

## RISCHIO E PREVENZIONE DELLA NEFROPATIA DIABETICA

M. Ravera<sup>1</sup>, M. Re<sup>1</sup>, G. Deferrari<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Cardionefrologia, Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino, Genova

<sup>2</sup> Divisione di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi, Genova

### Risk and prevention of diabetic nephropathy

*Diabetic nephropathy is one of the most frequent causes of end-stage renal disease (ESRD), and there has been a dramatic increase in the number of patients entering renal replacement therapy in the last few years. Moreover, diabetic nephropathy is associated with elevated cardiovascular morbidity and mortality. Prevention and treatment of diabetic nephropathy is based on optimal metabolic and blood pressure control, proteinuria reduction, and renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibition.*

*In the normoalbuminuric patient, optimal glycaemic control (HbA1c below 7.0%) plays a fundamental role in the primary prevention of ESRD. Furthermore, blood pressure levels below 130/80 mmHg are strongly recommended. In the microalbuminuric stage, strict glycaemic control (HbA1c below 7.0%) likely reduces the incidence of overt nephropathy, while blood pressure values less than 130/80 mmHg are recommended. Moreover, there is evidence that inhibition of RAAS, either by angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACE-I) or angiotensin-receptor blockers (ARB), reduces the development of overt nephropathy, regardless of the blood pressure levels. ACE-I are recommended as the drugs of choice in type 1 diabetes, while both ACE-I and ARB are considered first-choice drugs in type 2 diabetes. Once overt proteinuria has developed, it is uncertain whether glycaemic control affects the progression of nephropathy, which is strongly influenced by blood pressure and proteinuria. Optimal blood pressure levels are < 130/80 mmHg in patients with proteinuria < 1 g/day and < 120/75 mmHg in patients with proteinuria ≥ 1 g/day. In type 1 diabetes there is consensus on the renoprotective role of ACE-I, while in type 2 diabetes, ARB have been shown to be more effective than conventional therapy or calcium-channel blockers in slowing the progression of nephropathy. Lastly, a multifactorial therapeutic approach based on optimal glycaemic control, intensive anti-hypertensive therapy, inhibition of RAAS, statins and aspirin is pivotal in the prevention and treatment of diabetic nephropathy. (G Ital Nefrol 2007; 24: (Suppl. S38) S13-9)*

Conflict of interest: None

### KEY WORDS:

ACE-inhibitors,  
Angiotensin  
receptor blockers  
(ARB),  
Diabetic  
nephropathy,  
Glycaemic control,  
Hypertension,  
Proteinuria

### PAROLE CHIAVE:

ACE-inibitori,  
Antagonisti del  
recettore AT1  
dell'angiotensina  
II (ARB),  
Nefropatia  
diabetica,  
Controllo  
glicemico,  
Ipertensione  
arteriosa,  
Proteinuria

### ✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Giacomo Deferrari  
Divisione di Nefrologia, Dialisi e  
Trapianto  
Dipartimento di Medicina Interna  
Università degli Studi  
Viale Benedetto XV, 6  
16123 Genova  
e-mail: deferrari@unige.it

### INTRODUZIONE

La nefropatia diabetica è una delle principali complicanze a lungo termine del diabete mellito ed è attualmente la causa più importante di insufficienza renale terminale (ESRD) nel mondo occidentale. L'incidenza annua del diabete come causa di ESRD è in aumento non solo negli Stati Uniti (oltre il 40% dei pazienti che iniziano annualmente il trattamento dialitico sono affetti da nefropatia diabetica) ma anche in

altri paesi ad alto tasso di industrializzazione come il Giappone, l'Australia, la Nuova Zelanda e alcuni paesi Europei; nella maggioranza dei casi si tratta di pazienti affetti da diabete tipo 2 (1-3). Questo dato epidemiologico è attribuibile in parte all'aumento assoluto dell'incidenza di diabete tipo 2, in parte alla differente efficacia delle strategie terapeutiche e di prevenzione, capaci di ridurre la mortalità cardiovascolare ma scarsamente efficaci nel contrastare lo sviluppo di ESRD. In effetti, l'incidenza cumulativa di nefropatia

è in riduzione nel diabete tipo 1 mentre si mantiene costante nel diabete tipo 2 (4, 5).

## FATTORI DI RISCHIO DELLA NEFROPATIA DIABETICA

Per ragioni non ancora del tutto chiarite soltanto un terzo dei pazienti affetti da diabete mellito sviluppa danno renale; è pertanto verosimile che oltre allo scadente controllo glicometabolico altri fattori possano entrare in azione nel determinare lo sviluppo e la progressione della nefropatia diabetica (Tab. I) (2, 3).

### IPERGLICEMIA

Anche se studi epidemiologici retrospettivi suggeriscono che l'insorgenza di nefropatia sia più frequente in pazienti diabetici con inadeguato controllo glicometabolico (6, 7), il meccanismo attraverso il quale lo scadente controllo glicemico predispone al danno renale non è ancora del tutto definito. Gli effetti dell'iperglicemia potrebbero essere mediati da diversi meccanismi patogenetici tra i quali l'aumento della pressione intraglomerulare, l'aumento della glicosilazione di proteine plasmatiche e tissutali con formazione di AGE, l'attivazione della via dei polioli e del sistema della proteina chinasi C. Queste alterazioni biochimiche ed emodinamiche, determinano un ispessimento della membrana basale glomerulare e un'alterazione della sua selettività, un aumento della matrice mesangiale ed interstiziale e in ultimo glomerulosclerosi e fibrosi tubulo-interstiziale (2, 3, 8, 9).

### IPERTENSIONE ARTERIOSA

La prevalenza di ipertensione arteriosa nei diabetici è doppia rispetto alla popolazione generale e circa il 60% dei diabetici di tipo 2 sviluppa ipertensione nel corso della malattia (10). L'associazione delle due patologie quadruplica il rischio di eventi cardiovascolari rispetto a quello di soggetti non diabetici né ipertesi. Inoltre l'ipertensione è il principale fattore di rischio per lo sviluppo e la progressione del danno renale, sia nel diabete tipo 1 sia nel tipo 2 (2, 11-13). Infine un efficace trattamento anti-ipertensivo sembra ridurre non solo la progressione della nefropatia, ma anche la morbilità e la mortalità cardiovascolare (14, 15).

### AUMENTATA ESCREZIONE URINARIA DI ALBUMINA

L'albuminuria contribuisce in maniera indipendente alla progressione della nefropatia diabetica. In effetti un'analisi secondaria dell'IDNT ha recentemente dimostrato che, nei pazienti con diabete tipo 2 e nefropa-

**TABELLA I - FATTORI DI RISCHIO PER LO SVILUPPO E LA PROGRESSIONE DELLA NEFROPATIA DIABETICA**

- scadente controllo glicometabolico
- ipertensione arteriosa
- microalbuminuria/proteinuria
- diabete di lunga durata
- fattori genetici
  - sesso maschile
  - familiarità per ipertensione arteriosa, nefropatie, e malattie cardiovascolari
  - appartenenza razziale o etnica
  - polimorfismi genetici
- dislipidemia
- fumo
- presenza di retinopatia
- iperfiltrazione/ipertrofia?
- parametri emostatici alterati?
- dieta iperproteica?

tia, la proteinuria è un importante fattore di rischio di ESRD. L'incidenza cumulativa di insufficienza renale a 3 anni, è risultata 7.7% nei pazienti con proteinuria inferiore a 1 g, 11.4% in quelli con proteinuria tra 1 e 2 g, 22.9% in quelli con proteinuria tra 2 e 4 g, 34.3% in quelli con proteinuria tra 4 e 8 g e 64.9% nei pazienti con proteinuria superiore a 8 g. Il raddoppio della proteinuria era associato al raddoppio del rischio di insufficienza renale (16).

### AUMENTATA ATTIVITÀ DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONE

L'aumentata attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) contribuisce allo sviluppo e alla progressione della nefropatia diabetica attraverso meccanismi emodinamici e non emodinamici (Tab. II). Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore AT1 dell'angiotensina II (ARB) sono in grado di attenuare questi effetti (17).

## PREVENZIONE DELLA NEFROPATIA DIABETICA

La storia naturale della nefropatia diabetica evolve da una fase iniziale clinicamente silente ad una fase di nefropatia incipiente, caratterizzata dalla comparsa di microalbuminuria (escrezione urinaria di albumina compresa tra 30-300 mg/24 ore), non rilevabile con i test urinari convenzionali; il successivo passaggio a macroalbuminuria caratterizza la fase della nefropatia conclamata cui fa seguito il progressivo deterioramento della funzione renale che porta inesorabilmente alla

**TABELLA II - EFFETTI EMODINAMICI E NON EMODINAMICI DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONE POTENZIALMENTE COINVOLTI NELLO SVILUPPO E NELLA PROGRESSIONE DELLA NEFROPATIA DIABETICA**

- Iperensione arteriosa sistemica
- Iperensione glomerulare
- Albuminuria/proteinuria
- Anomalie della nefrina
- Ridotta sintesi e solfatazione di glicosaminoglicani
- Infiammazione e fibrosi

fase di ESRD e quindi alla necessità di iniziare il trattamento sostitutivo (18).

Oltre a progredire fino allo stadio di ESRD, la nefropatia diabetica è anche associata a elevata morbilità e mortalità cardiovascolare (2, 3).

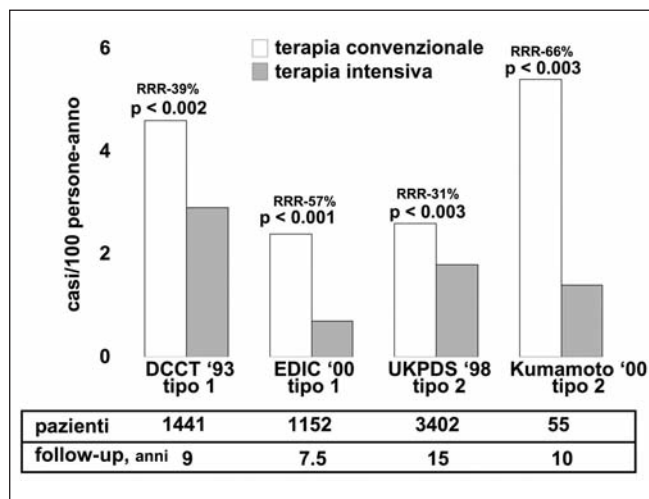
Questi dati confermano il notevole impatto di questa malattia dal punto di vista sociale ed economico. L'interesse della ricerca scientifica è quindi attualmente rivolto allo studio di strategie terapeutiche che possano prevenire lo sviluppo e la progressione della nefropatia e ridurre la mortalità cardiovascolare nei pazienti con diabete.

Le strategie di prevenzione e trattamento del danno renale in corso di diabete comprendono: *a) la prevenzione primaria*, cioè i provvedimenti da applicare a ogni paziente diabetico normoalbuminurico a rischio; *b) la prevenzione secondaria*, cioè i provvedimenti terapeutici da applicare ai pazienti diabetici ad alto rischio di sviluppare nefropatia diabetica (ad es. i pazienti microalbuminurici); *c) la prevenzione terziaria*, cioè il trattamento della nefropatia diabetica conclamata.

#### PREVENZIONE PRIMARIA

Diversi studi, e in particolare il DCCT e l'EDIC, hanno evidenziato come lo stretto controllo glicemico ritardi la comparsa di microalbuminuria in pazienti affetti da diabete tipo 1 normoalbuminurici (19, 20). Dati sovrapponibili sono emersi anche nei pazienti con diabete tipo 2. L'UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) (21), condotto su un'ampia popolazione, evidenzia come il rischio di sviluppo e di danno renale sia sostanzialmente ridotto migliorando il controllo glicemico utilizzando sia antidiabetici orali sia terapia insulinica; questi risultati sono stati recentemente confermati da uno studio giapponese (Fig. 1) (22).

Il ruolo della terapia antiipertensiva nella prevenzione della microalbuminuria è a tutt'oggi incerto. Nel diabete tipo 2 è stato dimostrato che la terapia con



**Fig. 1 - Effetto del controllo glicemico sull'incidenza di microalbuminuria nei pazienti diabetici normoalbuminurici (prevenzione primaria) (19-22).** RRR, Riduzione del rischio relativo.

ACE-inibitori per sei anni in pazienti normotesi con normale escrezione urinaria di albumina, è in grado di ridurre il rischio assoluto di sviluppare microalbuminuria (23); uno studio simile realizzato in soggetti diabetici tipo 1, normoalbuminurici e normotesi non ha fornito risultati conclusivi (24). In numerosi studi condotti su pazienti con diabete tipo 2, normoalbuminurici, ipertesi, il trattamento antiipertensivo non si è dimostrato efficace nel prevenire lo sviluppo di microalbuminuria (25-30). Tuttavia lo studio Benedict ha recentemente dimostrato che la terapia con ACE-inibitore è in grado di ridurre l'incidenza di microalbuminuria in pazienti con diabete tipo 2, normoalbuminurici e ipertensione arteriosa (31).

#### PREVENZIONE SECONDARIA

Per quanto riguarda i pazienti microalbuminurici, il ruolo del controllo glicemico ottimale rimane a tutt'oggi controverso. Alcuni studi prospettici hanno suggerito un'associazione tra incidenza cumulativa di proteinuria e livello di iperglicemia sia nel diabete tipo 1 (32) sia nel tipo 2 (33). Al contrario, una rivalutazione dei dati del DCCT non evidenzia una significativa riduzione dell'incidenza di proteinuria in pazienti con diabete tipo 1 (34). L'EDIC Study ha invece recentemente dimostrato che il rischio di sviluppo di nefropatia conclamata è ridotto dallo stretto controllo glico-metabolico (20). In altri due studi la PA può avere condizionato i risultati, amplificando il ruolo positivo del buon controllo glicemico nello studio Danese (35) e mascherandolo in quello Inglese (36). Inoltre, sempre in pazienti con diabete tipo 1, è stata documentata una frequente regressione della

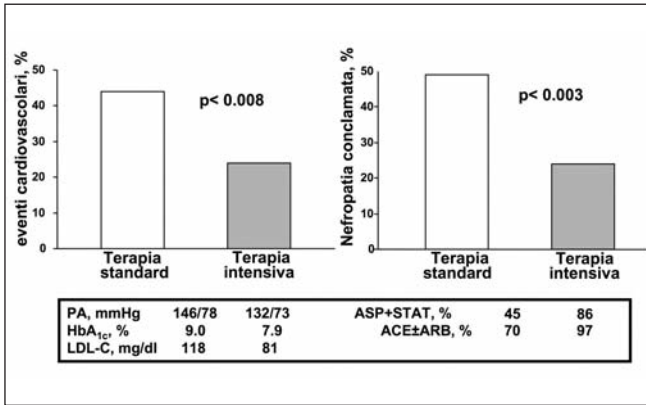


Fig. 2 - Effetto reno- e cardioprotettivo dell'approccio multifattoriale nei pazienti con diabete tipo 2 e microalbuminuria (prevenzione secondaria) (54). PA, Pressione Arteriosa; LDL-C, LDL-Colesterolo; Asp, Aspirina; Stat, Statina.

microalbuminuria a seguito del miglioramento del controllo glicemico (37). Infine uno studio che utilizza *end-points* strutturali, evidenzia che un buon controllo glicemico è in grado di ridurre significativamente la progressione delle alterazioni morfologiche glomerulari in diabetici tipo 1 microalbuminurici (38). Mancano dati conclusivi relativamente a pazienti microalbuminurici con diabete tipo 2. In generale livelli di emoglobina glicosilata < 7.0% sembrano poter proteggere il paziente dallo sviluppo o dalla progressione della nefropatia (39).

Nello stadio di nefropatia incipiente l'ipertensione arteriosa e l'albuminuria rappresentano i principali fattori di progressione verso la nefropatia conclamata sia nel diabete tipo 1 sia nel tipo 2 (12, 40, 41). Uno studio condotto su pazienti con diabete tipo 2, ipertensione arteriosa e microalbuminuria ha dimostrato che il trattamento antiipertensivo, principalmente basato sull'uso di calcioantagonista, è più efficace del placebo nel ridurre l'incidenza di nefropatia conclamata (42). Gli studi UKPDS e ABCD (29, 43) non hanno evidenziato differenze significative tra controllo moderato e intensivo della PA. Per quanto riguarda l'effetto renoprotettivo delle diverse classi di farmaci antiipertensivi, gli ACE-inibitori e gli ARB, si sono dimostrati in grado di ridurre l'incidenza di nefropatia conclamata nei pazienti microalbuminurici, sia normotesi sia ipertesi con diabete tipo 1 e tipo 2 (27-30, 44-53). Infine l'approccio multifattoriale indirizzato al controllo intensivo dei fattori di rischio (ipertensione arteriosa, iperglicemia, dislipidemia) e basato sull'uso di farmaci che inibiscono il SRAA, di statine e di acido acetil salicilico costituisce la strategia ottimale per ridurre significativamente l'incidenza di complicanze micro- e macrovascolari nel paziente diabetico microalbuminurico (Fig. 2) (54).

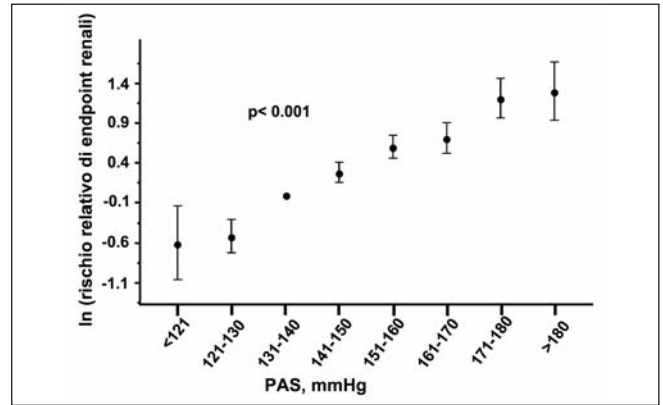


Fig. 3 - Effetto renoprotettivo del controllo pressorio nei pazienti con diabete tipo 2 e nefropatia conclamata (prevenzione terziaria) (62). PAS, Pressione Arteriosa Sistolica.

### PREVENZIONE TERZIARIA

Va ricordato che per valori di filtrato glomerulare inferiori a 60 mL/min è di norma necessario sostituire gli ipoglicemizzanti orali, in particolare fenformina e metformina, con la terapia insulinica.

Allo stadio di nefropatia clinica un intensivo controllo glicemico non sembra influenzare significativamente l'andamento della nefropatia, anche se studi non controllati suggeriscono un suo ruolo favorevole (55-57). Recentemente uno studio d'intervento ha dimostrato un significativo effetto di un controllo glicemico ottimale nel rallentare il declino del filtrato glomerulare (58). È stato anche documentato che dieci anni di euglicemia, ottenuta dopo trapianto di pancreas, fanno regredire lesioni glomerulari diabetiche avanzate (59).

Nei pazienti con nefropatia clinica l'ipertensione e la proteinuria rappresentano i fattori determinanti nell'accelerare il declino del filtrato e nel favorire la progressione verso l'ESRD. Dati emersi da studi longitudinali su pazienti con diabete tipo 1 e tipo 2 dimostrano una stretta correlazione tra caduta del filtrato e valori pressori (60, 61). Studi condotti nel diabete tipo 1 evidenziano come livelli pressori di 135/85 mmHg o inferiori riescano a rallentare il declino del filtrato indipendentemente dalla classe di farmaci antiipertensivi utilizzati. Una metanalisi di 9 studi longitudinali condotti su pazienti con diabete tipo 1 in trattamento con farmaci antiipertensivi appartenenti a classi diverse, evidenzia il ruolo determinante della riduzione della PA nel ridurre il declino del filtrato glomerulare indipendentemente dal tipo di farmaco utilizzato (12). Per quanto riguarda l'effetto renoprotettivo delle diverse classi di farmaci antiipertensivi lo studio di Lewis et al. ha dimostrato che, nei pazienti affetti da diabete tipo 1 e nefropatia, l'uso di ACE-inibitore in aggiunta alla terapia convenzionale riduce

significativamente il rischio di ESRD e di mortalità (14). Anche se altri studi non hanno confermato questi risultati, gli ACE-inibitori sono tuttavia da considerarsi il trattamento antiipertensivo di prima scelta, almeno nei pazienti con creatininemia  $< 3$  mg/dL. Questa scelta è basata, non solo sul loro effetto renoprotettivo, ma anche sull'assenza di effetti negativi sul metabolismo glico-lipidico e sulla loro buona tollerabilità (12, 39). Nel diabete tipo 2 un'analisi secondaria dell'IDNT ha dimostrato che più bassi sono i valori di PA sistolica, minore è il rischio di progressione del danno renale. L'effetto renoprotettivo ottimale si osserva per valori di pressione sistolica compresi tra 120 e 130 mmHg, mentre non si registra nessun ulteriore beneficio al di sotto di 120 mmHg. (Fig. 3) (62). Nel diabete tipo 2 gli studi indirizzati a valutare gli effetti delle diverse classi di farmaci antiipertensivi non hanno dimostrato un sicuro effetto renoprotettivo degli ACE-inibitori (29, 45, 63, 64). Infine due studi su ampia casistica (IDNT e RENAAL) hanno dimostrato che, a parità di controllo pressorio, l'uso di ARB è più efficace della terapia convenzionale o del calcio antagonista diidropiridinico nel rallentare la progressione della nefropatia (65, 66).

Anche le variazioni della proteinuria sono un importante fattore di progressione del danno renale. Nel diabete tipo 2, i risultati dello studio RENAAL hanno dimostrato che le modificazioni dell'albuminuria nei primi 6 mesi di terapia erano significativamente correlate al grado di renoprotezione: una riduzione del 50% si associava ad una riduzione del 45% del rischio di ESRD nel *follow-up* successivo (67). Inoltre, in un'analisi secondaria dell'IDNT, l'incidenza cumulativa di insufficienza renale a 3 anni era 9.6% nei pazienti con una riduzione della proteinuria superiore a 50%, 26.2% in quelli con una riduzione compresa tra 0 e 50%, 34.5% in quelli con un incremento della proteinuria fino al 50%, e 38% in quei pazienti con un incremento della proteinuria superiore al 50% (16).

## CONCLUSIONI

Le strategie ad oggi disponibili per prevenire o rallentare la progressione del danno renale in corso di diabete mellito si basano sullo stretto controllo glicemico, sul controllo pressorio ottimale, sulla riduzione della proteinuria e sull'inibizione del SRAA. Questo approccio dovrebbe essere applicato alla popolazione diabetica, considerando che l'intervento multifattoriale rappresenta la strategia ottimale per ridurre le complicanze sia micro- che macrovascolari correlate al diabete. Tuttavia le evidenze che emergono dai grandi *trial* clinici, in cui la terapia è ottimizzata, dimostrano che la reno- e la cardioprotezione conferite sono solo parziali.

È pertanto fondamentale proseguire nello studio di nuove strategie terapeutiche utilizzando anche associazioni di farmaci (sulodexide, pentossifillina, glitazoni, statine, associazione ACE-inibitori/ARB, associazione ACE-inibitori/ARB/antialdosteronici) volte a conseguire la più adeguata ed efficace protezione sia renale sia cardiovascolare in corso di diabete.

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

## RIASSUNTO

*La nefropatia diabetica è attualmente la causa più importante di insufficienza renale terminale (ESRD) nel mondo occidentale ed è inoltre associata a elevata morbilità e mortalità cardiovascolare. Le strategie di prevenzione e trattamento del danno renale in corso di diabete si basano sullo stretto controllo della glicemia e della pressione arteriosa (PA), sulla riduzione dell'albuminuria/proteinuria e sull'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA).*

*Nel paziente diabetico normoalbuminurico il controllo glicemico ottimale (HbA1c  $< 7.0\%$ ) svolge un ruolo fondamentale nel ridurre il rischio di nefropatia incipiente; nella prevenzione primaria dell'ESRD sono raccomandati valori di PA  $< 130/80$  mmHg. Nello stadio di microalbuminuria, livelli di emoglobina glicosilata  $< 7.0\%$  sembrano ridurre l'incidenza di nefropatia conclamata mentre valori di PA  $< 130/80$  mmHg sono raccomandati. L'inibizione del SRAA si è inoltre dimostrata capace di ridurre l'incidenza di nefropatia conclamata indipendentemente dal controllo pressorio. Gli ACE-inibitori sono il farmaco di scelta nel diabete tipo 1; ACE-inibitori e antagonisti del recettore AT1 dell'angiotensina II (ARB) sono i farmaci di scelta nel diabete tipo 2. Allo stadio di nefropatia clinica un controllo glicemico intensivo non sembra influenzare significativamente l'andamento della nefropatia, mentre il controllo pressorio ottimale e la riduzione della proteinuria svolgono un ruolo determinante nel prevenire il rischio di declino del filtrato e di sviluppo di ESRD. Nel paziente con proteinuria  $< 1$  g/die sono raccomandati valori di PA  $< 130/80$  mmHg mentre valori  $< 120/75$  mmHg rappresentano il target ottimale nel paziente con proteinuria  $\geq 1$  g/die. Gli ACE-inibitori sono i farmaci di scelta per la renoprotezione nel diabete tipo 1; gli ARB sono i farmaci di scelta nel diabete tipo 2. Infine un approccio multifattoriale, basato sullo stretto controllo della glicemia e della PA, sull'inibizione del SRAA, sull'uso di statine e acido acetil salicilico, rappresenta la strategia ottimale per la prevenzione e il trattamento della nefropatia diabetica.*

## BIBLIOGRAFIA

1. Jones CA, Krolewski AS, Rogus J, Xue JL, Collins A, Warram JH. Epidemic of end-stage renal disease in people with diabetes in the United States population: do we know the cause? *Kidney Int* 2005; 67: 1684-91.
2. Viberti GC, Walker JD, Pinto J. Diabetic nephropathy. In: Alberti KGMM, De Fronzo RA, Keen H, Zimmet P, ed. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. John Wiley & Sons Ltd, 1992; 1267-328.
3. Parving HH, Osterby R, Anderson PW, Hsueh WA. Diabetic nephropathy. In: Brenner BM, ed. *The Kidney*, W.B. Saunders, Philadelphia, PA: 1996; 1864-92.
4. Bojestig M, Arnqvist HJ, Hermansson G, Karlberg BE, Ludvigsson J. Declining incidence of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1994; 330: 15-8.
5. Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, et al. Higher incidence of diabetic nephropathy in type 2 than in type 1 diabetes in early-onset diabetes in Japan. *Kidney Int* 2000; 58: 302-11.
6. Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, et al. High incidence of diabetic nephropathy in early-onset Japanese NIDDM patients. *Diabetes Care* 1998; 21: 1080-5.
7. Warram JH, Scott LJ, Hanna LS, et al. Progression of microalbuminuria to proteinuria in type 1 diabetes. Non linear relationship with hyperglycemia. *Diabetes* 2000; 49: 94-100.
8. Hostetter TH. Diabetic nephropathy: Metabolic versus hemodynamics considerations. *Diabetes Care* 1992; 15: 1205-15.
9. Estacio RO, Schrier RW. Diabetic nephropathy: pathogenesis, diagnosis, and prevention of progression. *Adv Intern Med* 2001; 46: 359-408.
10. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
11. Mangili R, Deferrari G, Di Mario U, et al. Arterial hypertension and microalbuminuria in IDDM: The Italian microalbuminuria study. *Diabetologia* 1994; 37: 1015-24.
12. Deferrari G, Ravera M, Berruti V. Treatment of diabetic nephropathy in its early stages. *Diabetes Metab Res Rev* 2003; 19: 101-14.
13. 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.
14. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-62.
15. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2170-9.
16. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 281-7.
17. Wolf G, Ziyadeh FN. Molecular mechanisms of diabetic renal hypertrophy. *Kidney Int* 1999; 56: 393-405.
18. Mogensen KE. *The kidney and hypertension in diabetes mellitus* 2nd ed. Kluwer Academic Publishers, Boston 1994.
19. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effects 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.
20. 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.
21. UK Prospective Study Group (UKPDS). 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: 837-53.
22. 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.
23. Ravid M, Brosh D, Levi Z, Bar-Dayan Y, Ravid D, Rachmani R. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1998; 128: 982-8.
24. The EUCLID study group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 1997; 349: 1787-92.
25. Lacourciere Y, Nadeau A, Poirier L, Tancrede G. Captopril or conventional therapy in hypertensive type II diabetics. *Hypertension* 1993; 21: 786-94.
26. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713-26.
27. 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: 253-9.
28. Chan JC, Ko GT, Leung DH, et al. Long term effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and metabolic control in hypertensive type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2000; 57: 590-600.
29. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Shrier R. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 (Suppl. 2): B54-64.
30. Baba S, The J- Mind Study Group. Nifedipine and enalapril equally reduce the progression of nephropathy in hypertensive type 2 diabetics. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 54: 191-201.
31. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusagan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisan R, Dodesini AR, Remuzzi G, Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941-51.
32. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. *Am J Med* 1985; 78: 785-94.
33. Ballard DJ, Humphrey LL, Melton LJ, et al. Epidemiology of persistent proteinuria in type II diabetes mellitus. *Diabetes* 37: 1988; 405-12.
34. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int* 1995; 47: 1703-20.
35. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Jensen T, Lauritzen T, Deckert T. Effect of improved metabolic control on loss of kidney function in type I (insulin-dependent) diabetic patients: an update of the Steno studies. *Diabetologia* 1991; 34: 164-70.

36. Microalbuminuria Collaborative Study Group, United Kingdom. Intensive therapy and progression to clinical albuminuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *Br Med J* 1995; 311: 973-7.
37. Bojestig M, Arnqvist HJ, Karlberg BE, Ludvigsson J. Glycemic control and prognosis in type I diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* 1996; 19: 313-7.
38. Bangstad HJ, Osterby R, Dahl-Jorgeson K, Berg KJ, Hartmann A, Hassen KF. Improvement of blood glucose control in IDDM patients retards the progression of morphological changes in early diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1994; 37: 483-90.
39. Deferrari G, Cavallo Perin P, Di Paolo S, et al. Linee guida per la diagnosi e la terapia della nefropatia diabetica. *G Ital Nefrol* 2003; 20 (Suppl. 24): S96-108.
40. Derby L, Warram JH, Laffel LMB, Krolewsky AS. Elevated blood pressure predicts the development of persistent proteinuria in the presence of poor glycemic control, in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 1989; 15: 320-6.
41. Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D, Levy Z, Rachmany 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.
42. Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L, Wang JG, Efstratopoulos AD, Birkenhager WH, de Leeuw PW, Leonetti G, Nachev C, Rodicio JL, Tuomilehto J, Fagard R, Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. *Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. J Hypertens* 2001; 19: 511-9.
43. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type II diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
44. Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993; 118: 577-81.
45. Lebovitz HE, Wiegmann TB, Cnaan A, et al. Renal protective effects of enalapril in hypertensive NIDDM: Role of baseline albuminuria. *Kidney Int* 1994; 45 (Suppl. 45): 150-5.
46. Sano T, Hotta N, Kawamura TM, et al. Effects of long-term enalapril treatment on persistent microalbuminuria in normotensive type 2 diabetic patients: result of a 4-year, prospective, randomized study. *Diabet Med* 1996; 13: 120-4.
47. The Microalbuminuria Captopril Study Group. Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996; 39: 587-93.
48. Ahmad J, Siddiqui MA, Ahmad H. Effective postponement of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* 1997; 20: 1576-81.
49. Crepaldi G, Carta Q, Deferrari G, Mangili R, Navalesi R, Santeusano F, Spalluto A, Vanasia A, Villa GM, Nosadini R, The Italian Microalbuminuria Study Group in IDDM. Effects of lisinopril and nifedipine on the progression to overt albuminuria in IDDM patients with incipient nephropathy and normal blood pressure. *Diabetes Care* 1998; 21: 104-10.
50. Penno G, Chaturvedi N, Talmud PJ, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphism on progression of renal disease and the influence of ACE inhibition in IDDM patients: findings from the EUCLID Randomized Controlled Trials. *EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in IDDM. Diabetes* 1998; 47: 1507-11.
51. Mathiesen ER, Hommel E, Hansen HP, Smidt UM, Parving HH. Randomised controlled trial of long term efficacy of captopril on preservation of Kidney function in normotensive patients with insulin dependent diabetes and microalbuminuria. *BMJ* 1999; 319: 24-5.
52. The ATLANTIS Study Group. Low dose ramipril reduces microalbuminuria in type 1 diabetic patients without hypertension. *Diabetes Care* 2000; 23: 1823-9.
53. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Amer 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.
54. Gaede 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.
55. Nyberg G, Blohme G, Norden G. Impact of metabolic control in progression of clinical diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1987; 30: 82-6.
56. Parving HH, Rossing P, Hommel E, Smidt UM. Angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy: Ten years' experience. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 99-107.
57. Mulec H, Blohme G, Grande B, Bjorck S. The effect of metabolic control on rate of decline in renal function in insulin-dependent diabetes mellitus with overt diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 651-5.
58. Dailey GE, Boden GH, Creech RH, et al. Effects of pulsatile intravenous insulin therapy on the progression of diabetic nephropathy. *Metabolism* 2000; 49: 1491-5.
59. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *New Engl J Med* 1998; 339: 69-75.
60. Hasslacher C, Bostedt-Kiesel A, Kempe HP, Wahl P. Effect of metabolic factors and blood pressure on kidney function in proteinuric type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 36: 1051-6.
61. Rossing P, Hommel E, Smidt UM, Parving HH. Impact of arterial blood pressure and albuminuria on the progression of diabetic nephropathy in IDDM patients. *Diabetes* 1993; 42: 715-9.
62. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, 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.
63. Nielsen FS, Rossing P, Gall MA, Skott P, Smidt M, Parving HH. Long-term effects of lisinopril and atenolol on kidney function in hypertensive non-insulin-dependent diabetic subjects with diabetic nephropathy. *Diabetes* 1997; 46: 1182-8.
64. Fogari R, Zoppi A, Corradi L, Mugellini A, Lazzari P, Preti P. Long-term effects of ramipril and nitrendipine on albuminuria on hypertensive patients with type II diabetes and impaired renal function. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 47-53.
65. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I, Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
66. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snappin SM, Zhang Z, Shahinfar S, RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.
67. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004; 65: 2309-20.