

Farmaci antipertensivi per la prevenzione della progressione delle nefropatie croniche: Linea Guida

L. Del Vecchio, C. Manno, P. Ravani, L. De Nicola, B. Cianciaruso

Antihypertensive agents for the prevention of chronic kidney disease progression: guideline from the Italian Society of Nephrology

Background. The current 3rd edition of the Italian Society of Nephrology guidelines has been drawn up to summarize evidence of key intervention issues on the basis of systematic reviews (SR) of randomized trials (RCT) or RCT data only. In the present guideline, evidence of the use of antihypertensive agents to prevent chronic kidney disease progression (CKD) is presented.

Methods. SR of RCT and RCT on antihypertensive agents used to prevent CKD progression were identified referring to a Cochrane Library and Renal Health Library search (2005 update).

Results. Seven SR and 26 further RCT were found addressing this intervention issue. Methodological quality of available RCT was suboptimal according to current methodological standards. Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE-I) are associated with significant effects on the prevention of CKD progression in non-diabetic and diabetic patients (evidence from SR). Angiotensin receptor blockers (ARB) are as effective as ACE-I in delaying CKD progression in diabetic and non-diabetic patients (evidence from SR). Dihydropyridine and non-dihydropyridine calcium antagonists have not been found to significantly affect proteinuria and CKD progression (evidence from SR). Combination therapy with ACE-I and ARB is associated with a significant reduction in the risk of CKD progression and proteinuria, but long term data are only available in patients with non-diabetic nephropathy (evidence from RCT).

Conclusion. Available evidence of renal protection suggest that ACE-I and ARB should be recommended in CKD patients (diabetic and non-diabetic nephropathy). Further studies are necessary to test the effectiveness of other antihypertensive agents or combination therapy. (*G Ital Nefrol* 2007; 24 (Suppl. 37): S64-82)

KEY WORDS: Antihypertensive agents, Chronic kidney disease, Diabetic kidney disease

PAROLE CHIAVE: Farmaci antipertensivi, Nefropatie croniche, Nefropatia diabetica

LINEA GUIDA

Terapia con ACE inibitori (ACE-I)

Nefropatie non diabetiche. La terapia con ACE-I rallenta in modo significativo la progressione delle nefropatie croniche verso l'uremia terminale o "end stage renal disease" (ESRD) e riduce significativamente la proteinuria, anche in assenza d'ipertensione arteriosa (livello di evidenza 2).

Nefropatia diabetica

a) **Progressione del danno renale.** La terapia con ACE-I riduce il rischio di progressione della nefropatia, definita come raddoppio della creatininemia o ESRD (livello 1). Tale effetto sembra essere di modesta entità.

b) **Progressione da micro- a macroalbuminuria.** La terapia con ACE-I riduce significativamente il rischio di progressione da micro- a macroalbuminuria (livello 1).

c) **Regressione da micro- a normoalbuminuria.** La terapia con ACE-I aumenta significativamente la probabilità di regressione da micro- a normoalbuminuria (livello 1).

La mancanza di un'analisi separata per tipo di diabete non consente di effettuare raccomandazioni specifiche al diabete di tipo 1 o 2.

Terapia con sartani

Nefropatie non diabetiche

La terapia con sartani sembra avere un'efficacia analoga all'ACE-I nel rallentare la progressione delle nefropatie croniche non diabetiche verso l'ESRD e nel ridurre la proteinuria (livello 2).

Nefropatia diabetica

a) *Progressione del danno renale.* La terapia con sartani riduce significativamente il rischio di progressione della nefropatia, definita come raddoppio della creatinemia o ESRD (livello 1).

b) *Progressione da micro- a macroalbuminuria.* La terapia con sartani riduce significativamente il rischio di progressione da micro- a macroalbuminuria (livello 1).

c) *Regression da micro- a normoalbuminuria.* La terapia con sartani aumenta significativamente la probabilità di regression da micro- a normoalbuminuria (livello 1).

Gli effetti tra ACE-I e sartani sembrano sovrapponibili. La Linea Guida è stata ottenuta da studi sul diabete di tipo 2.

Terapia con calcio-antagonisti

I calcio-antagonisti non diidropiridinici sembrano ridurre significativamente la proteinuria [(analisi non aggiustata) (livello 1)]; non ci sono dati attendibili sulla progressione del danno renale.

I calcio-antagonisti diidropiridinici non hanno effetto significativo sulla proteinuria né sulla progressione delle nefropatie (livello 1).

Terapie di associazione

L'associazione ACE-I e sartani riducono significativamente la progressione delle nefropatie croniche e la proteinuria [(dati a lungo termine solo nelle nefropatie non diabetiche) (livello 2)]. L'associazione ACE-I e calcio-antagonisti rispetto ai farmaci in monoterapia non sembra avere effetto aggiuntivo sulla proteinuria, né sulla progressione nelle nefropatie non diabetiche; è possibile un effetto sulla proteinuria nella nefropatia diabetica (livello 2).

Premesse

L'ipertensione arteriosa è una condizione ad elevata prevalenza nei pazienti con nefropatia cronica. Rispetto alla popolazione generale, questi soggetti si caratterizzano per una maggiore difficoltà nell'ottenere un adeguato controllo dei valori pressori e per la necessità di utilizzare per tale scopo un numero maggiore di farmaci antipertensivi. In Italia non esistono stime precise sulla prevalenza dell'insufficienza renale cronica (IRC) in fase conservativa e di conseguenza sulla prevalenza d'ipertensione arteriosa in questa popolazione. Il controllo dell'ipertensione arteriosa e/o l'utilizzo di farmaci antipertensivi rappresenta uno dei principali interventi terapeutici nei pazienti con nefropatie croniche, in quanto, come nella popolazione generale, importante per prevenire gli eventi cardiovascolari, ed inoltre in grado di rallentare la progressione delle nefropatie stesse. Tale effetto è in parte dipendente dalla riduzione della proteinuria secondaria alla riduzione dei valori pressori, in parte da uno specifico effetto antiproteinurico proprio di alcune classi di farmaci antipertensivi e parzialmente indipendente dall'azione sulla pressione arteriosa.

Lo scopo di questa Linea Guida è stato quello di esaminare i dati oggi disponibili sull'efficacia dei diversi farmaci antipertensivi e della loro associazione sulla progressio-

ne del danno renale nei pazienti con nefropatia cronica sia diabetica che non diabetica, sulla base dell'evidenza che deriva dalle revisioni sistematiche (livello di evidenza 1) e dagli studi randomizzati controllati [(RCT) (livello 2)]; sono stati selezionati gli studi che valutavano sia "hard endpoints", quali morte, uremia terminale o "end stage renal disease" (ESRD), sia "surrogate endpoints", quali raddoppio della creatinina sierica rispetto al basale, riduzione del filtrato glomerulare (GFR), variazioni della creatinemia, proteinuria ed escrezione urinaria di albumina/proteine. La popolazione d'interesse di questa Linea Guida è rappresentata dai pazienti con nefropatia cronica di stadio I-IV secondo la classificazione proposta dalle Linee Guida K-DOQI della "National Kidney Foundation" ed i pazienti con nefropatia diabetica (diabete di tipo 1 e 2) in fase microalbuminurica (microalbuminuria tra 20 e 200 µg/min o tra 30 e 300 mg/die) o conclamata (albuminuria > 300 mg/die o proteinuria > 500 mg/die).

Strategia di ricerca bibliografica

La ricerca è stata effettuata utilizzando una stringa generica contenente i termini "antihypertensive OR blood pressure" mediante le banche dati Medline e con il ricor-

so alla *Renal Health Library* (<http://www.update-software.com/Publications/renal/>) prodotta dal *Cochrane Renal Group*, che contiene il più aggiornato elenco degli RCT prodotti in Nefrologia, Dialisi e Trapianto. Questo elenco deriva da ricerche bibliografiche condotte in *Medline*, *Embase*, numerosi altri *database* di studi clinici e la ricerca bibliografica manuale negli Atti dei principali Congressi di interesse Nefrologico e nelle pagine di bibliografia degli RCT inclusi in revisioni sistematiche di tipo *Cochrane*. Infine la ricerca bibliografica è stata completata manualmente, facendo uso di Riviste Scientifiche, Atti Congressuali ed altre Linee Guida. I limiti temporali della ricerca sono stati dal gennaio 1977 al novembre 2005.

Evidenza disponibile

La ricerca bibliografica ha permesso di individuare 1093 RCT, 41 revisioni *Cochrane* nella *Renal Health Library* e 19 Meta-Analisi non-*Cochrane*. Sono stati esclusi gli studi con un *follow-up* inferiore a 6 mesi. L'analisi dei singoli lavori ha portato alla selezione di 6 studi di meta-analisi, una revisione sistematica *Cochrane* e 26 RCT pubblicati dopo le meta-analisi considerate o che si riferiscono a quesiti non presi in considerazione da queste. Le caratteristiche di tutti gli studi analizzati in questa Linea Guida sono riportate nelle rispettive Tabelle.

Descrizione degli studi

Questa Linea Guida ha utilizzato la classica metodologia e strategia di ricerca generata dal gruppo *Cochrane* per individuare revisioni sistematiche, studi di metanalisi e RCT nei diversi *databases* elettronici. Il **quesito di ricerca** è stato: "Qual è l'efficacia di diverse classi di farmaci antipertensivi nel ridurre la proteinuria e la velocità di progressione dell'IRC?" I **pazienti identificati** sono stati i soggetti con nefropatie croniche (stadi I-IV secondo la classificazione K-DOQI) e/o soggetti con nefropatia (sia conclamata che in fase microalbuminurica) secondaria a diabete di tipo 1 e 2. I **gruppi d'intervento e controllo** hanno ricevuto la terapia con il farmaco sperimentale (o con combinazione di più farmaci sperimentali) da soli o con altri farmaci antipertensivi (intervento) rispetto alla terapia con placebo e/o altri farmaci antipertensivi (controllo). Gli **outcomes** considerati sono stati le modificazioni del GFR e della creatininemia, raddoppio della creatininemia rispetto ai valori basali, entità della riduzione della proteinuria rispetto al valore basale, raggiungimento di ESRD o morte.

Sono stati individuati 4 studi di metanalisi (1-4) e 14 RCT (5-18) che rispondevano al quesito sull'efficacia degli ACE-I nelle nefropatie croniche non diabetiche, una revisione *Cochrane* (19), una metanalisi (4) e 4 RCT pubblicati successivamente (20-23) nella nefropatia diabetica. Sono stati individuati 4 RCT (13, 15, 16, 24) pubblicati dal 1998

al 2003 in merito all'efficacia dei sartani nelle nefropatie croniche non diabetiche, mentre nella nefropatia diabetica è stata individuata la revisione *Cochrane* già citata (19) ed un RCT (23) pubblicato successivamente. L'efficacia dei calcio-antagonisti nelle nefropatie croniche è stata valutata da una meta-analisi (25) e da 6 RCT pubblicati successivamente (14, 17, 22, 26-28). Per quanto concerne le terapie di associazione nelle nefropatie croniche, la terapia combinata con ACE-I e sartani è stata analizzata in una meta-analisi (29) pubblicata solo in forma di *abstract* e in 3 RCT (13, 16, 30), mentre quella con ACE-I e calcio antagonista in 6 RCT (6, 11, 31-34) pubblicati tra il 1998 e il 2005.

Qualità degli studi. La valutazione metodologica assume che ogni bias sia minimizzato in un RCT in presenza dei seguenti criteri: a) corretta segretezza della randomizzazione ("*allocation concealment*") dei pazienti prima dell'ingresso formale nello studio; b) adeguato mascheramento dei pazienti, dei clinici e degli *outcome assessors* (*blinding*); c) descrizione delle ragioni e del numero dei "*withdrawals*" e dei "*dropouts*" [perdite al *follow-up* ("*lost to follow-up*")]; d) analisi statistica condotta per intenzione al trattamento ("*intention-to-treat analysis*"). La qualità di tutti gli studi analizzati in questa Linea Guida è riportata nelle rispettive Tabelle.

Analisi statistica. L'analisi statistica ha valutato il rischio relativo [*relative risk*] (RR) con intervalli di confidenza (IC) al 95% e differenza di rischio per gli *outcomes* dicotomici e la differenza pesata tra le medie [*weighted mean difference*] (WMD) con IC al 95% per gli *outcomes* continui. Alcuni *outcomes* dicotomici sono stati analizzati con il *test* del Chi-quadro.

Risultati

ACE inibitori nelle nefropatie non diabetiche (Tab. I)

L'evidenza più importante proviene dal gruppo "*AIPRD Study*", che ha raccolto in uno studio di metanalisi 1860 pazienti con nefropatie non-diabetiche, provenienti da 11 RCT (1). Dopo un *follow-up* medio di 2.2 anni, una percentuale significativamente inferiore di pazienti trattati con ACE-I rispetto ai controlli ha raggiunto l'uremia terminale, l'*endpoint* combinato di raddoppio della creatininemia o uremia terminale, e quello combinato di uremia terminale o morte. L'ACE-I determinava anche una maggiore riduzione della proteinuria. Recentemente è stata pubblicata una sottoanalisi dei pazienti con malattia renale policistica proveniente da questo *pool* di pazienti (35). Durante un *follow-up* medio di 2.3 anni si è avuta la progressione dell'IRC in 50/142 pazienti: 20 (29%) trattati con ACE-I e 30 (41%) del gruppo di controllo; tale differenza non era statisticamente significativa, forse a causa della scarsa numerosità.

In precedenza sono state pubblicate 3 meta-analisi. La prima è quella di Giatras et al. (2), che contiene i dati rela-

TABELLA I - CARATTERISTICHE DI 4 METANALISI, 1 REVISIONE COCHRANE E 20 RCT SULL'UTILIZZO DI ACE-I, SARTANI E LORO ASSOCIAZIONE NELLE NEFROPATIE CRONICHE DIABETICHE E NON DIABETICHE

Autore ed anno	Metodi	Partecipanti	Interventi	Outcomes e Risultati	Note
Jafar TH, 2001 (1)	Metanalisi (dati dei singoli pazienti con almeno un anno di <i>follow-up</i>)	11 RCT; 1860 pz con nefropatie non diabetiche, ipertensione arteriosa (92%), creatinemia 2.0 ± 1.2 mg/dL Withdrawals: 387 pz (22% in ACE-I, 19.6% nei controlli)	Terapia antipertensiva con ACE-I (983 pz) vs terapia antipertensiva senza ACE-I (963 pz)	ESRD: 70/983 (7.4%) in ACE-I vs 106/983 (11.6%) nei controlli (p=0.002); RR non aggiustato 0.63; IC 95% 0.47-0.85 ESRD + raddoppio creatinemia: 89/983 (9.5%) in ACE-I vs 134/983 (14.7%) nei controlli (p=0.001); RR non aggiustato 0.64; IC 95% 0.51-0.80	Nel gruppo ACE-I riduzione maggiore della PAS media di 4.5 mmHg (IC 95% 3.0-6.1) e della PAD media di 2.3 mmHg (IC 95% 1.4-3.2)
Kshirsagar AV, 2000 (4)	Metanalisi (studi con almeno un anno di <i>follow-up</i>)	16 RCT; 9 RCT in diabetici con microalbuminuria; 7 RCT in 1389 pazienti proteinurici con IRC (30% diabetici)	642 pz Terapia antipertensiva contenente ACE-I vs terapia antipertensiva senza ACE-I o placebo	Progressione a macroalbuminuria: 24/326 (7.4%) in ACE-I vs 75/316 (23.7%) nel gruppo placebo; RR 0.35; IC 95% 0.24-0.53 Raddoppio creatinemia o ESRD: 115/700 (16%) in ACE-I vs 193/689 (28%) nei controlli; RR 0.60; IC 95% 0.49-0.73	Studi eterogenei
Giatras I, 1997 (2)	Metanalisi (studi con almeno un anno di <i>follow-up</i>)	10 RCT, 1594 pz con nefropatie non diabetiche, ipertensione arteriosa (dato non disponibile), creatinemia 1.0-4.4 mg/dL. Withdrawals: 313 pz (20.9% in ACE-I, 18.2% nei controlli)	1594 pz con nefropatie non diabetiche, ipertensione arteriosa (dato non disponibile), creatinemia 1.0-4.4 mg/dL. Terapia antipertensiva contenente ACE-I (806 pz) vs terapia antipertensiva senza ACE-I (788 pz)	ESRD: 52/806 (6.4%) in ACE-I vs 72/788 (2.1%) nei controlli; RR 0.70; IC 95% 0.51-0.97 Morte: 17/806 (2.1%) in ACE-I vs 12/788 (1.5%) nei controlli; RR 1.24; IC 95% 0.55-2.83	

segue

TABELLA 1 - CARATTERISTICHE DI 4 METANALISI, 1 REVISIONE COCHRANE E 20 RCT SULL'UTILIZZO DI ACE-I, SARTANI E LORO ASSOCIAZIONE NELLE NEFROPATIE CRONICHE DIABETICHE E NON DIABETICHE (segue)

Autore ed anno	Metodi	Partecipanti	Interventi	Outcomes e Risultati	Note
Gansevoort RT, 1995 (31)	Metanalisi	41 RCT, 1124 pazienti (558 con nefropatia non diabetica)	Terapia antipertensiva contenente ACE-I vs terapia antipertensiva senza ACE-I	Riduzione proteinuria: significativamente maggiore con ACE-I (-39,9%; IC 95% da -42,8 a -36,8%) rispetto a -17,0% (IC 95% da -19,0 a -15,1%) nei controlli	Analoga riduzione PA nei due gruppi
Elung-Jensen T, 2005 (18)	RCT; Ac: non chiaro; B: no W: menzionati; Analisi ITT: no	40 pz con nefropatie croniche (5 con nefropatia diabetica), PA > 135/85 mmHg, GFR mediano 17 (6-35) mL/min/1,73 m ² PA > 135/85	Alte vs basse concentrazioni plasmatiche di Enalaprilat rispetto a dosaggi equivalenti di Enalapril	clearance del 51Cr-EDTA, slope del GFR nel tempo, proteinuria Dati solo per Enalaprilat	Popolazione eterogenea Durata dello studio: 12 mesi
Del Vecchio L, 2004 (17)	RCT; Ac: non chiaro; B: sì ma non spiegato W: menzionati; Analisi ITT: sì	136 pz con nefropatie croniche non diabetiche; Crcl 20-60 mL/min e/o creatinemia 1,5-3,0 mg/dL	Enalapril (69 pz) 10-20 mg/die vs Manidipina (67 pz) 10-20 mg/die Durata dello studio: 6 mesi	Riduzione proteinuria: Enalapril (da 1,37 ± 1,45 g/die a 1,00 ± 1,55 g/die), Manidipina (da 1,60 ± 1,59 a 1,62 ± 1,79 g/die) Funzionalità renale: nessuna differenza	Endpoint primario: variazione PA. Riduzione maggiore nel gruppo Enalapril
Matsuda H, 2003 (15)	RCT; Ac: non chiaro; B: no W: non menzionati; Analisi ITT: non chiara	52 pz con nefropatie croniche non diabetiche, ipertensione, proteinuria 0,3 g/die; Clcr > 30 mL/min	ACE-I (Trandolapril 1 mg/die o Perindopril 2 mg/die) (27 pz) vs Losartan 25 mg/die o candesartan 4 mg/die (25 pz) Follow-up: 6 mesi	Proteinuria: non modificazioni proteinuria se lieve. Nei pazienti con proteinuria moderata: ACE-I riduzione 54 ± 7%; Sartanici riduzione 41 ± 6%.	I due sartanici sono sotto-dosati; disegno poco chiaro
				Variazioni Clcr: nessuna differenza	

segue

TABELLA 1 - CARATTERISTICHE DI 4 METANALISI, 1 REVISIONE COCHRANE E 20 RCT SULL'UTILIZZO DI ACE-I, SARTANI E LORO ASSOCIAZIONE NELLE NEFROPATIE CRONICHE DIABETICHE E NON DIABETICHE (segue)

Autore ed anno	Metodi	Partecipanti	Interventi	Outcomes e Risultati	Note
Hayashi K, 2003 (14)	RCT; Ac: non chiaro; B: no; W: menzionati; Analisi ITT: no	68 pz con nefropatie croniche non diabetiche, creatinemia 1.5-3.0 mg/dL e PA > 140/90 mmHg	ACE-I (Enalapril 2.5 mg/die o Lisinopril 5 mg/die o Irnidapril, 5 mg/die) (30 pz) vs Efonidipine (20 mg/die) (38 pz) Follow-up: 12 mesi	Variazione Clcr: nessuna differenza. Proteinuria: Riduzione se basale >1 g/die (ACE-I, da 3.0 ± 0.4 a 2.0 ± 0.5 g/die; Efonidipine, da 2.7 ± 0.3 a 2.1 ± 0.3 g/die)	Riduzione analoga della pressione arteriosa. Gruppo eterogeneo di farmaci per gli ACE-I
Segura J, 2003 (13)	RCT; Ac: non chiaro; B: no; W: menzionati; Analisi ITT: no	36 pz con nefropatie croniche, PA > 140/90, proteinuria > 1.5 g/die, GFR 11-80 mL/min/1.73 m ²	Benazapril (12 pz) vs Valsartan (12 pz) vs associazione dei due (12 pz) Follow-up: 6 mesi	Variazioni proteinuria: riduzione di 0.5±1.7 con benazapril 1.2±2.0 con valsartan, 2.5±1.8 g/die (p< 0.05) con l'associazione	Scarsa numerosità del campione
van Dijk M, 2003 (12)	RCT; Ac: non chiaro; B: sì, solo per i normotesi; W: menzionati; Analisi ITT: no	89 pz con malattia renale policistica autosomica dominante, creatinemia < 225 µmol/L	Enalapril 5-10 mg/die (32 pz) vs placebo nei normotesi (29 pz); Enalapril 20 mg/die (13 pz) vs Atenololo 100 mg/die (29 pz) Follow-up: 3 anni	Variazioni clearance inulina: nei normotesi riduzione analoga nei due gruppi (-7 ± 3 vs -9 ± 1 mL/min); negli ipertesi riduzione analoga nei due gruppi	
PROCOPA Study Group, 2002 (11)	RCT; Ac: non chiaro; B: sì; W: menzionati; Analisi ITT: sì	125 pz con nefropatie croniche non diabetiche, Clcr ≥ 50 mL/min, proteinuria > 1.0 g/die, PA > 130/85 mmHg	Trandolapril 2 mg/die (30 pz), Atenololo 50 mg/die (31 pz), Verapamil 240 mg/die (29 pz), Verapamil + Trandolapril (29 pz) Follow-up: 6 mesi	Variazioni proteinuria: riduzione con Trandolapril (40.2%; IC 95% 24.3-56.2) e associazione Verapamil + Trandolapril (48.5%; IC 95% 31.7-64.3).	Pochi pazienti per singolo gruppo, riduzione pressoria inferiore nel gruppo Verapamil
Wright JT, 2002 (10)	RCT (disegno 3 x 2 fattoriale); Ac: non chiaro; B: sì; W: menzionati; Analisi ITT: sì	1094 pz con nefropatia ipertensiva, GFR 20-65 mL/min/1.73 m ²	Ramipril 2.5 - 10 mg/die (463 pz) vs Metoprololo 50-200 mg/die (441 pz) vs Amlodipina 5-10 mg/die (217 pz) Follow-up: da 3 a 6.4 anni	Variazione slope GFR: nessuna differenza tra i tre gruppi. End-point composito di riduzione del GFR basale ≥50% (o ≥25 %) mL/min/1.73 m ² , ESRD o morte: Ramipril riduzione RR 22% (IC 95% 1-38; p = 0.04) e 38% (IC 95% 14-56; P = 0.004) rispetto a Metoprololo e Amlodipina	Popolazione di Afro-Americani, scarsa applicabilità alla popolazione italiana

segue

TABELLA 1 - CARATTERISTICHE DI 4 METANALISI, 1 REVISIONE COCHRANE E 20 RCT SULL'UTILIZZO DI ACE-I, SARTANI E LORO ASSOCIAZIONE NELLE NEFROPATIE CRONICHE DIABETICHE E NON DIABETICHE (segue)

Autore ed anno	Metodi	Partecipanti	Interventi	Outcomes e Risultati	Note
Giri S, 2002 (9)	RCT; Ac: non chiaro; B: no; W: menzionati; Analisi ITT: no	30 pz con GN membranoproliferativa, ipertensione, C1cr 30-80 mL/min, creatinemia 1.2-3.0 mg/dL	Enalapril 10 mg/die (10 pz) vs Nifedipina 30 mg/die (10 pz) vs controlli (10 pz) Follow-up: 9 mesi	Variazioni creatinemia: Enalapril riduzione da 1.72 ± 0.45 a 1.24 ± 0.58 mg/dL; Nifedipina: non significative Variazioni proteinuria: Enalapril riduzione da 3.3 ± 1.0 a 1.6 ± 1.1 g/die; Nifedipina aumento da 3.0 ± 1.3 a 3.9 ± 0.4 g/die ($p < 0.01$)	Popolazione selezionata, scarsa numerosità
Hertlitz H, 2001 (8)	RCT; Ac: sì; B: no W: menzionati; Analisi ITT: sì	165 pz con nefropatie croniche non diabetiche, PAD ≥ 95 mm Hg, GFR medio ≈ 40 mL/min/1.73m ²	Ramipril 2.5 - 20 mg/die (54 pz) vs Felodipina 2.5-20 mg/die (54 pz) vs associazione dei due (2.5-10 mg/die) (51 pz) Follow-up: ≈ 2 anni	Variazioni clearance iohexole e proteinuria Progressione più lenta con la terapia di associazione rispetto a Felodipina ma non Ramipril; tendenza all'aumento della proteinuria in Felodipina e alla riduzione in Ramipril e in associazione	Scarsa numerosità dei pazienti nei singoli gruppi
Marin R, 2001 (7)	RCT; Ac: non chiaro; B: no; W: menzionati; Analisi ITT: sì	241 pz con nefropatie non diabetiche, PAD ≥ 95 . GFR 37 ± 20 mL/min/1.73m ²	Fosinopril 10-30 mg/die (129 pz) vs Nifedipina GITS 30-60 mg/die (112 pz) Follow-up minimo: 3 anni	Raddoppio della creatinemia o ESRD: Fosinopril: 27/127 (21%) vs Nifedipina GITS 40/112 (36%); RR 0.47; IC 95% 0.26-0.84; p=0.01 Variazione proteinuria: riduzione media del 57% con Fosinopril, aumento del 7% con Nifedipina	

segue

TABELLA 1 - CARATTERISTICHE DI 4 METANALISI, 1 REVISIONE COCHRANE E 20 RCT SULL'UTILIZZO DI ACE-I, SARTANI E LORO ASSOCIAZIONE NELLE NEFROPATIE CRONICHE DIABETICHE E NON DIABETICHE (segue)

Autore ed anno	Metodi	Partecipanti	Interventi	Outcomes e Risultati	Note
Petersen L.J, 2001 (6)	RCT; Ac: non chiaro; B: si; W: non menzionati; Analisi ITT: non chiara	60 pz con nefropatie non diabetiche; Clcr \approx 30 mL/min	Spirapril 6 mg/die (20 pz) vs Isradipina 5 mg/die (20 pz) vs Spirapril 3 mg + Isradipina 2.5 mg/die (20 pz) Follow-up: 21 mesi	GFR (<i>clearance</i> 51Cr-EDTA): riduzione media di -0.32 mL/min/mese/1.73 m ² con Spirapril, -0.58 mL/min/mese/1.73 m ² con Isradipina e -0.14 mL/min/mese/1.73 m ² nel gruppo di associazione (p = 0.38)	Scarsa numerosità del campione, non analizzata la proteinuria
Kumagai H, 2000 (5)	RCT; Ac: non chiaro; B: no; W: menzionati; Analisi ITT: no	72 pz con nefropatie non diabetiche, PA > 140/90 mm Hg; creatininemia 1.5-4.0 mg/dL	ACE-I (Enalapril 5-10 mg/die o Captopril 37.5 mg/die) (27 pz) vs Amlodipina 2.5-5.0 mg/die (22 pz) Follow-up: 1 anno	GFR (<i>clearance</i> 51Cr-EDTA): nessuna differenza tra i due gruppi	Analisi effettuata solo su 16 pazienti in Amlodipina e 12 in ACE-I, usati ACE-I diversi
Strippoli GF, 2004 (19)	Revisione <i>Cochrane</i> (studi con almeno 6 mesi di <i>follow-up</i>)	43 RCT nella Nefropatia diabetica a qualsiasi stadio; ACE-I vs placebo (36 RCT, 4008 pz), Sartani vs placebo (4 RCT, 3331 pz), ACE-I vs Sartani (3 RCT, 206 pz)	Terapia antipertensiva contenente ACE-I o Sartani rispetto a terapia antipertensiva senza ACE-I e Sartani e placebo o non trattamento	ACE-I vs placebo o non trattamento ESRD: RR 0.64; IC 95% 0.40 - 1.03; Raddoppio creatinemia: RR 0.60; IC 95% - 0.34-1.05; Progressione a macroalbuminuria: RR 0.45; IC 95% 0.28-0.71; Reggressione microalbuminuria: RR 3.42; IC 95% 1.95-0.99; Sartani vs placebo o non trattamento ESRD: RR 0.78; IC 95% 0.67-0.91; Raddoppio creatinemia: RR 0.79; IC 95% 0.67-0.93; Progressione a macroalbuminuria: RR 0.49; IC 95% 0.32-0.75 Reggressione microalbuminuria: RR 1.42; IC 95% 1.05-1.93	9 RCT, 1907 pz 8 RCT, 1868 pz 16 RCT, 2010 pz 15 RCT, 1888 pz 3 RCT, 3251 pz 3 RCT, 761 pz 3 RCT, 761 pz 2 RCT, 670 pz

segue

TABELLA I - CARATTERISTICHE DI 4 METANALISI, 1 REVISIONE COCHRANE E 20 RCT SULL'UTILIZZO DI ACE-I, SARTANI E LORO ASSOCIAZIONE NELLE NEFROPATIE CRONICHE DIABETICHE E NON DIABETICHE (segue)

Autore ed anno	Metodi	Partecipanti	Interventi	Outcomes e Risultati	Note
Marre M, 2004 (20)	RCT; Ac: non chiaro; B: sì; W: menzionati; Analisi ITT: sì	4912 pz con diabete tipo 2, Albuminuria \geq 20 mg/L; creatininemia \leq 150 μ mol/L	Ramipril 2,5 mg/die (2442 pz) vs placebo (2469 pz) Follow-up mediano: 4 anni	Endpoint combinato di morte cardiovascolare, IMA non fatale, icuts, ospedalizzazione per scompenso, ESRD: Ramipril (n. pz che hanno terminato lo studio = 1868) regressione da micro- a normoalbuminuria e da macroalbuminuria ai limiti della significatività ($P < 0.07$). ESRD: nessuna differenza tra i due gruppi	Farmaco sottodosato
Marre M, 2004 (21)	RCT; Ac: non chiaro; B: sì W: menzionati; Analisi ITT: sì	570 pz con diabete tipo 2, PAS 140-180 mmHg, PAD $<$ 110 mmHg, microalbuminuria (20-200 μ g/min) creatininemia \leq 150 μ mol/L.	Enalapril 10 mg/die (286 pz) vs Indapamide SR 1.5 mg/die (284 pz) Follow-up: 1 anno	Variazione rapporto albuminuria/creatininuria: riduzione del 39% con Enalapril e del 35% con Indapamide SR	
Jerums G, 2004 (22)	RCT; Ac: non chiaro; B: sì W: menzionati; Analisi ITT: sì	77 pz con diabete tipo 2, PA $<$ 140/90, microalbuminuria (20-200 μ g/min) creatininemia $<$ 200 μ mol/L.	Perindopril 2-8 mg/die (23 pz) vs Nifedipina (10-40 mg/die) (27 pz) vs Placebo (27 pz) Follow-up mediano: 6 anni	Variazione Albuminuria: riduzione solo nel gruppo Perindopril (Nifedipina +17%, Placebo -10%, $p = 0.04$)	Nel follow-up valori pressori non ottimali nel 70% dei pazienti in placebo, scarsa numerosità per gruppo
Barnett AH, 2004 (23)	RCT; Ac: non chiaro; B: sì W: menzionati; Analisi ITT: sì	250 pz con diabete tipo 2, ipertensione lieve-moderata, Albuminuria 11 - 999 μ g/min, Cier $>$ 70 mL/min/1.73 m ²	Telmisartan 80 mg/die (120 pz) vs Enalapril 20 mg/die (130 pz) Follow-up: 5 anni	Variazione GFR (clearance iohexole): Telmisartan -17.9 mL/min/1.73 m ² ; Enalapril -14.9 mL/min/1.73 m ²	
Plum J, 1998 (24)	RCT; Ac: non chiaro; B: sì W: menzionati; Analisi ITT: sì	9 pz con nefropatie non diabetiche, creatininemia 346 \pm 61 μ mol/L, proteinuria $>$ 1 g/die, ipertensione lieve-moderata	Valsartan 80 mg/die (5 pz) vs placebo (4 pz) Follow-up: 6 mesi	Variazioni PA media: Valsartan riduzione di 13 \pm 7 mmHg GFR: sostanzialmente invariato Proteinuria: Valsartan riduzione di 396 \pm 323 mg/die (26 \pm 18%) ($P < 0.05$)	

TABELLA 1 - CARATTERISTICHE DI 4 METANALISI, 1 REVISIONE COCHRANE E 20 RCT SULL'UTILIZZO DI ACE-I, SARTANI E LORO ASSOCIAZIONE NELLE NEFROPATIE CRONICHE DIABETICHE E NON DIABETICHE (segue)

Autore ed anno	Metodi	Partecipanti	Interventi	Outcomes e Risultati	Note
Luno J, 2002 (30)	RCT; Ac: non chiaro; B: no; W: menzionati; Analisi ITT: sì	45 pz con nefropatie croniche, Clcr 95 ± 33 mL/min, proteinuria > 2 g/die, rapporto proteinuria/creatininuria 3.8 ± 2.4 g/g	Lisinopril fino a 40 mg/die (14 pz) vs Candesartan fino a 32 mg/die (15 pz) vs associazione Lisinopril (fino a 20 mg/die) + Candesartan (fino a 16 mg/die) (16 pz) Follow-up: 6 mesi	Variazioni proteinuria/creatininuria: Lisinopril -50% (IC 95% da -9 a -90, $p = 0.013$), Candesartan -48% (IC 95% da -32 a -63, $p < 0.001$), associazione -70% (IC 95% da -57 a -83, $p < 0.001$)	Scarsa numerosità, dosi doppie nella terapia di combinazione, PA uguale nei 3 gruppi
Nakao N, 2003 (16)	RCT; Ac: non chiaro; B: sì W: menzionati; Analisi ITT: sì	263 pz con nefropatia non diabetica, proteinuria > 0.3 g/die; GFR calcolato 20-70 mL/min/1.73m ²	Trandolapril 3 mg/die (86 pz) vs Losartan 100 mg/die (89 pz) vs associazione Trandolapril 3 mg/die + Losartan 100 mg/die (88 pz) Follow-up mediano: 2.9 anni	Raddoppio della creatinemia o ESRD: Trandolapril 20/85 (23%); Losartan 20/86 (23%); associazione Trandolapril + Losartan 10/85 (11%) Variazioni proteinuria: Trandolapril (mediana -44.3%; Losartan (mediana -42.1%); associazione Trandolapril + Losartan -75.6%	Ottimo disegno sperimentale

Ac: allocation concealment; B: blinding; W: withdrawals; ITT: intention-to-treat

tivi a 1590 soggetti. Anche in questo caso una percentuale significativamente inferiore di soggetti trattati con ACE-I ha raggiunto l'uremia terminale rispetto ai controlli. L'andamento della proteinuria non è stato considerato.

La meta-analisi di Gansevoort et al. (3) ha preso in considerazione solo l'andamento della proteinuria. Gli ACE-I riducevano in media la proteinuria del 39.9% rispetto al 17.0% nei gruppi di controllo. Infine Kshirsagar et al. (4) hanno effettuato una meta-analisi su 16 RCT; 7 degli RCT considerati includevano pazienti con IRC e proteinuria da cause diverse (30% dei soggetti erano diabetici). L'analisi di questi studi ha mostrato una riduzione del rischio relativo per il raddoppio della creatinemia o per l'ESRD del 40% per i soggetti trattati con ACE-I rispetto al placebo.

Oltre agli studi di metanalisi sono stati selezionati 14 RCT pubblicati dopo il 1999, le cui caratteristiche principali sono descritte in dettaglio nella Tabella I. Solo 5 RCT rispondevano ai requisiti di qualità metodologica, quali corretto "allocation concealment", "blinding", descrizione "withdrawals" e "dropouts", analisi "intention-to-treat". Nella maggior parte di questi RCT la terapia con ACE-I risulta efficace nel rallentare la progressione delle nefropatie croniche non diabetiche verso l'ESRD e nel ridurre significativamente la proteinuria.

ACE inibitori nella nefropatia diabetica (Tab. I)

L'evidenza principale per questa Linea Guida deriva dalla revisione *Cochrane* di Strippoli et al. (19), comprendente 39 RCT per un totale di 4008 pazienti. L'analisi combinata dei dati provenienti da 9 RCT (1907 pazienti) ha mostrato una modesta riduzione del rischio di raggiungere l'ESRD nei pazienti trattati con ACE-I rispetto al placebo (RR 0.64; IC 95% 0.40-1.03); debole l'evidenza anche per il rischio di raggiungere il raddoppio della creatinemia rispetto al basale (8 RCT, 1868 pazienti; RR 0.60; IC 95% 0.34-1.05). È importante sottolineare che queste due analisi hanno incluso non solo pazienti con nefropatia conclamata, ma anche pazienti con sola microalbuminuria, che hanno un basso rischio di progredire nel breve verso l'insufficienza renale. L'analisi di 16 RCT (2010 pazienti) ha mostrato una riduzione significativa del rischio di progressione dalla microalbuminuria alla macroalbuminuria (RR 0.45; IC 95% 0.28-0.71), mentre quella di 15 RCT (1888 pazienti) ha mostrato un aumento significativo della probabilità di regressione dalla microalbuminuria a normoalbuminuria (RR 3.42; IC 95% 1.95-5.99) mediante ACE-I. Il confronto indiretto tra ACE-I e sartani non ha mostrato differenze significative sul rischio di progressione (ESRD o raddoppio della creatinemia), né sul passaggio da microalbuminuria a macroalbuminuria. Tuttavia quest'analisi è fortemente limitata dal fatto che gli RCT con maggior peso e terapia con sartani hanno incluso pazienti con nefropatia conclamata, mentre il peso maggiore nell'analisi sugli ACE-I è dato dallo studio MICRO-HOPE (36), che ha inve-

ce arruolato pazienti normo o microalbuminurici.

Anche la meta-analisi di Kshirsagar et al. (4), già menzionata precedentemente, ha mostrato risultati analoghi. Successivamente alla revisione *Cochrane* di Strippoli et al. (19) sono stati pubblicati 4 RCT (20-23); 3 di questi hanno analizzato pazienti con microalbuminuria, mentre uno ha considerato soggetti sia micro- che macroalbuminurici. Lo studio DIABHYCAR (20) non ha evidenziato un effetto significativo, probabilmente a causa dei bassi dosaggi utilizzati. Lo studio DETAIL (23) e NESTOR (21) hanno evidenziato un effetto simile tra ACE-I e, rispettivamente, sartani e calcio-antagonista diidropiridinico sull'albuminuria. Jerums et al. (22) hanno studiato 77 pazienti normotesi con diabete di tipo 2 e microalbuminuria, randomizzati a ricevere perindopril, nifedipina o placebo. Nel primo anno si osservava una riduzione significativa dell'albuminuria solo nel gruppo perindopril; da segnalare la scarsa numerosità dei singoli gruppi.

Sartani nelle nefropatie non diabetiche (Tab. I)

Sono disponibili 4 RCT (13, 15, 16, 24); solo 2 RCT rispondono ai requisiti di qualità metodologica (corretto "allocation concealment", "blinding", descrizione "withdrawals" e "dropouts", "analisi intention-to-treat"). L'evidenza principale arriva dallo studio di Nakao et al. (16), che hanno effettuato un RCT su 263 pazienti con nefropatie croniche proteinuriche, randomizzati a ricevere trandolapril, losartan o la combinazione dei due. Il *follow-up* mediano è stato di 2.9 anni. Una percentuale analoga di pazienti ha raggiunto l'*endpoint* combinato di raddoppio della creatinemia o di ESRD nel gruppo trattato con trandolapril e losartan; l'entità di riduzione della proteinuria era anch'essa simile nei due gruppi.

Sartani nella nefropatia diabetica (Tab. I)

L'evidenza principale per questa Linea Guida deriva dalla già descritta revisione *Cochrane* (19). Tra i 39 RCT inclusi nella meta-analisi, solo 4 RCT hanno paragonato i sartani al placebo ed eventualmente altra terapia antipertensiva, per un totale di 3331 pazienti con diabete di tipo 2 (Tab. I). Due di questi studi, *RENAAL* (37) e *IDNT* (38), hanno arruolato soggetti con IRC e macroalbuminuria, mentre gli altri tre hanno considerato soggetti microalbuminurici (39-41).

L'analisi su 3251 pazienti, provenienti da 3 RCT, ha evidenziato una riduzione significativa sia del rischio di ESRD (RR 0.78; IC 95% 0.67-0.91) che di raddoppio della creatinemia (RR 0.79; IC 95% 0.67-0.93). Da segnalare che nello studio di Parving et al. (41), comprendente solo pazienti microalbuminurici ed inclusi in questa analisi, nessun paziente in entrambi i gruppi ha avuto il raddoppio della creatinemia o raggiunto l'ESRD. I sartani si sono dimostrati efficaci nel ridurre il rischio di progressione dalla microalbuminuria a macroalbuminuria (3 RCT, 761

pazienti; RR 0.49; IC 95% 0.32-0.75); tra i tre studi considerati per quest'analisi, lo studio di Parving et al. (41) aveva un peso preponderante (81.78%). Infine l'analisi combinata di 2 RCT (40, 41), per un totale di 670 pazienti, ha mostrato un effetto significativo dei sartani nell'aumentare la probabilità della regressione dalla microalbuminuria a normoalbuminuria (RR 1.42; IC 95% 1.05-1.93). Anche in questa analisi lo studio di Parving et al. (41) ha avuto un peso preponderante (96.28%). Globalmente, il livello di evidenza dato da questa revisione sullo specifico quesito è limitato dallo scarso numero di studi disponibili (pur in presenza di un elevato numero di pazienti) e dal fatto che singoli studi hanno un peso preponderante sull'analisi. Non ci sono dati a disposizione riguardo ai soggetti con diabete di tipo 1.

Dopo il settembre 2003 è stato pubblicato un solo RCT (23) che ha paragonato la terapia con ACE-I a quella con sartani in una popolazione di soggetti con diabete di tipo 2 e albuminuria, circa l'80% con microalbuminuria, gli altri con macroalbuminuria. Dopo 5 anni di *follow-up* il telmisartan è risultato equivalente all'ACE-I sulla velocità di declino del GFR. Non ci sono differenze tra i due gruppi per quanto riguarda le variazioni dell'albuminuria. Nessun paziente ha raggiunto l'uremia terminale nei due gruppi.

Calcioantagonisti nelle nefropatie croniche (Tab. II)

L'evidenza principale per questo quesito proviene principalmente dalla meta-analisi di Bakris et al. (25), che ha raccolto dati provenienti da 28 RCT con almeno 6 mesi di *follow-up*. Di questi, 21 RCT hanno utilizzato calcio-antagonisti diidropiridinici (CAD), 6 hanno utilizzato calcio-antagonisti non-diidropiridinici (CAND) e uno ha utilizzato entrambe le classi di farmaci. Dall'analisi di 23 RCT con dati di proteinuria (510 pazienti), a parità di riduzione della pressione arteriosa, è emersa una riduzione media della proteinuria significativa solo dopo trattamento con CAND (-30%), mentre i CAD non sembrano modificarla. Dopo aggiustamento per dimensione del campione, durata dello studio e variazione della pressione sistolica, la differenza di effetto antiproteinurico medio tra le due classi non è risultata statisticamente significativa. Dato il piccolo numero di studi che hanno utilizzato CAND, questa meta-analisi non riesce a fornire risultati sull'effetto dei CAND nel rallentare la progressione delle nefropatie.

Dopo questa meta-analisi (25) sono stati pubblicati 6 RCT (14, 17, 22, 26-28), riportati in Tabella II. Risponde ai requisiti della nostra Linea Guida solo uno (17) dei 6 RCT, che ha paragonato enalapril e manidipina. Quest'ultima non determinava una variazione significativa dei livelli di proteinuria dopo 6 mesi di *follow-up* (da 1.6 ± 1.59 a 1.62 ± 1.79 g/die); non ci sono state differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda la funzionalità renale.

Terapie di associazione

Associazione ACE-I e sartani nelle nefropatie croniche (Tab. I)

È stata effettuata una meta-analisi sull'argomento, pubblicata solo in forma di *abstract* (29). Essa ha considerato 11 RCT, che includevano 466 pazienti con nefropatie prevalentemente non diabetiche. L'analisi combinata delle variazioni della proteinuria ha evidenziato una riduzione media del $64.6 \pm 12.1\%$ con la terapia di combinazione rispetto al $37.7 \pm 12.8\%$ con l'ACE-I da solo. Non è stata effettuata un'analisi sul rallentamento della progressione della nefropatia. Degli altri 3 RCT riportati in Tabella IV, solo lo studio COOPERATE (16), già citato, soddisfa i criteri di "allocation concealment", "blinding", segnalazione dei pazienti persi al "follow-up" e analisi statistica "intention-to-treat". Dopo un *follow-up* mediano di 2.8 anni, i pazienti trattati con la terapia di associazione raggiungevano l'*endpoint* combinato di raddoppio della creatinemia o ESRD in una percentuale significativamente inferiore rispetto ai pazienti trattati con losartan o trandolapril in monoterapia. Analogamente il controllo dei valori pressori nei tre gruppi. La terapia di associazione determinava una riduzione significativamente maggiore della proteinuria mediana rispetto ai due farmaci in monoterapia.

Associazione ACE-I e calcio antagonisti nelle nefropatie croniche (Tab. II)

L'evidenza principale proviene da 6 RCT (6, 11, 31-34) pubblicati tra il 1998 e il 2005. Di questi, due hanno studiato pazienti con diabete di tipo 2. In 3 RCT (11, 31, 32) l'associazione prevedeva un CAND, negli altri 3 RCT era presente un CAD (6, 33, 34). Lo studio REIN-2 ha confrontato la terapia con ramipril rispetto alla sua associazione con felodipina in 338 pazienti affetti da nefropatie croniche (34). Nel corso di un *follow-up* mediano di 19 mesi un'analoga percentuale nei due gruppi ha raggiunto l'ESRD. Scopo primario dello studio era paragonare due *target* pressori e non i diversi farmaci antipertensivi. Nello studio PROCOPA (11) 119 pazienti con nefropatie primitive sono stati randomizzati a ricevere trandolapril, atenololo, verapamil o l'associazione verapamil + trandolapril allo stesso dosaggio per 6 mesi. La proteinuria si è ridotta significativamente, ma in modo analogo, nel gruppo trattato con trandolapril o con l'associazione verapamil + trandolapril. In un RCT in aperto, Herlitz et al. (33) hanno paragonato la terapia di associazione ramipril-felodipina alle due monoterapie (a dosaggio maggiore rispetto all'associazione) in 165 pazienti con nefropatie non diabetiche. Nel gruppo trattato con l'associazione, la velocità di progressione dell'IRC (*clearance dell'iohexolo*) e la variazione della proteinuria è stata analoga a quanto riscontrato nel gruppo trattato con il solo ACE-I. I 2 RCT che hanno preso in con-

TABELLA II - CARATTERISTICHE DI UNA METANALISI E 6 RCT* SULL'USO DEL CALCIO ANTAGONISTI (CAD/CAND) NELLE NEFROPATIE CRONICHE DIABETICHE E NON DIABETICHE

Autore ed anno	Metodi	Partecipanti	Interventi	Outcomes e Risultati	Note
Bakris GL, 2004 (25)	Meta-analisi	28 RCT, 1338 pz con nefropatie croniche diabetiche e non (1081 esclusi per valori mancanti)	21 RCT con CAD, 6 con CAND, 1 entrambi Durata: almeno 6 mesi	Proteinuria: CAND riduzione del 30% (IC 95% 10-54, p = 0.01), CAD nessun effetto (+2%)	
Kumar NS, 2004 (26)	RCT	21 pz. con sindrome nefrosica steroideo-resistente	Ramipril (11 pz) vs Verapamil (10 pz) Durata: 12 mesi	Proteinuria: Ramipril: da 6.3 ± 1.9 a 1.8 ± 1.8 g/die, Verapamil: da 5.3 ± 1.9 a 2.7 ± 1.9 g/die	Maggiore riduzione PA con Ramipril
Kojima S, 2004 (27)	RCT; Ac: non chiaro; B: no; W: non menzionati; Analisi ITT: no	28 pz con nefropatie croniche diabetiche e non	Cilnidipina 10 mg/die (14 pz) vs Amlodipina 5 mg/die (14 pz) Durata: 12 mesi	Variatione proteinuria: aumento con Amlodipina	Alcuni pazienti erano in trattamento con ACE-I
Iino Y, 2004 (28)	RCT; Ac: non chiaro; B: no; W: menzionati; Analisi ITT: no	117 pz con nefropatie croniche diabetiche e non, creatinemia < 3 mg/dL, Proteinuria ≥ 0.5 g/die, Ipertensione	Losartan 25-100 mg/die (58 pz) vs Amlodipina 2.5-5 mg/die (59 pz) Durata: 12 mesi	Variatione PA: analoga riduzione. Variatione proteinuria: riduzione significativa con Losartan (a 3, 6, e 12 mesi del 20.7, 35.2 e 35.8%)	Popolazione eterogenea
Bakris GL, 1992 (31)	RCT	30 pz con nefropatia diabetica tipo 2	Lisinopril 10-49 mg vs Verapamil SR 240-480 mg/die vs Lisinopril (10-25 mg/die) + Verapamil SR (187 mg/die) vs Idroclorotiazide (12.5-25 mg/die) + guanfacina 1-3 mg/die Follow up: 12 mesi	Albuminuria: riduzione maggiore dell'associazione Lisinopril + Verapamil (78 \pm 7%) rispetto Lisinopril (59 \pm 4%; p < 0.05) GFR: riduzione inferiore dell'associazione (0.28 \pm 0.07 mL/min) rispetto a Lisinopril (0.69 \pm 0.12 mL/min; p < 0.05);	

segue

TABELLA II - CARATTERISTICHE DI UNA METANALISI E 6 RCT* SULL'USO DEI CALCIO ANTAGONISTI (CAD/CAND) NELLE NEFROPATIE CRONICHE DIABETICHE E NON DIABETICHE (segue)

Autore ed anno	Metodi	Partecipanti	Interventi	Outcomes e Risultati	Note
Bakris GL, 1998 (32)	RCT	37 pz con nefropatia diabetica tipo 2, creatinemia 1.4 ± 0.3 mg/dL, proteinuria 1.3 ± 0.3g/dL	Verapamil 180-360 mg/die vs Trandolapril 2-8 mg/die vs Verapamil (180-240 mg/die+ Trandolapril (2-4 mg/die) Follow-Up	Variatione proteinuria: riduzione maggiore nel gruppo Trandolapril +Verapamil (-62 ± 10%) rispetto a Trandolapril (-33 ± 8%; p < 0.001) e Verapamil (-27 ± 8%; p < 0.001)	Dose media dell'associazione significativamente inferiore rispetto ai singoli farmaci
Ruggenti P, 2005 (34)	RCT	338 pz con nefropatie non diabetiche, Clcr 38 mL/min, proteinuria 2.9 g/die	Ramipril 2.5-5 mg/die vs Ramipril 2.5-5 mg/die + Felodipina 5-10 mg/die Follow-up: 19 mesi	ESRD: Ramipril (basso target PA) 38/167 (23%); Ramipril + Felodipina (target PA convenzionale) 34/168 (20%, p = 0.99)	Scopo primario confronto due target PA diversi in pazienti in ACE-I

* Altri 6 RCT sono riportati in Tab. I: Herlitz H, 2001 (8), Petersen LJ, 2001 (6), PROCOPA Study Group 2002 (11), Hayashi K, 2003 (14), Del Vecchio L, 2004 (17), Jerums G, 2004 (22), CAD: calcio-antagonisti diidropiridini; CAND: calcio-antagonisti non diidropiridini
Ac: allocation concealment; B: blinding; W: withdrawals; ITT: intention-to-treat

siderazione soggetti diabetici (tipo 2) sono del gruppo di Bakris, entrambi su un esiguo numero di pazienti (31, 32).

Sintesi conclusiva dell'evidenza

1) La terapia con ACE-I risulta efficace nel rallentare la progressione delle nefropatie croniche non diabetiche verso l'ESRD e nel ridurre significativamente la protei-nuria (livello 1). L'interpretazione dei risultati della maggior parte degli studi è limitata dal fatto che il gruppo sperimentale ha ottenuto valori pressori più bassi rispetto al gruppo di controllo. Analisi secondarie suggeriscono che, anche dopo aggiustamento per i valori pressori, gli ACE-I mantengono un'efficacia renoprotettiva superiore rispetto agli altri antipertensivi e che, maggiore è la proteinuria, maggiore è l'efficacia degli ACE-I nel rallentare la progressione.

2) Gli ACE-I riducono, anche se moderatamente, il rischio di progressione della nefropatia diabetica verso l'endpoint combinato del raddoppio della creatinemia o dell'ESRD (livello 1). L'inclusione nella revisione sistematica (19) di pazienti con sola microalbuminuria, e quindi con basso numero di eventi, può avere ridotto l'entità dell'effetto della terapia con ACE-I in questa popolazione. La mancanza di un'analisi separata per tipo di diabete non consente di effettuare raccomandazioni specifiche al diabete di tipo 1 o 2. La terapia con ACE-I ha un effetto significativo nel ridurre il rischio di progressione da microalbuminuria a macroalbuminuria e di aumentare la probabilità di regressione da microalbuminuria a normoalbuminuria (livello 1).

3) La terapia con sartani sembra avere un'efficacia analoga agli ACE-I nel rallentare la progressione delle nefropatie croniche non diabetiche verso l'ESRD e nel ridurre la proteinuria (livello 2). Va sottolineato che i risultati si riferiscono ad una popolazione selezionata (50% con glomerulonefrite cronica).

4) La terapia con sartani riduce significativamente il rischio di raggiungere l'endpoint combinato del raddoppio della creatinemia o dell'ESRD nella nefropatia diabetica (livello 1). I sartani sono efficaci anche nel ridurre il rischio di progressione da microalbuminuria a macroalbuminuria e nell'aumentare la probabilità di regressione da microalbuminuria a normoalbuminuria (livello 1). Non ci sono dati in merito al diabete di tipo 1. È stata evidenziata un'efficacia analoga dei sartani rispetto agli ACE-I nell'influenzare la velocità di riduzione del GFR e la microalbuminuria (livello 2).

4) I CAND sembrano avere un effetto antiproteinurico significativo (livello 1); tuttavia tale significatività si perde dopo aggiustamento dell'analisi per dimensione del campione, durata dello studio e variazione della pressione arteriosa sistolica. Non ci sono dati disponibili in merito all'effetto dei CAND nel rallentare la progressione delle nefro-

patie. I CAD non hanno effetto antiproteinurico significativo (livello 1) e non rallentano la progressione delle nefropatie (livello 2).

5) La terapia combinata ACE-I e sartani riduce significativamente la proteinuria e la progressione delle nefropatie croniche non diabetiche rispetto agli stessi farmaci in monoterapia (livello 2). La forza di tale evidenza è limitata dal fatto che proviene da un solo RCT (16) e che l'unica meta-analisi effettuata sull'argomento è stata pubblicata sotto forma di *abstract* (29). Nella nefropatia diabetica non sono stati effettuati per ora studi con più di 6 mesi di *follow-up*.

6) Non esistono studi di meta-analisi che abbiano analizzato l'associazione ACE-I e calcio-antagonisti. Gli RCT effettuati hanno tutti una numerosità limitata e frazionata ulteriormente nei 3 o 4 gruppi di randomizzazione. I dati sono discordanti e quindi non è possibile fare alcuna raccomandazione basata sull'evidenza.

Implicazioni per la pratica clinica

Il trattamento dell'ipertensione arteriosa e la riduzione della proteinuria sono ad oggi i soli interventi terapeutici (oltre alla terapia mirata della nefropatia di base) in grado di rallentare con certezza la progressione dell'IRC. Nelle nefropatie non diabetiche la terapia con ACE-I risulta efficace nel rallentare la progressione verso l'ESRD e ridurre significativamente la proteinuria, ad eccezione dei pazienti affetti da malattia renale policistica. Gli ACE-I si sono dimostrati relativamente sicuri nei pazienti affetti da IRC di grado lieve e moderato; la maggior parte di essi presenta un'iniziale compromissione della funzione renale, seguita poi da un rallentamento del declino della funzione renale. Quando l'aumento della creatinemia è > del 20-30% è utile sospendere il farmaco e deve essere sospettata la presenza di stenosi dell'arteria renale. Utile il controllo periodico anche della potassiemia. L'aggiunta di un diuretico tiazidico o dell'ansa riduce il rischio d'iperkaliemia. Un recente lavoro, pubblicato dopo la stesura di queste Linee Guida, indica che gli ACE-I sono relativamente sicuri ed efficaci anche nelle fasi più avanzate dell'IRC (42).

La terapia con sartani sembra avere un'efficacia analoga agli ACE-I nel rallentare la progressione delle nefropatie croniche non diabetiche verso l'ESRD e nel ridurre la proteinuria. I sartani sono da considerare una valida alternativa agli ACE-I, soprattutto quando gli ACE-I non sono tollerati. Analogamente agli ACE-I, presentano il rischio di un peggioramento dell'IRC e d'iperkaliemia. La terapia combinata ACE-I e sartani riduce significativamente la progressione delle nefropatie croniche non diabetiche e la proteinuria rispetto alla monoterapia.

Gli ACE-I e i sartani riducono il rischio di progressione della nefropatia diabetica verso l'ESRD e da microalbuminuria a macroalbuminuria, aumentando la probabilità di

regressione da microalbuminuria a normoalbuminuria, principalmente nel diabete di tipo 2. Il confronto tra ACE-I e sartani in pazienti con diabete di tipo 2 e microalbuminuria ha mostrato analoga efficacia dei due farmaci; mancano dati nella nefropatia conclamata. L'associazione delle due classi è probabilmente efficace.

I CAND sembrano avere un effetto antiproteinurico clinicamente significativo, ma non ci sono evidenze che questo comporti un rallentamento della progressione verso l'ESRD. Non è quindi possibile una raccomandazione nella pratica clinica. I CAD non riducono la proteinuria né la velocità di progressione delle nefropatie.

L'utilizzo di determinate classi di farmaci antipertensivi a scopo renoprotettivo non può prescindere dal raggiungimento di un *target* pressorio adeguato. Dati provenienti da diverse analisi secondarie hanno evidenziato come più alti sono i valori pressori (in particolare la pressione sistolica e la pressione pulsatoria), maggiore è la velocità di progressione delle nefropatie (35, 43); all'opposto, il raggiungimento di un *target* pressorio adeguato, soprattutto in presenza di proteinuria, riduce la velocità di progressione delle nefropatie (44). La maggior parte delle Linee Guida internazionali consigliano di raggiungere una pressione < 130/80 mmHg, rimanendo però cauti nel ridurre la sistolica al di sotto di 110 mmHg (45).

La mortalità cardio-vascolare rende conto di più del 50% della mortalità dei pazienti in trattamento emodialitico sostitutivo, con un'incidenza di morte secondaria a patologia cardiaca 5-10 volte superiore rispetto alla popolazione generale. Anche per questo motivo, il controllo dei valori pressori durante il trattamento conservativo dell'insufficienza renale è particolarmente importante. Sono in genere necessari diversi farmaci per ottenere un adeguato controllo dei valori pressori, soprattutto nei pazienti con IRC. I farmaci antipertensivi delle varie classi vanno aggiunti progressivamente, a seconda del giudizio del curante, per ottenere un adeguato controllo dei valori pressori. I pazienti con IRC presentano spesso un'ipertensione arteriosa volume dipendente. Per tale motivo è utile spesso associare la terapia diuretica. I diuretici tiazidici non sono efficaci con valori di filtrato glomerulare inferiore a 30 mL/min, mentre i diuretici risparmiatori di potassio vanno evitati per il rischio d'iperpotassiemia. Da preferire quindi i diuretici dell'ansa.

Applicabilità

In Italia non esistono stime precise sulla prevalenza d'IRC in fase conservativa e d'ipertensione arteriosa in questa popolazione e, pertanto, non è possibile stimare l'effetto dei farmaci antipertensivi a scopo renoprotettivo. La maggior parte dei dati ottenuti nei singoli studi considerati in queste Linee Guida sembrano comunque applicabili alla realtà italiana, in quanto 2 RCT multicentrici Italiani,

TABELLA III - COSA DICONO LE ALTRE LINEE GUIDA

Linea Guida	Nazione	Anno	Raccomandazioni su antipertensivi e nefropatie croniche
K-DOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (45)	USA	2004	<i>Non diabetiche:</i> ACE-I più efficaci rispetto agli altri antipertensivi (forte), specialmente se proteinuria. Sartani forse più efficaci rispetto agli altri antipertensivi (debole). I diuretici possono potenziare l'effetto di ACE-I e Sartani (mediamente forte). Combinazione ACE-I e Sartani forse più efficace rispetto alla monoterapia (debole). CAND con effetto antiproteinurico analogo a ACE-I e Sartani (forte) <i>Diabetiche:</i> Diabete tipo 1 con macroalbuminuria: ACE-I (forte), Sartani (debole); diabete tipo 2 con macroalbuminuria: Sartanici (forte), ACE-I (debole). I diuretici possono potenziare l'effetto di ACE-I e Sartani (mediamente forte). CAND con effetto antiproteinurico analogo a ACE-I e Sartani (forte)
JNC 7: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (51)	USA	2003	<i>Non diabetiche:</i> ACE-I e Sartani, vago <i>Diabetiche:</i> ACE-I e Sartani, vago
European Society of Hypertension (52)	Europa	2003	<i>Non diabetiche:</i> ACE-I prima scelta <i>Diabetiche:</i> ACE-I nel tipo 1, Sartani nel tipo 2
British Hypertension Society (53)	Inghilterra	2004	<i>Non diabetiche:</i> ACE-I, vago. Forse non efficaci i Sartani <i>Diabetiche:</i> ACE-I (o Sartani) nel tipo 1, Sartani nel tipo 2
American Diabetes Association (54)	USA	2005	<i>Diabetiche:</i> ACE-I nel tipo 1, ACE-I o Sartani nel tipo 2 per prevenire progressione a macroalbuminuria, Sartani nel tipo 2 per prevenire progressione
International Diabetes Federation (55)	Internazionale	2005	<i>Diabetiche:</i> ACE-I o Sartani indifferentemente
Società Italiana di Nefrologia (56, 57)	Italia	2003	<i>Non diabetiche:</i> ACE-I prima scelta <i>Diabetiche:</i> ACE-I nel diabete tipo 1, Sartani nel diabete tipo 2
European Best Practice Guidelines	Europa	-	<i>Non diabetiche:</i> Nessuna Linea Guida <i>Diabetiche:</i> Nessuna Linea Guida

CAD: calcio-antagonisti diidropiridinici; CAND: calcio-antagonisti non diidropiridinici

l'*AIPRI* (46) ed il *REIN* (47, 48) hanno contribuito in modo significativo alla dimostrazione dell'efficacia degli ACE-I nelle nefropatie non diabetiche; anche i 2 RCT che hanno studiato il ruolo dei sartani nella nefropatia diabetica conclamata di tipo 2, *RENAAL* e *IDNT* (37, 38), condotti a livello internazionale, hanno incluso una certa percentuale di pazienti italiani. I dati disponibili sulla terapia d'associazione ACE-I e sartani sono stati invece ottenuti principalmente in soggetti giapponesi, prevalentemente affetti da glomerulonefrite cronica e, quindi, non sono necessariamente applicabili alla popolazione italiana e a soggetti con altre nefropatie (in particolare nefropatia diabetica).

Implicazioni per la ricerca

Molto è già stato fatto in merito all'utilizzo dei farmaci antipertensivi a scopo renoprotettivo. Rimangono tuttavia ancora alcuni quesiti irrisolti o non ancora completamente chiariti, che potranno essere aree di ricerca futura. Non è chiaro se gli ACE-I siano efficaci nella malattia renale policistica; sarebbe quindi utile testare meglio gli ACE-I o i sartani in questa patologia. Attualmente è in corso uno studio multicentrico Italiano, volto a chiarire se gli ACE-I e i sartani sono efficaci nei pazienti con nefropatia ad IgA e proteinuria < 1 g/die (49). Manca inoltre un chiaro confronto su larga scala, sia "testa a testa" tra ACE-I e sartani, sia sull'associazione delle due classi nelle nefropatie diabetiche (separando il tipo 1 dal tipo 2) e non diabetiche. Eventuali studi sull'argomento dovranno ottenere un controllo dei valori pressori equivalente nei diversi gruppi e utilizzare lo stesso dosaggio del farmaco, sia in monoterapia sia durante l'associazione. Rimane ancora da definire se dosaggi sovramassimali di ACE-I o sartani possono avere un effet-

to maggiore rispetto ai dosaggi tradizionali. Infine, poiché recenti segnalazioni indicano un possibile ruolo della terapia con antagonisti dell'aldosterone nel ridurre la proteinuria e la progressione delle nefropatie (50), occorrerà testare tali farmaci, sia da soli, che in associazione agli ACE-I o sartani, tenendo presente il rischio d'iperkaliemia connesso al loro utilizzo.

Altre Linee Guida

La letteratura scientifica sull'argomento contiene numerose indicazioni terapeutiche nell'ambito di revisioni e di opinioni degli Autori, che riuniscono evidenze ed impressioni personali, sebbene le Linee Guida basate sulle evidenze siano poche. Nella Tabella III è schematizzato il contenuto delle Linee Guida di altre Società Scientifiche (45, 51-57).

Ringraziamenti

Si ringraziano la Dr.ssa S. Tedoldi (U.F. Ipertensione e Nefrologia Preventiva, IRCCS Policlinico Multimedica, Sesto San Giovanni, (MI) e la Dr.ssa C. Bonifati (Bari) per il prezioso aiuto nella ricerca bibliografica, nell'analisi statistica e nella stesura delle Tabelle.

Indirizzo degli Autori:
Dr.ssa Lucia Del Vecchio
Unità d'Ipertensione e Nefrologia Preventiva
IRCCS Multimedica
Via Milanese, 300
20099 Sesto San Giovanni (MI)
e-mail: luciadelvechio@yahoo.com

Bibliografia

1. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-Converting Enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A Meta-Analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73-87.
2. Giatras I, Lau J, Levey AS. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. *Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease Study Group. Ann Int Med* 1997; 127: 337-45.
3. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH, de Zeeuw D, de Jong PE. Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1963-74.
4. Kshirsagar AV, Hogan SL, Falk RJ, Colindres R. E Effect of ACE inhibitors in diabetic and nondiabetic chronic renal disease: a systematic overview of randomized placebo-controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 695-707.
5. Kumagai H, Hayashi K, Kumamaru H, Saruta T. Amlodipine is comparable to angiotensin-converting enzyme inhibitor for long-term renoprotection in hypertensive patients with renal dysfunction: a one-year, prospective, randomized study. *Am J Hypertens* 2000; 13: 980-98.
6. Petersen LJ, Petersen JR, Talleruphuus U, et al. A randomized and double-blind comparison of isradipine and spirapril as monotherapy and in combination on the decline in renal function in patients with chronic renal failure and hypertension. *Clin Nephrol* 2001; 55: 375-83.
7. Marin R, and Investigators of the ESPERAL Study. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. *J Hypertens* 2001; 19: 1871-6.
8. Herlitz H, Harris K, Rislér T, et al. The effects of an ACE inhibitor and a calcium antagonist on the progression of renal disease: the Nephros Study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2158-65.

9. Giri S, Mahajan SK, Sen R, Sharma A. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitor on renal function in patients of membranoproliferative glomerulonephritis with mild to moderate renal insufficiency. *J Assoc Physicians India* 2002; 50: 1245-9.
10. Wright JT, Bakris G, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288: 2421-31.
11. The PROCOPA Study Group. Dissociation between blood pressure reduction and fall in proteinuria in primary renal disease: a randomized double-blind trial. *J Hypertens* 2002; 20: 729-37.
12. van Dijk MA, Breuning MH, Duiser R, van Es LA, Westendorp RG. No effect of enalapril on progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2314-20.
13. Segura J, Praga M, Campo C, Rodicio JL, Ruilope LM. Combination is better than monotherapy with ACE inhibitor or angiotensin receptor antagonist at recommended doses. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2003; 4: 43-7.
14. Hayashi K, Kumagai H, Saruta T. Effect of efonidipine and ACE inhibitors on proteinuria in human hypertension with renal impairment. *Am J Hypertens* 2003; 16: 116-22.
15. Matsuda H, Hayashi K, Saruta T. Distinct time courses of renal protective action of angiotensin receptor antagonists and ACE inhibitors in chronic renal disease. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 271-6.
16. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117-24.
17. Del Vecchio L, Pozzi M, Salvetti A, et al. Efficacy and tolerability of mandipiline in the treatment of hypertension in patients with non-diabetic chronic kidney disease without glomerular disease. Prospective, randomized, double-blind study of parallel groups in comparison with enalapril. *J Nephrol* 2004; 17: 261-9.
18. Elung-Jensen T, Heisterberg J, Sonne J, Strandgaard S, Kamper AL. Enalapril dosage in progressive chronic nephropathy: a randomised, controlled trial. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 87-96.
19. Strippoli GF, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ* 2004; 329: 828.
20. Marre M, Lievre M, Chatellier G, Mann JF, Passa P, Menard J. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ* 2004; 328: 495.
21. Marre M, Puig JG, Kokot F, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens* 2004; 22: 1613-22.
22. Jerums G, Allen TJ, Campbell DJ, et al. Long-term renoprotection by perindopril or nifedipine in non-hypertensive patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diab Med* 2004; 11: 1192-9.
23. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1952-61.
24. Plum J, Bunten B, Nemeth R, Grabensee B. Effects of the angiotensin II antagonist valsartan on blood pressure, proteinuria, and renal hemodynamics in patients with chronic renal failure and hypertension. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2223-34.
25. 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.
26. Kumar NS, Singh AK, Mishra RN, Prakash J. Comparative study of angiotensin converting enzyme inhibitor and calcium channel blocker in the treatment of steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *J Assoc Physicians India* 2004; 52: 454-8.
27. Kojima S, Shida M, Yokoyama H. Comparison between cilnidipine and amlodipine besilate with respect to proteinuria in hypertensive patients with renal diseases. *Hypertens Res Clin Exp* 2004; 6: 379-85.
28. Iino Y, Hayashi M, Kawamura T, et al. Renoprotective effect of losartan in comparison to amlodipine in patients with chronic kidney disease and hypertension—a report of the Japanese Losartan Therapy Intended for the Global Renal Protection in Hypertensive Patients (JLIGHT) study. *Hypertens Res* 2004; 27: 21-30.
29. Owda AK, Kimball S, Alam MG. The antiproteinuric effect of combination of angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE-I) and Angiotensin receptor Blocker (ARB) in non-diabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 119A.
30. Luno J, Barrio V, Goicoechea MA, et al. Effects of dual blockade of the renin-angiotensin system in primary proteinuric nephropathies. *Kidney Int* 2002; 62 (Suppl.): S47-52.
31. Bakris GL, Barnhill BW, Sadler R. Treatment of arterial hypertension in diabetic humans: importance of therapeutic selection. *Kidney Int* 1992; 41: 912-9.
32. Bakris GL, Weir MR, DeQuattro V, McMahon FG. Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998; 54: 1283-9.
33. Herlitz H, Harris K, Risler T, et al. The effects of an ACE inhibitor and a calcium antagonist on the progression of renal disease: the Nephros Study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2158-65.
34. Ruggenenti P, and REIN-2 Study Group. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 939-46.
35. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitors on progression of advanced polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 67: 265-71.
36. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000; 355: 253-9.
37. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.
38. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. 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.
39. Cheung R, Lewanczuk RZ, Rodger NW, et al. The effect of valsartan and captopril on lipid parameters in patients with type II diabetes mellitus and nephropathy. *Int J Clin Pract* 1999; 53: 584-92.
40. Tan KC, Chow WS, Ai VH, Lam KS. Effects of angiotensin II receptor antagonist on endothelial vasomotor function and urinary albumin excretion in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18: 71-6.
41. Parving HH, and Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-8.
42. Hou FF, Zhang X, Zhang GH, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 2006; 354: 131-40.
43. Bakris GL, and RENAAL Study Group. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1555-65.
44. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 877-84.
45. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (Suppl. 1): S1-290.
46. Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the angiotensin-

- converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 939-45.
47. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857-63.
 48. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999; 354: 359-64.
 49. Pozzi C, Del Vecchio L, Casartelli D, et al. ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers in IgA nephropathy with mild proteinuria: the ACEARB study. *J Nephrol* 2006 19 (4): 508-14.
 50. Aldigier JC, Kanjanbuch T, Ma LJ, Brown NJ, Fogo AB. Regression of existing glomerulosclerosis by inhibition of aldosterone. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3306-14.
 51. Chobanian AV, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High 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.
 52. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
 53. Williams B, and BHS guidelines working party, for the British Hypertension Society. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. *BMJ* 2004; 328: 634-40.
 54. American Diabetes Recommendations. *Diab Care* 2005; 28 (Suppl. 1).
 55. Website International Diabetes Federation: <http://www.idf.org/home/index.cfm?unode=B7462CCB-3A4C-472C-80E4-710074D74AD3>.
 56. Cianciaruso B, and Italian Society of Nephrology. Conservative therapy guidelines for chronic renal failure. *G Ital Nefrol* 2003; 20 (Suppl. 24): S48-60.
 57. De Ferrari G, and Italian Society of Nephrology. Guidelines for diagnosis and therapy of diabetic nephropathy. *G Ital Nefrol* 2003; 20 (Suppl. 24): S96-108.