

Rassegna

Prevenzione della microalbuminuria nel diabete di tipo 2. La lezione dello studio BENEDICT

RIASSUNTO

La nefropatia diabetica è la causa principale di insufficienza renale terminale nel mondo occidentale e comporta un aumentato rischio di mortalità cardiovascolare. Tra i fattori che predispongono allo sviluppo della nefropatia diabetica i più importanti sono l'ipertensione e la proteinuria. Nelle fasi iniziali della nefropatia, quando l'albuminuria è presente in minime quantità nelle urine (microalbuminuria) e si assiste alla comparsa di ipertensione arteriosa, la funzione renale è ancora normale e i pazienti possono rispondere bene a una terapia di prevenzione. È ormai noto che la microalbuminuria predice la comparsa di ipertensione, malattia cardiovascolare e di progressiva perdita della funzione renale. La prevenzione della microalbuminuria pertanto può ben essere considerata il primo mezzo per prevenire la nefropatia diabetica. Lo studio BENEDICT (*Bergamo Nephrologic Diabetes Complication Trial*) è stato uno studio prospettico, randomizzato, per gruppi paralleli che ha coinvolto 1204 pazienti con diabete di tipo 2 con lo scopo di verificare l'efficacia di un trattamento basato su ACE-inibitore (trandolapril) o verapamil o la combinazione di trandolapril-verapamil nei confronti di placebo nella prevenzione della microalbuminuria in diabetici di tipo 2 ipertesi e con normale escrezione di albumina. Lo studio ha dimostrato che la microalbuminuria può essere prevenuta con la terapia a base di ACE-inibitore. L'effetto dell'ACE-inibizione non era potenziato dal verapamil. Un'analisi a posteriore di tutti i dati dei 1204 pazienti ha inoltre dimostrato che la diminuzione della pressione arteriosa per sé, indipendentemente dal farmaco usato, ha un effetto benefico nella prevenzione della comparsa di microalbuminuria. La terapia con ACE-inibitore sembra avere un vantaggio ulteriore, in particolare nei pazienti con ipertensione non ben controllata dalla terapia. L'evidente vantaggio dell'ACE-inibitore nei confronti degli altri farmaci antipertensivi è dovuto a una più efficace prevenzione della microalbuminuria, che è un fattore di rischio cardiovascolare e di mortalità precoce nei diabetici di tipo 2.

SUMMARY

Prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. The lesson from the BENEDICT Study
Diabetic nephropathy (DN) is the leading cause of end-stage renal failure in Western countries and carries an increased risk

**A. Corsi, A.R. Dodesini, G. Lepore,
I. Nosari, R. Trevisan**

USC Diabetologia, Dipartimento di Medicina Specialistica e dei Trapianti, "Ospedali Riuniti" di Bergamo, Bergamo

Corrispondenza: dott. Roberto Trevisan, Direttore USC Diabetologia, Ospedali Riuniti di Bergamo, largo Barozzi 1, 24100 Bergamo
e-mail: rtrevisan@fastwebnet.it

G It Diabetol Metab 2007;27:138-145

*Pervenuto in Redazione l'08-04-2007
Accettato per la pubblicazione il 20-06-2007*

Parole chiave: microalbuminuria, diabete di tipo 2, ipertensione arteriosa, nefropatia diabetica, malattia cardiovascolare

Key words: microalbuminuria, type 2 diabetes, blood pressure, diabetic nephropathy, cardiovascular disease

for cardiovascular mortality. Studies have identified a number of factors that play a role in the development of DN. Among them, hypertension and proteinuria are the most important. In the early stages of DN, when albumin is present in the urine in very low quantities (microalbuminuria) and an increase is seen in blood pressure (BP), there is no loss of filtrate and patients respond well to prophylactic measures. It now is widely appreciated that microalbuminuria may portend serious future events, such as elevation of systemic arterial pressure, cardiovascular disease, and progressive renal dysfunction. Prevention of the onset of microalbuminuria, therefore, could be considered as the primary means of preventing DN. The Bergamo Nephrologic Diabetes Complication Trial (BENEDICT) was a prospective, randomized, double-blind, parallel-group study including 1204 patients and was aimed at assessing the efficacy of the angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor trandolapril, the non-dihydropyridine calcium channel blocker verapamil, and the trandolapril plus verapamil combination as compared with placebo in prevention of microalbuminuria in hypertensive patients with type 2 diabetes and normal urinary albumin excretion rate. The BENEDICT study showed that DN can be prevented by ACE inhibitor therapy. The beneficial effect of ACE inhibition is not enhanced by combined non-dihydropyridine calcium channel blocker therapy. The post-hoc analysis of the BENEDICT study showed that lowering BP itself, regardless of the agents used, has a salutary effect on the risk for development of microalbuminuria in type 2 diabetes. The use of an ACE inhibitor seems to have a further risk-reducing effect, particularly when the BP is not very well controlled. Adequate control of SBP was associated with a low risk for development of microalbuminuria, regardless of treatment assignment. The apparent advantage of ACE inhibitors over other agents includes a protective effect on the kidney against the development of microalbuminuria, which is a major risk factor for cardiovascular events and death in this population.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità stima che siano circa 180 milioni le persone in tutto il mondo affette da diabete mellito tipo 2 con previsione che entro il 2030 i diabetici diventeranno 370 milioni¹. Questa "epidemia" costituirà sicuramente un problema socio-sanitario globale, anche perché il diabete appare in età sempre più precoce, tanto che il diabete di tipo 2 si riscontra sempre più frequentemente anche in adolescenti². È stimato che la diagnosi di diabete a 40 anni di età si associa a una riduzione di più di 10 anni della speranza di vita³. Questo perché la durata del diabete è uno dei fattori principali che determinano complicanze micro- e macrovascolari. È pertanto ovvio che questa situazione comporterà un enorme costo socio-sanitario anche per i Paesi più avanzati⁴⁻⁶.

Tra le complicanze più temibili del diabete la nefropatia gioca un ruolo centrale. È noto che circa un terzo delle persone affette da diabete mellito manifesta, nel corso della propria malattia, danni renali che non solo possono portare fino allo stadio terminale della nefropatia diabetica, ma anche a un netto aumento del già elevato rischio cardiovascolare associato alla malattia diabetica.

Ormai in molti Paesi la maggior parte dei pazienti che giunge alla dialisi sono diabetici di tipo 2^{8,9}.

Il significato della microalbuminuria

La microalbuminuria, non solo caratterizza la storia naturale della nefropatia diabetica, ma deve anche essere considerata un fattore di rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare indipendentemente dalla presenza degli altri fattori di rischio cardiovascolari. Di recente appare inoltre sempre più chiaro come la microalbuminuria costituisca un fattore di rischio cardiovascolare sia nei pazienti ipertesi sia nei soggetti apparentemente sani¹⁰⁻¹².

Molte evidenze cliniche offrono chiare indicazioni allo specialista e al medico di medicina generale non solo per il trattamento, ma anche per la prevenzione della microalbuminuria al fine di ridurre la progressione a nefropatia terminale e gli eventi cardiovascolari.

Quello che sta emergendo in letteratura è che l'associazione tra l'escrezione renale di albumina col rischio cardio-renale è continua, come è continua la relazione tra pressione arteriosa e rischio cardiovascolare e non esiste evidenza di un livello soglia sotto il quale il rischio è azzerato¹³. Le attuali evidenze dimostrano infatti che il rischio associato all'albuminuria è già presente anche ai livelli al di sopra della mediana della normalità e quindi ben prima dei livelli tradizionali che definiscono la microalbuminuria^{14,15} (Fig. 1).

Questa assenza di un valore "soglia" per la definizione di un livello anormale di albuminuria sta portando la comunità diabetologica e nefrologica ad abbandonare o probabilmente a ridefinire il concetto di "microalbuminuria".

Il termine "microalbuminuria" è stato coniato originariamente da Viberti e Svendsen che avevano identificato un valore superiore a 20 µg/min come adatto a definire il maggiore rischio di sviluppo futuro di nefropatia diabetica dapprima nel diabete di tipo 1 e successivamente nel diabete di tipo 2^{16,17}. Negli ultimi anni è emerso invece chiaramente come aumentati livelli di albuminuria, ancora però nei cosiddetti limiti di normalità (tra 10 e i 19 µg/min) si associano a un aumentato rischio di sviluppo di microalbuminuria e successivamente di nefropatia manifesta nel diabete sia di tipo 1 sia di tipo 2^{15,18}.

In uno studio condotto in 33 Paesi su 32.208 pazienti con diabete di tipo 2 la prevalenza della microalbuminuria è risultata del 39%¹⁹. I dati dello UKPDS mostrano che i pazienti senza microalbuminuria, al tempo della diagnosi di diabete mellito, rimangono liberi da malattia per un tempo approssimativo di 19 anni; per i pazienti che sviluppano microalbuminuria, il tempo per il passaggio a macroalbuminuria o ulteriore peggioramento è stimato intorno a 11 anni; infine lo studio suggerisce che per la metà dei pazienti con macroalbuminuria il tempo per raggiungere elevati livelli di creatinina plasmatica o la necessità di terapia sostitutiva renale è di 9,7 anni²⁰.

Per ognuno degli stadi di nefropatia la velocità di passaggio a quello successivo è del 2-3% ogni anno. Sia i soggetti con microalbuminuria sia quelli con macroalbuminuria hanno una probabilità maggiore di morire per cause cardiovascolari che di essere sottoposti a terapia renale sostitutiva (Fig. 2). Questo dato dimostra ancora una volta come l'alterata escrezione urinaria di albumina sia un semplice marker informativo circa il rischio di questi pazienti.

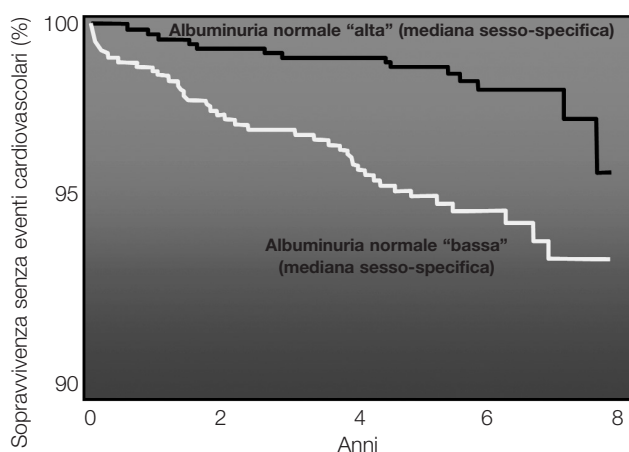


Figura 1 Framingham: l'albuminuria ai livelli alti della norma (prima della microalbuminuria) si associa agli eventi cardiovascolari nei soggetti non diabetici e normotesi ($n = 1568$)¹⁵.

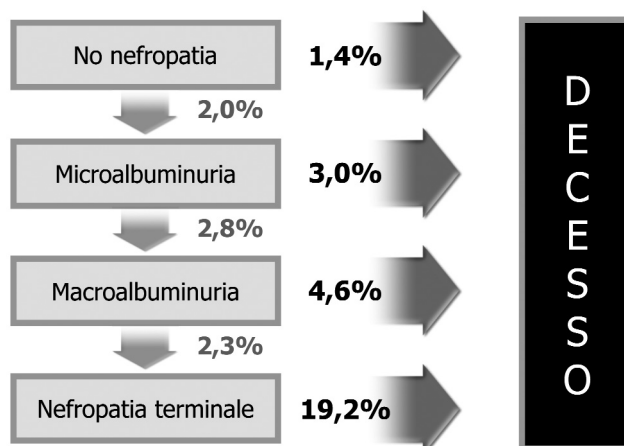
Una volta sviluppatasi una nefropatia manifesta caratterizzata da un'albuminuria superiore ai 500 mg/die sono ormai chiari il meccanismo, ben illustrato in una famosa rassegna di Remuzzi, che promuove una serie di alterazioni glomerulari e tubulari che portano alla glomerulosclerosi e alla fibrosi interstiziale, e le caratteristiche anatomopatologiche che portano alla fine all'insufficienza renale terminale²¹.

Il meccanismo patogenetico della nefropatia diabetica è legato a un'aumentata perfusione renale con aumento del filtrato glomerulare associato, nelle fasi precoci, a un'aumentata pressione intraglomerulare⁸. Questo meccanismo è stato dimostrato anche *in vivo* nel nostro gruppo ed è particolarmente attivo nei diabetici con microalbuminuria²². Compaiono inoltre progressive alterazioni anatomopatologiche della struttura renale, in primo luogo a carico del glomerulo con un aumento dello spessore della membrana glomerulare e un'espansione della matrice mesangiale²³. Questi fenomeni di iperfiltrazione e di alterazioni strutturali costituiscono il substrato di un'alterata permeo-selettività che porta all'aumentata escrezione urinaria di albumina.

Sono numerosi i fattori che giocano un ruolo nello sviluppo della nefropatia diabetica²⁴⁻²⁶.

Fattori di rischio della nefropatia diabetica

- Ipertensione sistemica e glomerulare;
- albuminuria/proteinuria;
- controllo glicemico;
- sesso;
- durata del diabete;
- insulino-resistenza;
- obesità;
- iperlipidemia;
- apporto di proteine con la dieta;
- iperomocisteinemia;



UKPDS 64: *Kidney International* 2003.

Figura 2 Tasso di transizione annuale tra stadi di nefropatia ed evento morte per qualunque causa nei diabetici di tipo 2.

- fattori endoteliali (fattore di von Willebrand);
- anemia;
- fumo;
- fattori genetici;
- etnia.

Il controllo glicemico è sicuramente importante. Nello studio UKPDS è stato valutato l'impatto del controllo glicemico intensivo utilizzando sia ipoglicemizzanti orali sia insulina²⁷. Pazienti con nuova diagnosi di diabete tipo 2 sono stati randomizzati a trattamento ipoglicemizzante intensivo o convenzionale. È stata osservata una riduzione della percentuale di pazienti che hanno sviluppato microalbuminuria solo 9 anni dopo l'inizio dello studio. Parallelamente nel gruppo in trattamento intensivo è stata rilevata una riduzione anche del numero dei pazienti che progredivano a nefropatia manifesta e raddoppio del valore di creatinina sierica.

Una riduzione del valore di emoglobina glicata dell'1% determina una riduzione del 37% delle complicanze microangiopatiche. Tali dati sull'efficacia del controllo glicemico come strategia per la prevenzione primaria della nefropatia diabetica è stato confermato anche dallo studio Kumamoto condotto su diabetici di tipo 2²⁸.

Il nostro gruppo ha anche confermato in un'ampia coorte di pazienti di tipo 2 come l'insulino-resistenza si associ in modo significativo alla presenza di microalbuminuria, in modo indipendente da fattori confondenti quali il controllo glicemico, il peso, i livelli pressori, l'assetto lipidico. In altre parole i pazienti diabetici con un maggior grado di insulino-resistenza sono coloro che più facilmente sviluppano nefropatia diabetica²⁹ (Fig. 3). L'insulino-resistenza quindi non solo gioca un ruolo importante nello sviluppo delle complicanze macrovascolari, ma anche nelle complicanze microvascolari. A questo proposito è da rilevare che anche la retinopatia proliferante nel diabete di tipo 2 è associata a una maggiore insulino-resistenza³⁰.

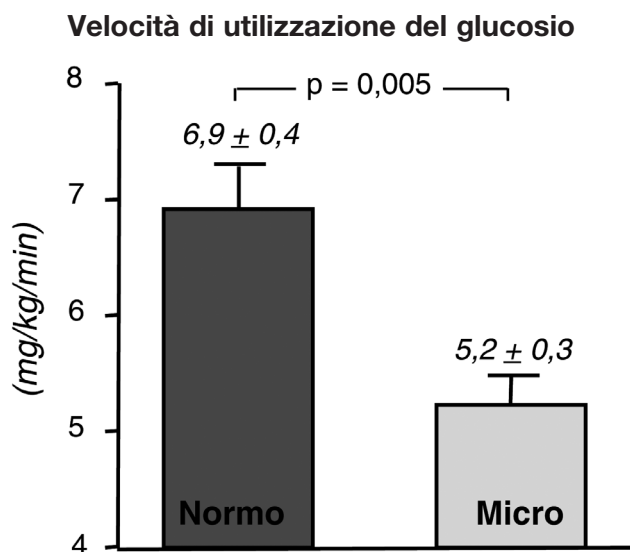


Figura 3 Velocità di utilizzazione del glucosio misurata durante clamp euglicemico, in 50 diabetici di tipo 2 con e senza microalbuminuria, paragonabili per età, sesso, BMI, durata del diabete e controllo metabolico²⁹.

Lo studio BENEDICT: un trial tutto italiano

Poiché i grandi progressi nella terapia della nefropatia permettono attualmente solo di rallentare la progressione della nefropatia³¹⁻³³, è evidente come sia ragionevole cercare di modificare lo sviluppo di un'anormale albuminuria a uno stadio precoce in modo tale non solo da modificare la storia naturale della nefropatia diabetica, ma anche, se possibile, da ridurre il rischio cardiovascolare che è già presente in modo rilevante nello stadio della microalbuminuria.

Questo è stato l'obiettivo dello studio BENEDICT (*Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial*), i cui primi risultati sono stati pubblicati alla fine del 2004³⁴.

Lo studio BENEDICT è uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco, per gruppi paralleli che è stato suddiviso in due fasi.

Lo scopo della fase A era quello di valutare l'efficacia di un ACE-inibitore, il trandolapril, da solo o in combinazione con un calcio-antagonista non diidropiridinico, il verapamil, nei confronti del verapamil da solo o del placebo (terapia antiipertensiva convenzionale), nel prevenire la comparsa di microalbuminuria (> 20 µg/min) in diabetici di tipo 2 ipertesi (pressione arteriosa > 130/85 mmHg) con normale escrezione urinaria di albumina (> 20 µg/min) (studio di prevenzione primaria).

Lo scopo della fase B era quello di valutare l'efficacia della combinazione di trandolapril e verapamil nei confronti del trandolapril da solo nella prevenzione della macroalbuminuria in diabetici di tipo 2 ipertesi (pressione arteriosa > 130/85 mmHg) con microalbuminuria (studio di prevenzione secondaria).

Il verapamil era stato scelto come uno dei farmaci per la valutazione perché alcuni studi avevano dimostrato che i calcio-

antagonisti non diidropiridinici, a differenza dei più comuni piridinici, possedevano una buona capacità di ridurre la proteinuria nel paziente diabetico³⁵.

L'outcome primario dello studio della fase A era l'inizio della comparsa di microalbuminuria, mentre nello studio della fase B l'inizio della comparsa di macroalbuminuria. Il protocollo prevedeva l'aggiustamento dei dati per i valori basali di età, genere, fumo e albuminuria.

Come già accennato i dati della fase A sono stati pubblicati nel 2004, i dati della fase B saranno disponibili per la fine del 2007. Il BENEDICT fase A ha portato al reclutamento di 1204 diabetici di tipo 2 ipertesi e normoalbuminurici con un'età superiore ai 40 anni. Dopo un periodo di run-in, i pazienti sono stati allocati a quattro bracci di trattamento: trandolapril da solo (2 mg/die in 301 pazienti), verapamil SR da solo (240 mg/die in 300 pazienti), verapamil (180 mg/die) più trandolapril (2 mg/die in 300 pazienti) e placebo in 300 pazienti (Fig. 4). I quattro gruppi avevano caratteristiche demografiche e metaboliche simili. Tutti i pazienti sono stati mantenuti in discreto controllo glicemico per tutta la durata dello studio con lo scopo di mantenere l'emoglobina glicata inferiore al 7% e con l'obiettivo di ottenere una pressione arteriosa inferiore o uguale a 120/80 mmHg. Per ottenere e mantenere questo obiettivo durante lo studio erano permessi anche altri farmaci antiipertensivi. Il follow-up medio dello studio è stato di 3,6 anni. Tutti i trattamenti hanno determinato un simile controllo pressorio, con un declino medio dei valori pressori da 150/87 mmHg a 140/81 durante il follow-up.

La microalbuminuria si è sviluppata in 17 pazienti (pari al 5,7%) dei 300 trattati con la combinazione trandolapril-verapamil, mentre è comparsa in 30 pazienti (pari al 10%) dei 300 pazienti trattati con placebo (in cui ovviamente la pressione era controllata con antiipertensivi convenzionali) (Fig. 5). L'inizio della microalbuminuria era significativamente ritardato di un fattore pari a 2,6 (p = 0,02). La relativa riduzione del rischio di progressione da normo- a microalbuminuria era pari al 61% nel gruppo trattato con la combinazione trandolapril-verapamil. Questa larga differenza rimaneva invariata anche dopo multipli aggiustamenti dei fattori confondenti, in primis il controllo pressorio. Appare perciò chiaro che i risultati dello studio andavano ben al di là di quanto fosse da aspettarsi dalla diminuzione della pressione arteriosa. Inoltre la microalbuminuria si è sviluppata solo in 18 (6%) dei 301 pazienti trattati con trandolapril da solo, mentre è apparsa in 36 (11,9%) dei 303 pazienti trattati con verapamil da solo. È pertanto dimostrato che il trandolapril da solo era in grado di ridurre del 53% il rischio di microalbuminuria, mentre il verapamil da solo non aveva alcun effetto diverso dal placebo. Il confronto tra i pazienti che assumevano un ACE-inibitore nella loro terapia e quelli che assumevano altri farmaci ha dimostrato che complessivamente la microalbuminuria si è sviluppata solo nel 5,8% di coloro in terapia con ACE-inibitore mentre si è manifestata nel 10,9% dei pazienti con altre terapie antiipertensive. Il numero di eventi cardiovascolari è stato estremamente modesto nel corso dello studio a conferma che i pazienti con diabete in discreto controllo glicemico e senza microalbuminuria non presentano un eccesso di mortalità cardiovascolare.

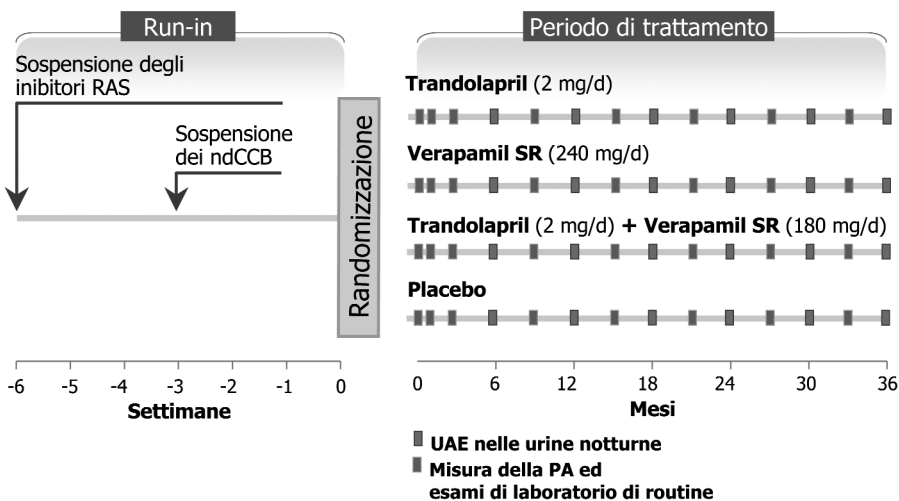


Figura 4 Disegno dello studio BENEDICT.

Questo studio non era stato designato per separare gli specifici effetti del controllo pressorio da quelli prodotti dall'ACE-inibizione, ma è evidente che il disegno dello studio permette di affermare con sufficiente evidenza che la osservata riduzione di microalbuminuria nei diabetici trattati con ACE-inibizione non può essere spiegata dalla riduzione dei valori pressori.

Ulteriori dati da una post-hoc analisi dello studio BENEDICT

È già stato chiaramente dimostrato nei pazienti con diabete sia di tipo 1 sia di tipo 2 con microalbuminuria o macroalbuminuria che il trattamento con farmaci che inibiscono il sistema renina-angiotensina (sia ACE-inibitori sia inibitori del recettore dell'angiotensina II) è in grado non solo di ridurre l'escrezione urinaria di albumina, ma anche di ridurre la progressione della nefropatia diabetica^{31-33,36}. Pur tuttavia, esistono ancora dubbi se questo effetto nefroprotettivo sia indipendente dalla riduzione dei valori pressori^{37,38}. Resta

comunque il fatto che nel contesto della nefropatia diabetica manifesta, sia il controllo pressorio sia l'uso di inibitori del sistema renina-angiotensina hanno un effetto indipendente sia sulla progressione del danno renale sia sugli eventi cardiovascolari³⁹.

Una post-hoc analisi dello studio IDNT ha dimostrato che il target ideale della pressione sistolica per la riduzione della regressione dovrebbe essere compreso tra i 120 e i 130 mmHg³⁹. Va comunque ricordato che una riduzione della sistolica al di sotto dei 120 mmHg e della diastolica al di sotto dei 75 mmHg potrebbe associarsi a un aumento della mortalità cardiovascolare, specialmente nei diabetici con concomitante malattia coronarica⁴⁰.

È proprio alla luce di questi dubbi che i dati del BENEDICT sono stati ulteriormente analizzati in una recente pubblicazione⁴¹. È stata analizzata infatti la relazione tra i valori di pressione all'inizio dello studio e quelli registrati durante lo studio con lo sviluppo di microalbuminuria. Un dato interessante e, in qualche modo, inaspettato è stata la mancata associazione tra i livelli pressori registrati all'inizio dello studio e il successi-

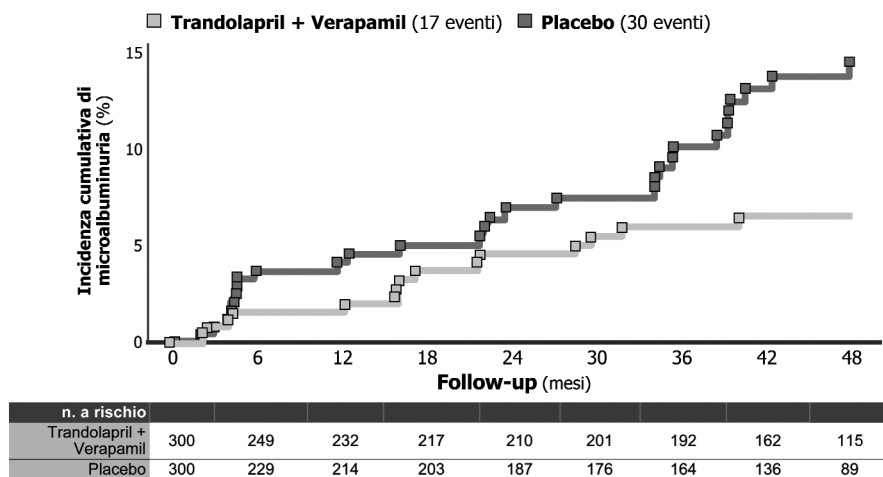


Figura 5 Studio BENEDICT: l'incidenza cumulativa di microalbuminuria.

vo sviluppo di microalbuminuria. Indipendentemente dal braccio di trattamento, i pazienti dello studio BENEDICT hanno mostrato approssimativamente un calo di 10 mmHg di sistolica e 6 mmHg di diastolica. I più elevati livelli di sistolica durante lo studio sono stati registrati nei pazienti che hanno sviluppato la microalbuminuria indipendentemente dal trattamento farmacologico instaurato. È quindi probabile che lo sviluppo di microalbuminuria sia un marker di eventi fisiopatologici che aggravano l'ipertensione o che riducono l'effetto dei farmaci antipertensivi. Oppure è possibile che in questi pazienti l'ipertensione sistemica si trasmetta più facilmente a livello glomerulare e peritubulare (a causa di un'alterata regolazione delle arterie afferenti ed efferenti il glomerulo) con conseguente alterazione della permeabilità glomerulare e modificazioni dell'handling tubulare dell'albumina filtrata.

È però interessante il dato che i pazienti con una pressione sistolica al di sopra della mediana durante il follow-up dello studio BENEDICT e che assumevano il trandolapril hanno dimostrato un ridotto rischio di sviluppare microalbuminuria se paragonato ai pazienti con la stessa elevazione della sistolica al di sopra della mediana e trattati con farmaci che non inibivano il sistema renina-angiotensina (Fig. 6). Se invece i livelli di sistolica durante il follow-up dello studio BENEDICT si mantenevano al di sotto della mediana, allora non si registravano significative differenze tra i vari trattamenti antipertensivi nella prevenzione della microalbuminuria. A una prima analisi, questo suggerisce che gli eventi responsabili della transizione alla microalbuminuria nei pazienti con elevata pressione sistolica siano corretti dal trattamento con ACE-inibitore. L'analisi del BENEDICT ha anche mostrato che lo sviluppo di microalbuminuria era associato a una minore riduzione della pressione sistolica. Anche se era più probabile ottenere una riduzione della sistolica al di sotto del valore mediano con trandolapril, l'incidenza di microalbuminuria nei pazienti con una buona riduzione della sistolica (e cioè al di sotto del valore mediano) era simile in tutti i gruppi indipendentemente dalla presenza del trandolapril. L'effetto maggiore di riduzione della

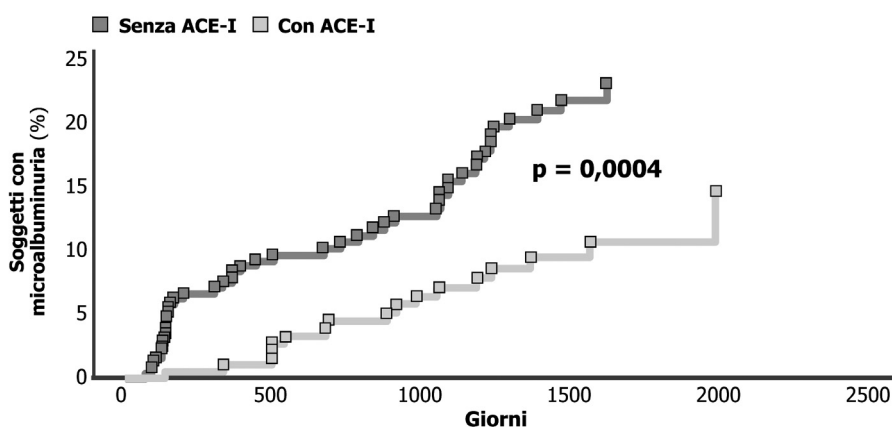
sistolica è comunque risultato maggiore nel gruppo trattato con la combinazione trandolapril-verapamil.

Tutti questi dati, nel loro complesso, suggeriscono che abbassare la pressione arteriosa comporta un effetto benefico sul rischio di microalbuminuria nel diabete di tipo 2 indipendentemente dal tipo di trattamento usato. L'uso dell'ACE-inibitore sembra ottenere un vantaggio ulteriore, in particolare nei pazienti in cui è difficile ottenere un buon controllo pressorio. Al contrario, un adeguato controllo pressorio (definito in questa analisi del BENEDICT da un valore al di sotto della mediana) è associato a un basso rischio di sviluppo di microalbuminuria, indipendentemente dal trattamento adottato.

In sostanza, da un punto di vista clinico, questa analisi suggerisce che se un trattamento antipertensivo riesce a raggiungere il target di pressione al di sotto dei 130/85 mmHg riduce il rischio di microalbuminuria anche senza il ricorso all'ACE-inibizione.

Va però ricordato che nonostante un trattamento aggressivo basato su più farmaci, solo il 14% dei pazienti del BENEDICT ha raggiunto una pressione sistolica al di sotto dei 130 mmHg. Inoltre, solo il 31% dei pazienti del BENEDICT era trattato con diuretico e nessuno era trattato con diuretici risparmiatori di potassio (che erano preclusi dal protocollo). Poiché è dimostrato che il trattamento con piccole dosi di antagonisti dell'aldosterone è in grado di migliorare il controllo pressorio negli ipertesi con ipertensione resistente al trattamento, rimane il dubbio che i dati avrebbero potuto essere diversi nel caso fossero stati introdotti.

In qualsiasi caso questi dati aggiungono molte informazioni sul modo in cui trattare i nostri diabetici di tipo 2 ipertesi a rischio di sviluppo di microalbuminuria e hanno generato l'indicazione al trattamento precoce con ACE-inibitore. Dal momento che solo uno ogni sette diabetici trattati è riuscito a ridurre la pressione arteriosa a valori inferiori a 130/80 mmHg nonostante trattamenti multipli, appare ancora più evidente l'importanza di usare l'ACE-inibizione in questi pazienti.



L'incidenza di microalbuminuria nei pazienti con PAS al follow-up al di sopra del valore mediano, ma trattati con ACE-inibitore, è diminuita a livelli paragonabili a quelli osservati nei pazienti con PAS inferiore alla mediana, indipendentemente dal braccio di trattamento.

Figura 6 Incidenza di microalbuminuria nei pazienti con pressione sistolica al follow-up superiore alla mediana in relazione all'uso di ACE-inibitori.

Un altro dato interessante, emerso dallo studio BENEDICT, ha mostrato che la presenza di una escrezione di albumina ai livelli alti di normalità nei pazienti con diabete di tipo 2 è il più potente predittore del successivo sviluppo di microalbuminuria. Il 16% dei pazienti con albuminuria basale (e cioè all'inizio dello studio) che presentava una escrezione di albumina superiore al valore mediano (e cioè nel range compreso tra i 5 e i 19 $\mu\text{g}/\text{min}$) ha poi sviluppato microalbuminuria, mentre solo l'1% dei pazienti che aveva una escrezione basale di albumina inferiore a 5 $\mu\text{g}/\text{min}$ ha sviluppato microalbuminuria. Questo dato potrebbe quindi rafforzare la tendenza attuale a considerare "anormali" valori di albuminuria ai livelli alti di normalità.

In conclusione, anche lo studio BENEDICT ha confermato la straordinaria capacità dell'ACE-inibitore nel prevenire non solo la progressione del danno renale, ma anche nel prevenire l'insorgenza dello stesso. L'ACE-inibitore deve perciò essere il farmaco di prima scelta nel trattamento dell'ipertensione nel diabete di tipo 2. Rimane da chiarire se il dosaggio dell'ACE-inibitore possa giocare un ulteriore ruolo nella riduzione del rischio renale (e possibilmente cardiovascolare) associato alla malattia diabetica. In questo senso non vanno dimenticati i dati dello studio HOPE in cui è stato chiaramente visto come un dosaggio elevato di ACE-inibitore (il ramipril in questo caso) fosse in grado di ridurre significativamente il rischio di molti end-point cardiovascolari⁴².

Conclusioni

Si possono trarre alcune conclusioni che evidenziano quali sono le strategie da applicare al fine di ridurre l'insorgenza di microalbuminuria nei pazienti diabetici, in particolare di tipo 2. Per quanto concerne il controllo glicemico, migliore è il compenso ottenuto, maggiore sarà l'effetto preventivo; tuttavia, il fatto che la microalbuminuria sia presente anche nei soggetti non diabetici fa capire che altri interventi sono essenziali per la prevenzione.

Il controllo dell'ipertensione arteriosa è un altro fondamentale obiettivo: lo studio BENEDICT è il maggior trial condotto sino a ora che evidenzia come l'uso di un ACE-inibitore (in questo caso trandolapril in associazione o meno a un calcio-antagonista non diidropiridinico) sia in grado di ritardare la comparsa di microalbuminuria in pazienti con diabete tipo 2 e ipertensione arteriosa con normoalbuminuria all'arruolamento.

Mantenere un compenso glicemico ottimale a lungo termine e raggiungere il target di valori pressori ottimali sono elementi chiave per la prevenzione delle complicanze renali in pazienti affetti da diabete tipo 2 e ipertensione. A queste strategie se ne accompagnano altre quali l'interruzione del fumo, la riduzione dell'apporto proteico con la dieta e il trattamento delle anomalie dell'assetto lipidico. Il trattamento di questi fattori di rischio dovrebbe essere intrapreso il più precocemente possibile, cioè nello stato della normoalbuminuria. Se il trattamento è aggressivo e multifattoriale, l'effetto di prevenzione degli eventi cardiovascolari e microvascolari è efficace come ben dimostrato dallo studio Steno 2 nei dia-

betici di tipo 2 con microalbuminuria persistente⁴³. Non c'è motivo per non estrapolare la stessa efficacia nel diabetico normoalbuminurico. Probabilmente in questo caso l'effetto di prevenzione è ancora maggiore. Nessun diabetologo può al giorno d'oggi limitare la sua azione al solo controllo della glicemia.

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;27:1047-1053.
2. Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Bloomgarden Z, Kaufman F, Silink M. *Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic: the International diabetes federation consensus workshop*. *Diabetes Care* 2004;27:1798-1811.
3. Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, Sorensen SW, Williamson DF. *Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States*. *JAMA* 2003;290:1884-90.
4. O'Brien JA, Shompe LA, Kavanagh PL, Raggio G, Caro JJ. *Direct medical costs of complications resulting from type 2 diabetes in the U.S.* *Diabetes Care* 1998;21:1122-8.
5. Caro JJ, Ward AJ, O'Brien JA. *Lifetime costs of complications resulting from type 2 diabetes in the U.S.* *Diabetes Care* 2002;25:476-81.
6. Williams R, Van Gaal L, Lucioni C. *CODE-2 advisory board. Assessing the impact of complications on the costs of type 2 diabetes*. *Diabetologia* 2002;45:S13-7.
7. Ritz E, Stefanski A. *Diabetic nephropathy in type 2 diabetes*. *Am J Kidney Dis* 1996;27:167-94.
8. Ritz E, Orth SR. *Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus*. *N Engl J Med* 1999;341:1127-33.
9. Ritz E, Rychlik I, Locatelli F, Halimi S. *End-stage renal failure in type 2 diabetes: a medical catastrophe of worldwide dimensions*. *Am J Kidney Dis* 1999;34:795-808.
10. de Zeeuw D. *Albuminuria, not only a cardiovascular/renal risk marker, but also a target for treatment?* *Kidney Int Suppl* 2004;92:S2-6.
11. Mogensen CE. *Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and type 2 diabetes*. *J Intern Med* 2003;254:45-66.
12. de Zeeuw D, Parving HH, Henning RH. *Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease*. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2100-5.
13. Hillege HL, Fidler V, Dierks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ et al. *Urinary albumin excretion predicts risk of cardiovascular and non-cardiovascular mortality in the general population*. *Circulation* 2002;106:1777-82.
14. Ruggenenti P, Remuzzi G. *Time to abandon microalbuminuria?* *Kidney Int* 2006;70:1214-22.
15. Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, Wang T, Fox CS, Levy D et al. *Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: The Framingham Heart Study*. *Circulation* 2005;112:969-75.
16. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, Argyropoulos A, Mahmoud V, Keen H. *Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin dependent diabetes mellitus*. *Lancet* 1982;1:1430-2.
17. Svendsen PA, Oxenball B, Christiansen JS. *Microalbuminuria in diabetic patients: A longitudinal study*. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1981;242:53-4.

18. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. *Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial*. *Kidney Int* 1995;47:1703-20.
19. Parving HH, Lewis JB, Ravid M, Remuzzi G, Hunsicker LG. *Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type 2 diabetic patients: A global perspective*. *Kidney Int* 2006;69:2057-63.
20. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR, on behalf of the 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.
21. Remuzzi G, Ruggenenti P, Benigni A. *Understanding the nature of renal disease progression*. *Kidney Int* 1997;51:2-15.
22. Vedovato M, Lepore G, Coracina A, Dodesini A, Jori E, Tiengo A et al. *Effect of sodium intake on blood pressure and albuminuria in type 2 diabetic patients: the role of insulin resistance*. *Diabetologia* 2004;47:300-3.
23. Dalla Vestra M, Saller A, Bortoloso E, Mauer M, Fioretto P. *Structural involvement in type 1 and type 2 diabetic nephropathy*. *Diabetes Metab* 2000;26(suppl 4):8-14.
24. Keller CK, Bergis KH, Fliser D, Ritz E. *Renal findings in patients with short-term type 2 diabetes*. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:2627-35.
25. Gall MA, Rossing P, Skott P, Damsbo P, Vaag A, Bech K et al. *Prevalence of micro- and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients*. *Diabetologia* 1991;34:655-61.
26. 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.
27. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. *Lancet* 1998;352:837-53.
28. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. *Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients*. *Diabetes Care* 2000;23 (suppl 2):B21-9.
29. Parvanova Ai, Trevisan R, Iliev Ip, Dimitrov Bd, Vedovato M, Tiengo A et al. *Insulin resistance and microalbuminuria: a cross-sectional, case-control study of 158 patients with type 2 diabetes and different degrees of urinary albumin excretion*. *Diabetes* 2006;55(5):1456-62.
30. Parvanova A, Iliev I, Filipponi M, Dimitrov Bv, Vedovato M, Tiengo A et al. *Insulin resistance and proliferative retinopathy: a cross-sectional, case-control study in 115 patients with type 2 diabetes*. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4371-6.
31. Parving H-H, Lehnert H, Brocher-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. *The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
32. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH; 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.
33. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J et al.; Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. *Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy*. *N Engl J Med* 2004;351:1952-61.
34. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva A, Bruno S, Iliev I, Brusegan V et al.; Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. *Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2004;351:1941-51.
35. Bakris GL, Weir MR, Secic M, Campbell B, Weis-McNulty A. *Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression*. *Kidney Int* 2004;65:1991-2002.
36. Strippoli GFM, Craig M, Schena FP, Craig JC. *Antihypertensive therapy for primary prevention of diabetic nephropathy*. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3081-91.
37. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD et al. *Effect of inhibitors of the renin angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: Systematic review and meta-analysis*. *Lancet* 2005;366:2026-33.
38. Toto R. *Does it matter how you lower blood pressure in chronic kidney disease?* *NephSAP* 2006;5:283-7.
39. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, De Alvaro F, Deferrari G, Eisner G et al. *Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: Clinical implications and limitations*. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3027-37.
40. Messerli FH, Mancia G, Conti R, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A et al. *Dogma disputed: Can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous?* *Ann Intern Med* 2006;144:884-93.
41. Ruggenenti P, Perna A, Ganeva M, Ene-Iordache B, Remuzzi G. *Impact of blood pressure control and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on new-onset microalbuminuria in type 2 diabetes: A post hoc analysis of the BENEDICT trial*. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3472-81.
42. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 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;355:253-9.
43. Gæde P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. *Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.