosi diffuse non critiche su vari rami coronarici intermedi e dimesso con l'aggiunta in terapia di nitrato 10 mg transdermico e beta-bloccante (carvedilolo 25 mg 1 cp).

Ai controlli successivi, nonostante un ulteriore incremento della dose di insulina, l'HbA_{1c} è sempre rimasta attorno all'8%. Come illustrato nella figura 1, la funzione renale è rimasta sostanzialmente stabile, mentre la proteinuria è progressivamente diminuita fino ai valori attuali. Solo con l'aumento del losartan a 100 mg, fu osservato al 18° mese un K⁺ di 5,9 mEq/L, situazione che fu risolta con l'aumento a 50 mg di furosemide (Fig. 1).

Gli esami all'ultimo controllo erano i seguenti: HbA_{1c} 7,9%,

creatinina 2,3 mg/dl, colesterolo 185 mg/dl, colesterolo HDL 41 mg/dl, trigliceridi 154 mg/dl, acido urico 5,9 mg/dl, proteinuria 0,65 g/24 ore, Na⁺ 143 mEq/L, K⁺ 4,9 mEq/L.

La pressione era 132/78 mmHg, il peso 89 kg. Il paziente, attualmente di 66 anni, è in buone condizioni generali, sostanzialmente asintomatico e frequenta regolarmente ogni 4 mesi il nostro ambulatorio per il follow-up della nefropatia diabetica. Per la retinopatia diabetica ha richiesto in questi anni alcune sedute di trattamento laser, ma il visus è tuttora ben conservato.

Di seguito la terapia attuale:

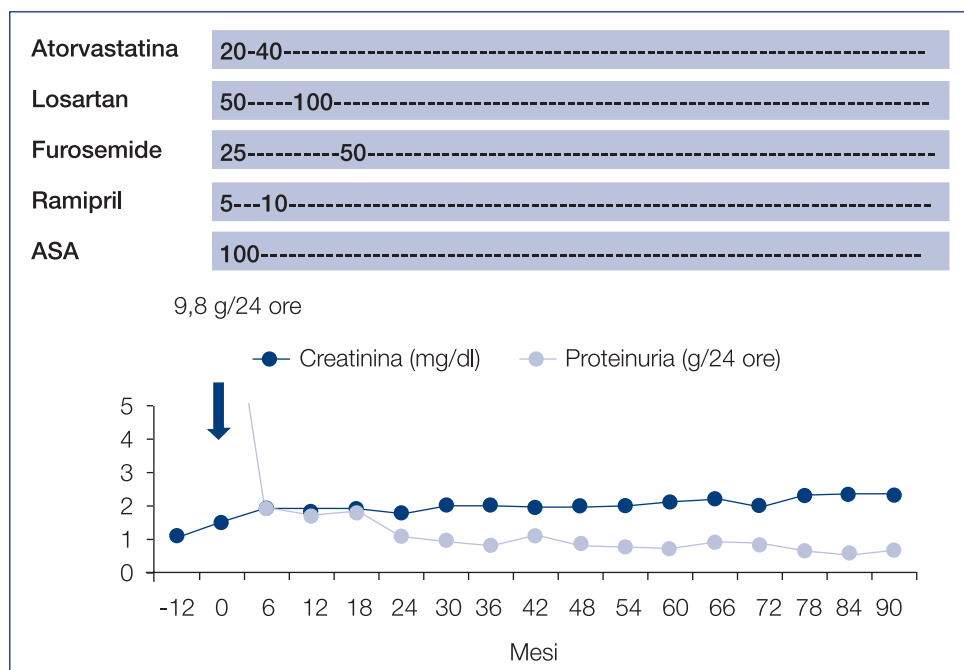
- insulina lyspro 12 U a colazione, 16 U a pranzo, 22 U a cena, glargine 42 U prima di coricarsi;
- ramipril 10 mg;
- losartan 100 mg;
- furosemide 50 mg;
- carvedilolo 25 mg;
- amlodipina 10 mg;
- clonidina TTS2 1 cer/sett;
- cardioaspirina 100 mg;
- atorvastatina 40 mg;
- allopurinolo 300 mg;
- nitrato 10 mg transdermico dalle 8 alle 20.

Discussione

Fino a pochi anni fa era opinione diffusa che, una volta manifesta, la nefropatia diabetica avesse una progressione inesorabile che sfocia nell'insufficienza renale terminale entro pochi anni dalla comparsa della proteinuria clinica.

Questo caso, invece, illustra chiaramente gli effetti benefici sull'evoluzione della nefropatia diabetica manifesta di una

Figura 1 Il grafico illustra l'andamento temporale della creatinina serica e della proteinuria nel nostro paziente di tipo 2 prima e dopo l'inizio della terapia multifattoriale (Remission clinic) indicata dalla freccia. Nella parte superiore del grafico è illustrata la terapia con i dosaggi espressi in mg che è stata progressivamente intrapresa per la riduzione della proteinuria. Le altre terapie associate (per il controllo della glicemia e dell'ipertensione) sono indicate nel testo. ASA: acido acetilsalicilico.



strategia multifattoriale e come sia necessario giungere a una diagnosi precisa di nefropatia diabetica quando ci si trova di fronte a un paziente diabetico con importante proteinuria, ma senza una documentata storia precedente di microalbuminuria crescente e successiva comparsa di proteinuria.

Prima di tutto, bisogna ricordare che la diagnosi di nefropatia diabetica è di esclusione¹. Prima di porre diagnosi di nefropatia diabetica in un paziente diabetico con macroalbuminuria (AER > 300 mg/24 ore) o con proteinuria (> 0,5 g/24 ore) è necessario escludere possibili altre cause. Per una diagnosi accurata vanno presi in esame i seguenti elementi:

- sedimento urinario: tipicamente nella nefropatia diabetica l'ematuria è assente; la presenza di microematuria persistente deve far pensare a una possibile forma glomerulonefritica;
- ecografia renale: tipicamente nella nefropatia diabetica sono presenti reni di dimensioni normali o aumentate; la presenza di reni piccoli o di anomalie delle vie urinarie deve far pensare ad altre patologie;
- va inoltre sempre esclusa la presenza di malattie sistemiche (per es. LES, amiloidosi, mieloma) che possono associarsi a sindrome nefrosica;
- infine è molto importante l'anamnesi clinico-strumentale del paziente diabetico: la comparsa improvvisa di proteinuria, soprattutto in assenza di retinopatia, deve far pensare ad altre cause di proteinuria. La diagnosi di nefropatia diabetica è improbabile anche quando la durata del diabete è breve (< 10 anni).

Nel nostro caso, anche se il paziente aveva una lunga durata di diabete e una retinopatia rilevante, si è deciso di procedere alla *biopsia renale* soprattutto per l'entità della proteinuria e per la mancanza di dati precedenti sull'escrezione renale di albuminuria.

La nefropatia diabetica è una complicanza grave del diabete: più di un terzo dei nuovi pazienti in dialisi negli Stati Uniti sono diabetici di tipo 2. Anche in Europa e in Italia sta aumentando la percentuale dei diabetici che entrano in dialisi.

Una volta comparsa la nefropatia clinica, la progressione verso l'insufficienza renale terminale nei pazienti con diabete

di tipo 1 *non trattati* è inesorabile (la caduta del filtrato glomerulare è 8-10 ml/min per anno). L'incidenza cumulativa dell'insufficienza renale terminale nel diabete è di circa il 30%. Nel diabete di tipo 2 il decorso è simile a quello del tipo 1; il declino del filtrato glomerulare è simile o lievemente più lento (4-7 ml/min per anno)¹.

Nel nostro caso (Fig. 2), dopo un iniziale peggioramento, di probabile natura emodinamica, registrato subito dopo l'inizio della terapia con ACE-inibitore, il tasso di filtrazione glomerulare (*glomerular filtration rate*, GFR) si è stabilizzato e la velocità di perdita del filtrato è risultata essere di 1,6 ml/anno. Grazie quindi alla terapia, il nostro paziente, nonostante un'insufficienza renale cronica medio-severa, potrà ancora evitare per alcuni anni il rischio di ricorrere alla dialisi. Se la velocità di perdita di filtrato glomerulare fosse progredita alla velocità registrata prima del nostro intervento, il paziente sarebbe già stato sottoposto a dialisi da anni.

Un passo fondamentale nella terapia della nefropatia diabetica è stato la scoperta che l'ipertensione arteriosa non è tanto un effetto secondario del danno renale, ma uno dei fattori di rischio fondamentali sia per lo sviluppo sia per la progressione della nefropatia diabetica.

Uno studio seminale nel diabete di tipo 1 è il lavoro di Parving che ha dimostrato come il trattamento dell'ipertensione associata alla nefropatia con beta-bloccanti e diuretico fosse in grado di dimezzare la velocità di progressione del danno renale². In questo modo era possibile ridurre la velocità di declino del GFR da circa 10 ml/anno a 3 ml/anno.

In seguito è emersa l'importanza del trattamento con ACE-inibitori. La terapia con ACE-inibitore dei pazienti diabetici di tipo 1 con microalbuminuria, anche in assenza di ipertensione arteriosa sistemica, è in grado non solo di ridurre sostanzialmente la percentuale di pazienti che evolvono verso la nefropatia manifesta, ma anche di far regredire la microalbuminuria in una percentuale sostanziale di pazienti³. Un altro studio di grande rilievo è quello di Lewis del 1993⁴ nel quale fu valutato l'effetto dell'ACE-inibitore sulla rapidità di progressione della nefropatia diabetica in un gruppo di 409 diabetici di tipo 1 con nefropatia diabetica manifesta. Dopo tre anni dall'inizio dello studio, il 20% circa dei pazienti che avevano ricevuto il placebo aveva dimostrato un raddoppio della

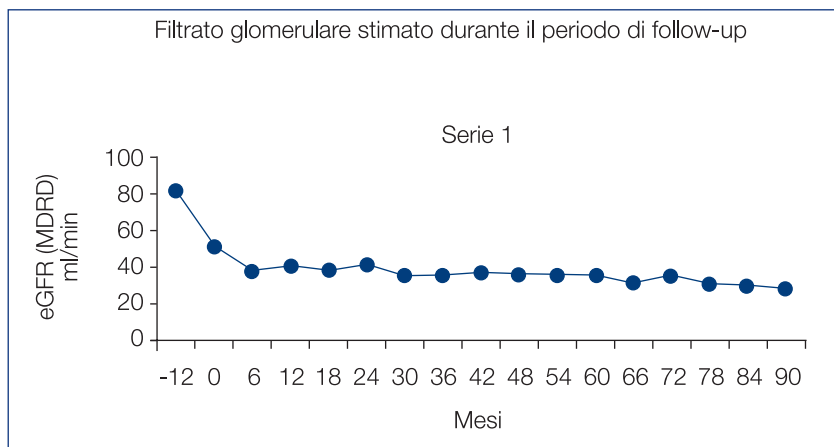


Figura 2 Il grafico illustra l'andamento della velocità di filtrazione glomerulare stimata mediante l'equazione modification diet renal disease (MDRD) nel nostro paziente di tipo 2 prima e dopo l'inizio della terapia multifattoriale (Remission clinic) indicata dalla freccia. Dopo l'inizio della terapia, si è osservato un momentaneo ulteriore declino della funzione renale che però si è stabilizzata nei controlli successivi con un decremento del filtrato calcolato pari a -1,6 ml/anno.

creatinina, mentre questo raddoppio si osservava solo nel 12% dei pazienti trattati con l'ACE-inibitore. Appariva quindi evidente che il trattamento con ACE-inibitore fosse in grado di produrre una sostanziale riduzione della velocità di progressione della nefropatia. Il fatto inoltre che il beneficio di questa classe di farmaci fosse in gran parte indipendente dal loro effetto pressorio confermava il ruolo importante del sistema renina-angiotensina nel meccanismo del danno renale del diabetico⁵.

Più recentemente tale terapia è stata valutata anche nel diabete di tipo 2. Due grossi studi sono stati condotti in diabetici di tipo 2 con nefropatia manifesta, il RENAAL⁶ e l'IDNT⁷. In entrambi è stata valutata l'efficacia di un antagonista recettoriale dell'angiotensina II nei confronti di terapie più tradizionali evidenziando una significativa riduzione del rischio (di circa il 25%) di insufficienza renale terminale. Tale beneficio era associato a una significativa riduzione della proteinuria e questo conferma l'ipotesi che la proteinuria sia non solo la conseguenza del danno renale, ma anche uno dei meccanismi che accelerano la perdita di funzione renale⁸.

Questi e altri studi hanno dimostrato che la proteinuria è il principale fattore di progressione delle malattie renali croniche e che la riduzione della proteinuria conferisce nefroprotezione⁹. La funzione renale si stabilizza e, in alcuni casi, può addirittura migliorare quando la proteinuria venga persistentemente ridotta al di sotto del grammo nelle 24 ore⁹. Tale concetto è stato definito come "remissione" della malattia renale. L'angiotensina II gioca un ruolo chiave nelle modifiche funzionali e strutturali che legano proteinuria e progressione della malattia renale. È ben dimostrato che l'angiotensina II peggiora la permeabilità glomerulare attraverso l'aumento della pressione intraglomerulare e induce un riarrangiamento del citoscheletro dei podociti e dei pori della membrana glomerulare (il cosiddetto *slit diaphragm*)⁹. Questi processi indotti dall'aumento dell'angiotensina II facilitano l'ultrafiltrazione delle proteine plasmatiche, che in parte sono perse nelle urine e in parte si accumulano nei podociti o sono riassorbite dai tubuli prossimali. Queste cellule a loro volta rilasciano fattori di crescita e citochine infiammatorie che portano sia a una progressiva sclerosi glomerulare sia a sclerosi interstiziale, due meccanismi che inducono danno renale progressivo indipendentemente dalla causa iniziale della malattia renale⁹.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, grazie alla loro capacità di migliorare le capacità selettive della barriera glomerulare, riducono la proteinuria e conferiscono nefroprotezione.

Alla luce di questi studi e dei dati derivanti anche dall'efficacia del trattamento della proteinuria con farmaci inibenti il sistema renina-angiotensina, la nefrologia di Bergamo ha adottato dal 2000 un protocollo per il trattamento delle nefropatie proteinuriche illustrato nella tabella 1. L'obiettivo della strategia terapeutica è quello di ottenere la scomparsa della proteinuria. I dati di quest'attività ambulatoriale, definita *Remission clinic* sono stati recentemente pubblicati su JASN¹⁰. Oltre al controllo pressorio ottimale, la strategia terapeutica prevede di ridurre la proteinuria mediante l'utilizzo del doppio blocco renina-angiotensina con un progressivo aumento dei dosag-

Flow-chart diagnostico-terapeutica

Uomo di 58 anni, con diabete di tipo 2 scompensato, ipertensione e proteinuria massiva

Anamnesi

Diabete di tipo 2, della durata di 12 anni, da sempre mal controllato, già complicato da retinopatia. Nell'ultimo periodo astenia, edemi declivi

Esame obiettivo

Obesità centrale (peso: kg 87, altezza: cm 168, BMI: 30,82 kg/m²)
Pressione 165/100 mmHg, polso 82 bpm, regolare
Soffio alla carotide destra
Presenti discreti edemi periferici
Riflessi OT assenti agli arti inferiori

Esami di laboratorio

Glicemia a digiuno 245 mg/dl, HbA_{1c} 12%, creatinina 1,5 mg/dl, clearance della creatinina 52 ml/min, azotemia 56 mg/dl, Na⁺ 141 mEq/L, K⁺ 4,5 mEq/L, colesterolo 275 mg/dl, colesterolo HDL 36 mg/dl, trigliceridi 720 mg/dl, acido urico 9,2 mg/dl; emocromo: ematocrito 32%, emoglobina 10,1 g/dl; albuminuria: 4400 mg/24 ore, proteinuria 9,8 g/24 ore
Esame urine: glicosuria intensa senza chetonuria; ematuria assente; al sedimento presenza di numerosi cilindri ialini
Transaminasi, γ GT e funzionalità tiroidea nella norma. C-peptide basale 2,8 ng/ml
Fundus oculi: retinopatia diabetica background già laser-trattata con evidenza di microaneurismi, microemorragiolinee diffuse, essudati duri paramaculari
ECG: ritmo sinusale, 76 bpm, emblocco anteriore sinistro
Ecodoppler dei tronchi sovra-aortici: angiosclerosi diffusa con aumento netto dello spessore intimale e stenosi da placca calcifica del 50% alla carotide interna destra

Diagnosi differenziale

Ricerca possibili altre cause di sindrome nefrosica (altre patologie renali o malattie sistemiche)
Esecuzione biopsia renale per conferma diagnosi di nefropatia diabetica

Terapia

Terapia multifattoriale aggressiva e progressiva volta a correggere lo scompenso glicemico, l'ipertensione arteriosa e la dislipidemia
Terapia mirata alla riduzione della proteinuria (indipendentemente dai valori pressori) basata sull'aumento progressivo del dosaggio dell'ACE-inibitore a cui vengono progressivamente aggiunte dosi crescenti di antagonista recettoriale dell'angiotensina II
Per il controllo dell'eventuale iperpotassiemia, adeguato uso di diuretici (in questo caso dell'ansa visto il grado di IRC)

Follow-up

Rapida risoluzione della sindrome nefrosica
Dopo un previsto lieve peggioramento della funzione renale (con riduzione ulteriore del GFR), stabilizzazione della funzione renale per anni con una velocità di declino molto modesta della funzione renale (-1,6 ml/anno) e netto miglioramento della proteinuria che si mantiene inferiore al grammo nelle 24 ore

gi sia dell'ACE-inibitore sia dell'antagonista recettoriale dell'angiotensina II. Particolare attenzione viene posta nell'evitare la comparsa di iperpotassiemia. Anche se tale strategia è stata finora testata nel diabete solo in trial di breve durata, a nostro parere, la terapia col doppio blocco è un modo adeguato per ridurre la proteinuria nella nefropatia diabetica e i dati del recente trial con il nuovo inibitore della renina, aliskiren, confermano il beneficio di tale approccio¹¹. D'altra parte va segnalato che lo studio ONTARGET non ha dimostrato benefici clinici rilevanti del doppio blocco sulla funzione renale, che anzi potrebbe essere dannoso nei pazienti senza proteinuria¹². In questo studio però la maggior parte dei pazienti non aveva una malattia renale con proteinuria. È probabile che la risposta definitiva sul beneficio del doppio blocco verrà dagli studi randomizzati prospettici attualmente in corso (VALID e VA NEPHRON-D, Clinical-Trial.gov registry numbers NCT00494715 e NCT0555217 rispettivamente).

Bibliografia

1. Trevisan, Walker JD, Viberti GC. *Diabetic nephropathy*. In: Jamison R, Wilkinson R, eds. *Nephrology*, 1st ed. London: Chapman & Hall 1997, pp. 551-74.
2. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Hommel E, Mathiesen ER, Svendsen PA. *Effect of antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy*. *BMJ* 1987;294:1443-7.
3. The Microalbuminuria Captopril study Group. *Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria*. *Diabetologia* 1996;39:587-93.
4. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. *The effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy*. *N Engl J Med* 1993; 329:1456-62.
5. Zatz R, Dunn BR, Meyer MV, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. *Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension*. *J Clin Invest* 1986;77:1925-30.
6. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH. *Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy*. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
7. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB et al. for 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.
8. Remuzzi A, Bertani T. *Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules?* *Kidney Int* 1990;4:384-94.
9. Perico N, Benigni A, Remuzzi G. *Present and future drug treatments for chronic kidney diseases: evolving targets in renoprotection*. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:936-53.
10. Ruggenenti P, Peticucci E, Cravedi P, Gambarà V, Costantini M, Sharma SK et al. *Role of remission clinics in the longitudinal treatment of CKD*. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1213-24.
11. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK; AVOID Study Investigators. *Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy*. *N Engl J Med* 2008;358: 2433-46.
12. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J. *Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial*. *Lancet* 2008; 372:547-53.